



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



---

---

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

APLICACIÓN DE SELLADORES DE FIBRINA EN  
REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA: REVISIÓN DE LA  
LITERATURA.

**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:

LEYDI SALEM SANTOS PEÑA

TUTOR: Esp. PATRICIA CARDOSO JIMÉNEZ

ASESOR: Mtra. LOURDES MORENO REYES



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.

## **DEDICATORIAS**

El resultado de este trabajo lo dedico a Flora López Solorzano, más que una madre, mi ángel guardián.

A mi padre José Alberto Vicenteño P., aunque ya no se encuentra en este plano terrenal, sus consejos y enseñanzas me acompañan para seguir mi camino.

A mi familia por todo su apoyo moral y económico. Por haber contribuido a formar la persona que soy hoy, mis valores, mis creencias y mi esencia. También dedico mi trabajo a Aldo Mariano Jaimes por su acompañamiento, motivación y por haberme inspirado a buscar la mejor versión de mi durante la carrera.

A los amigos que hicieron más llevadero el camino, a los que rieron conmigo, me tendieron la mano cuando lo necesité y estuvieron conmigo hasta el final.

Agradezco a la Maestra Lourdes Moreno Reyes por su paciencia, por inspirarme a ser mejor y por ser un punto clave en mi formación profesional.

También agradezco al Maestro Fidel Hirata Tajara por todo el conocimiento que adquirí a su lado y haber representado un pilar en mi aprendizaje.

Finalmente, expreso mi gratitud con la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme brindado conocimiento, aprendizaje y muchas experiencias que hoy forman parte de mi.

*“Es un error creer que los sueños se hacen realidad sin ofrecer nada a  
cambio.”*

*Carlos Ruíz Zafón*

## ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN .....	1
II.	FIBRINA Y EL COÁGULO.....	4
	Cascada de coagulación y formación de fibrina.....	4
	Papel biológico de la fibrina en el proceso de cicatrización...	11
	El papel del coágulo en la regeneración ósea.....	13
III.	SELLADORES DE FIBRINA.....	15
	Método de obtención de concentrado de fibrinógeno.....	15
	Componentes.....	17
	Presentaciones.....	20
	Propiedades de los selladores de fibrina.....	22
IV.	APLICACIÓN DE SELLADORES DE FIBRINA EN EL CAMPO MÉDICO.....	23
V.	INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES EN ODONTOLOGÍA.....	26
	Aplicaciones de los selladores de fibrina en el campo odontológico	
	a) Coadyuvante para la hemostasia.....	26
	b) Cirugía mucogingival.....	27
	c) Regeneración ósea guiada .....	28

d) Elevación de seno.....	36
Contraindicaciones.....	39
<b>VI. PROTOCOLO DE PREPARACIÓN PARA EL ÁREA ODONTOLÓGICA.....</b>	<b>40</b>
<b>VII. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....</b>	<b>46</b>
<b>VIII. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.....</b>	<b>47</b>
<b>VIII. ALMACENAMIENTO.....</b>	<b>48</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>49</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>50</b>

## I. INTRODUCCIÓN

Con el objetivo de aumentar los niveles deficientes de hueso alveolar, la regeneración ósea guiada (ROG) se ha valido de materiales cuyo método de acción es la estimulación de las células que participan en el proceso de remodelación ósea de manera que se lleve a cabo la regeneración de hueso para la futura colocación de implantes dentales. De manera convencional, además del uso de injertos y sustitutos óseos, existen materiales que participan como barrera para delimitar el sitio quirúrgico y evitar la infiltración de células que no sean promotoras de la formación ósea.<sup>1</sup>

Entre las técnicas que han sido documentadas en la literatura, el hueso autólogo se ha descrito como el “estándar de oro” en procedimientos de regeneración ósea guiada debido a las características de osteogénesis, osteoconducción y osteoinducción que éstos injertos poseen. A pesar de los buenos resultados que se han obtenido con los autoinjertos, la literatura menciona diversas complicaciones asociadas al procedimiento quirúrgico, como son la cantidad limitada de injerto en el sitio donador, morbilidad en el paciente, dolor, hinchazón, hemorragia, alteraciones nerviosas como parestesia, hematomas e infecciones subsecuentes. Además, la literatura menciona que el paciente requiere de mayor tiempo de recuperación debido a que tiene dos sitios quirúrgicos, los cuales requieren una mayor administración de anestésico, generando tiempos quirúrgicos mayores y por lo tanto, mayor trauma.<sup>2, 3,4</sup>

Posteriormente, como alternativa a los injertos autólogos se introdujeron técnicas que utilizan sustitutos óseos, los cuales fueron introducidos a principios de los años 90 por Nevins, Mellonig, Buser y cols, quienes los describen como material de relleno osteoconductor inerte que funciona como andamiaje para la formación de hueso. Esto, aunado a la introducción de las membranas no reabsorbibles de politetrafluoretileno (e-PTFE) en 1969 dieron paso a la generación de nuevas técnicas en

regeneración ósea.<sup>5</sup> Sin embargo, con estas técnicas también se han reportado diversas complicaciones, como la exposición de las membranas que generalmente conllevan el riesgo de infección, causando el fracaso del proceso de regeneración, requiriendo entonces de un segundo evento quirúrgico para su resolución<sup>6,7</sup>

El uso de mallas de titanio fue implementada por Nyman en 1980 en la técnica de regeneración ósea y permite dar forma y mantener el espacio entre la malla y el defecto.

Celleti y cols. reportaron en 1994 que la presencia de poros ubicados a lo largo de la superficie de la malla permiten el aporte vascular en las estructuras como la mucosa y el hueso durante la regeneración y facilita los procesos metabólicos y nutrición de los tejidos. A pesar de que el uso de injertos particulados asociados con una malla de titanio representaron un método predecible para la regeneración ósea guiada se han reportado distintas desventajas. Una de las principales complicaciones del uso de la malla de titanio es la dehiscencia de los tejidos blandos y, por ende, la exposición de la malla. Maiorana y cols. describieron en 2001 que la exposición de la malla conduce a la reabsorción temprana del sitio.

Las condiciones anatómicas del sitio pueden afectar directamente el éxito de la cirugía. Los tejidos blandos son descritos como limitantes, especialmente, en sitios atróficos y en incrementos verticales. La cercanía de las inserciones musculares y la baja cantidad de mucosa queratinizada influyen en la movilización del colgajo y consecuentemente aumentan el riesgo de dehiscencia.

La utilización de las mallas de titanio requieren una segunda intervención quirúrgica para su retiro, lo que aumenta la morbilidad del paciente.<sup>8,9</sup>

Es por ello que ha sido necesario buscar alternativas que disminuyan las complicaciones reportadas en las técnicas ya mencionadas. Realizando una búsqueda bibliográfica, la literatura reportó que se desarrollaron materiales que parten de la importancia de la fibrina en el proceso de

reparación de tejidos.<sup>10</sup> El uso de selladores de fibrina en el área dental inició en los años 80s, su aplicación fue en cirugía oral en pacientes con problemas de hemostasia, posteriormente, en el área de la periodoncia fue usado en 1988 por Pini Prato y cols para tratar defectos intraóseos y estabilizar membranas en procedimientos de ROG.<sup>11</sup> La primer aplicación para cirugía ósea guiada fue reportada en 1989 por Wittkampf, quien describió la técnica como una forma sencilla de manejar los gránulos de hidroxiapatita en la reconstrucción de rebordes alveolares delgados.<sup>12</sup> También ha sido usado para la preservación de alveolos y la estabilización de injertos de tejido conectivo. Más recientemente, la técnica ha sido modificada por diferentes autores como Corrente, Abundo, Cardaropoli y cols. quienes reportaron que la fibrina tiene un importante papel biológico ya que actúa como estabilizador y confiere al injerto la capacidad de aumentar su resistencia mecánica reduciendo así la posibilidad de que exista exposición del material.<sup>6</sup> Brennan reportó en 1991 que el tejido tiene excelente tolerancia a la aplicación de selladores de fibrina.<sup>13</sup>

En esta revisión bibliográfica abordaremos la aplicación de los selladores de fibrina en las técnicas actuales de ROG así como las consideraciones para su uso correcto. Discutiremos cuáles son las indicaciones y contraindicaciones de la técnica, tomando en cuenta los principios biológicos de la ROG así como la acción biológica de los materiales.

## **II. Fibrina y el Coágulo**

### **Cascada de la coagulación y formación de fibrina.**

Cuando ocurre la ruptura de un vaso sanguíneo, de manera inmediata se inicia el mecanismo de hemostasia que tiene por objetivo detener la pérdida de sangre. Inicialmente ocurren dos eventos, La hemostasia primaria que implica un conjunto de mecanismos: El espasmo vascular o vasoconstricción, formación del tapón plaquetario; y la coagulación sanguínea: formación del coágulo .<sup>14, 15</sup>

#### **El espasmo vascular o vasoconstricción:**

Es el primero en aparecer como respuesta al estímulo del traumatismo generando contracción en la pared del vaso para reducir el flujo sanguíneo.

#### **La formación del tapón plaquetario:**

Se lleva a cabo por acción de las plaquetas en cuya superficie hay una capa de glucoproteínas que le confieren la capacidad de adherencia a las células dañadas de la pared del vaso sanguíneo y por el contrario evita la adherencia a las células endoteliales normales. El endotelio está sobre colágeno de tejido conjuntivo además de diferentes células y proteínas que pueden realizar la activación plaquetaria y dar inicio a la formación del coágulo. Las células endoteliales poseen una membrana plasmática que contiene CD39, una enzima que se encarga de la desintegración del ADP, participante en el proceso de agregación plaquetaria, para evitar la adherencia de las plaquetas al endotelio normal.

Cuando las plaquetas tienen contacto especialmente con las fibras de colágeno entran en un proceso de cambio drástico en el que adoptan aumento de volúmen y formas irregulares de las que sobresalen numerosos seudópodos; sus proteínas contráctiles entran en acción y

liberan factores activos. Aumenta la capacidad de adhesión al colágeno presente en el tejido y se da lugar a la segregación de ADP y tromboxano  $A_2$  que provocan la reacción de liberación plaquetaria, posteriormente actúan de manera sucesiva en las plaquetas adyacentes para activarlas y reclutarlas hacia las plaquetas que se encuentran adheridas a las fibras de colágeno de manera inicial, lo que da como resultado la agregación plaquetaria.

La fuerza del flujo sanguíneo podría provocar el desprendimiento de las plaquetas adheridas a las fibras de colágeno, es por esto que las células endoteliales inician la producción de la proteína de von Willebrand que se filtra en el tejido traumatizado y actúa como factor de adhesión entre las plaquetas y el colágeno.

Al principio el tapón plaquetario se muestra laxo pero las plaquetas activadas ayudan a activar factores plasmáticos para la conversión de fibrinógeno en fibrina formando hebras que se unen firmemente a los sitios de unión de las plaquetas para fortalecer el tapón y volverlo inflexible. <sup>15, 16</sup>

La formación del tapón plaquetario constituye la fase final de la hemostasia primaria, siendo el primer sistema de cierre de las heridas vasculares representa el punto de partida para la siguiente fase: Formación del coágulo sanguíneo.

### **Formación de coágulo sanguíneo:**

En la sangre existen dos grupos de sustancias que regulan la presencia de coágulos en la sangre: los anticoagulantes y los procoagulantes. De manera general los anticoagulantes predominan en el torrente sanguíneo y evitan que la sangre se coagule mientras está en circulación y los procoagulantes entran en acción cuando existe la presencia de una rotura o herida vascular que requiere detener la salida de sangre desencadenando los mecanismos de la hemostasia primaria. Una vez que

se establece el tapón plaquetario, concluye la hemostasia primaria y requiere de la conversión de fibrinógeno en fibrina para fortalecerse.

Las plaquetas activadas proporcionan fosfolípidos y  $\text{Ca}^{2+}$  que son necesarios para convertir una glucoproteína formada en el hígado llamada protrombina en una enzima activa llamada trombina. La conversión requiere del factor activador de la protrombina y puede ocurrir por medio de dos vías: La vía intrínseca y la vía extrínseca aunque ambas vías interactúan entre sí y son reguladas por una serie de proteínas plasmáticas conocidas como factores de la coagulación.

### **Vía extrínseca:**

Se inicia con un traumatismo de la pared vascular o los tejidos extravasculares que entren en contacto con la sangre desencadenando los siguientes mecanismos: (*Imagen 1A*)

1. Liberación del factor tisular: También conocido como tromboplastina tisular compuesto generalmente por fosfolípidos y un complejo lipoproteico que funciona como una enzima proteolítica.

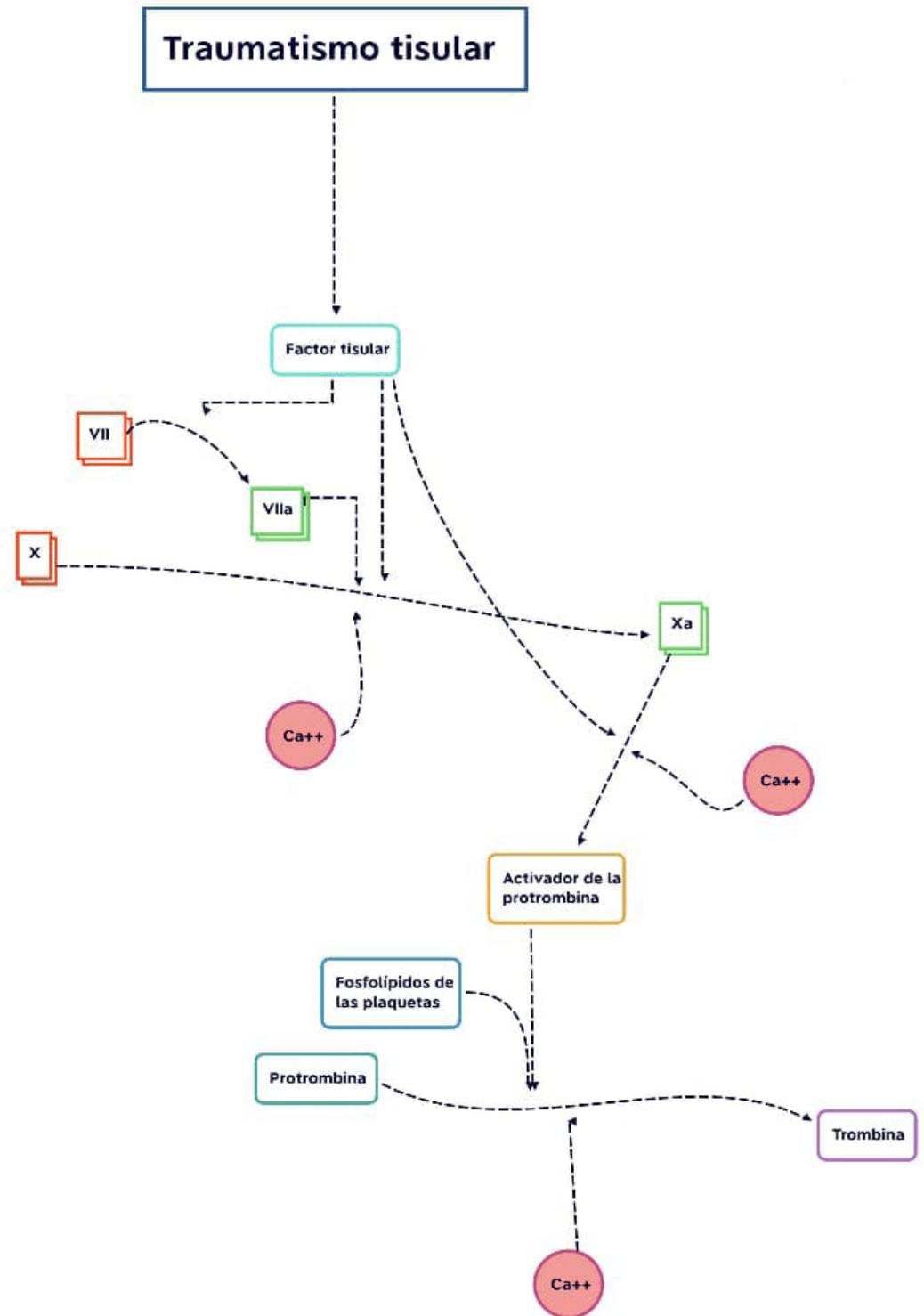
2. Activación del factor X: Participación del factor VII y del factor Tisular. El factor tisular forma complejos con el factor VII y en presencia de  $\text{Ca}^{+2}$  ejerce acción enzimática sobre el factor X para activarlo y se vuelve Factor Xa.

3. Factor de Xa sobre la formación del activador de la protrombina: Participación del factor V. El factor Xa se combina con los fosfolípidos tisulares o con fosfolípidos liberados por las plaquetas y el factor V para activar el complejo activador de la protrombina. En presencia de  $\text{Ca}^{+2}$  la protrombina se divide para formar trombina y dar lugar al proceso de coagulación. Al activarse la trombina se activa el factor V que le confiere un acelerador adicional a la activación de protrombina.

1

2

3

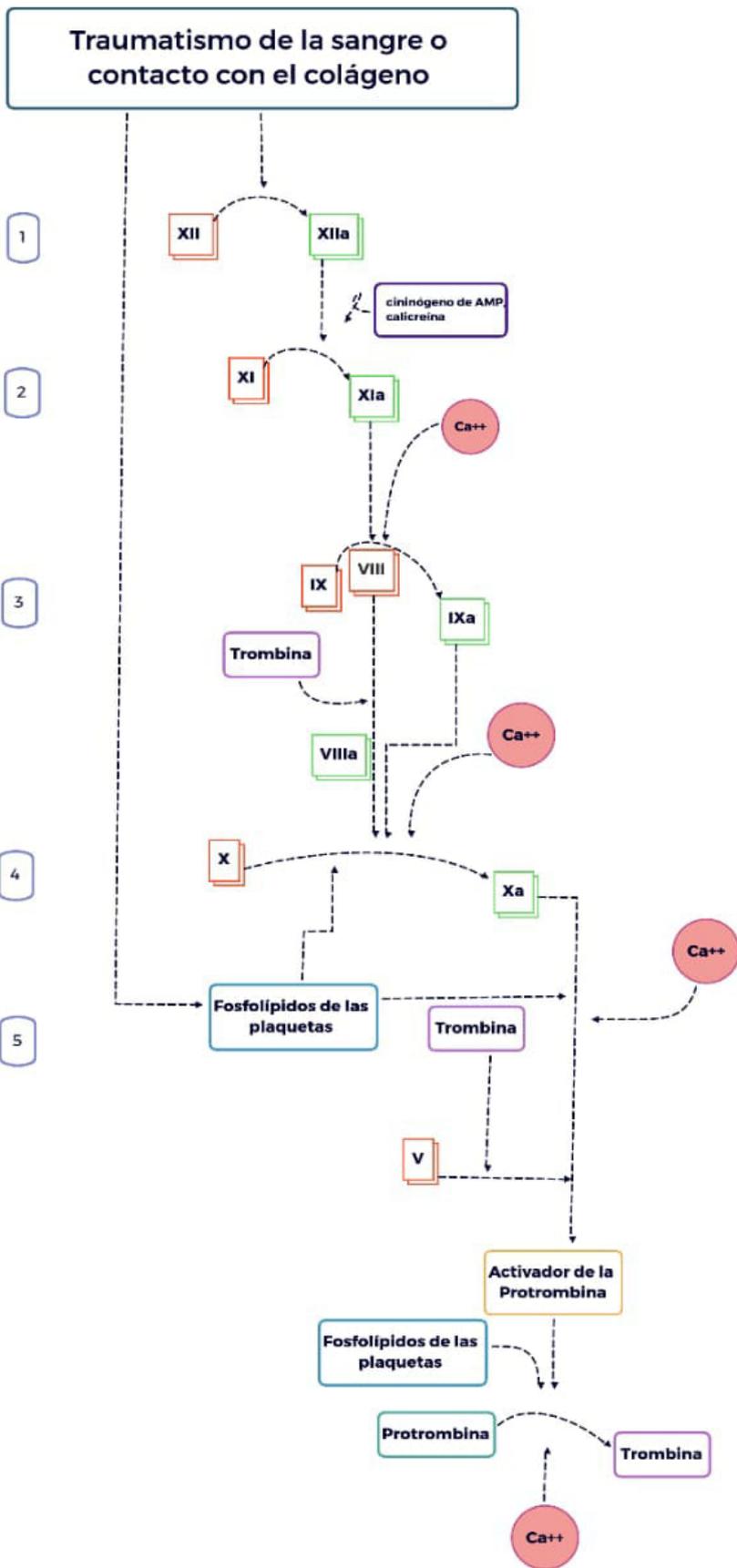


Imágen 1A Vía extrínseca de la Cascada de la Coagulación Sanguínea. Tomada de Guyton. Tratado de Fisiología Médica. 11° Ed.

### **Vía intrínseca:**

Se inicia cuando ocurre la exposición del plasma a una superficie de carga negativa proporcionada por el colágeno en el sitio de herida.  
(Imagen 1B)

1. Se activa a una proteasa llamada factor XII.
2. De manera simultánea, debido al trauma ocurre una liberación de fosfolípidos provenientes de las plaquetas que contienen al factor plaquetario 3.
3. El factor XIIa activa al factor XI . Esta reacción requiere de cininógeno de alto peso molecular y de precalicreína para su aceleración.
4. El factor XIa activa al factor IX
5. El factor IXa en combinación con el factor VIII, los fosfolípidos plaquetarios y el factor 3 activa al factor X.
6. El factor Xa en combinación con el factor V y las plaquetas o fosfolípidos del tejido forman el complejo activador de protrombina.
7. El activador de protrombina inicia la división de protrombina para formar la trombina.



Imágen1B Vía intrínseca de la Cascada de la Coagulación Sanguínea. Tomada de Guyton. Tratado de Fisiología Médica 11ª Ed.

## **Formación de Fibrina**

### **Conversión del fibrinógeno en fibrina**

La trombina actúa sobre el fibrinógeno para eliminar cuatro péptidos de peso molecular bajo para formar una molécula de monómero de fibrina capaz de polimerización con otras iguales para formar fibras de fibrina. Durante las fases iniciales las moléculas de fibrina se unen mediante enlaces de hidrógeno no covalentes débiles por lo que requiere del factor estabilizador de fibrina que debe activarse por sí mismo, además de ser activado también por la misma trombina, opera para crear enlaces covalentes y entrecruzamientos entre las fibras de fibrina y así contribuye a la fortaleza de la red de fibrina.

De esta manera se establece la composición del coágulo pues las fibras de fibrina se establecen en diferentes direcciones atrapando células sanguíneas, plaquetas y plasma y se adhieren a las superficies dañadas vasculares de este modo el coágulo es capaz de adherirse a cualquier brecha vascular e impide la salida de cantidades de sangre.

### **Retracción del coágulo y expresión de suero:**

El coágulo comienza a contraerse a medida que secreta suero. El suero es plasma sin fibrinógeno y es el precursor soluble de la fibrina.

Al eliminarse todo el fibrinógeno y la mayoría de los demás factores de la coagulación el suero no puede coagularse y de esta manera es posible diferenciarlo del plasma.

## **Papel biológico de la fibrina en el proceso de cicatrización**

Durante los primeros estadios de la formación del coágulo la fibrina se presenta como moléculas de monómero cuyas uniones son débiles e inestables. Su organización carece de entrecruzamientos que contribuyen a la fuerza tridimensional de la malla de fibrina.

Durante esta etapa el coágulo es débil e inestable. Carece de atrapamiento de componentes celulares, plaquetas y plasma necesarios para su adherencia a las paredes vasculares dañadas y por tanto, para ser capaz de detener el flujo sanguíneo.

La fibrina constituye un medio provisional estabilizador que debe estar presente hasta que se lleve a cabo la reparación definitiva de la pared vascular <sup>14</sup> constituye el almacén del coágulo hemostático. <sup>15</sup>

Además es una matriz natural que sirve como andamiaje para la adhesión, proliferación y diferenciación de las células precursoras como los fibroblastos, durante los primeros estadios de la regeneración de tejidos las células efectoras y precursoras realizan una migración a la red de fibrina mientras que los factores de crecimiento penetran en el mismo y dan inicio al proceso de cicatrización. <sup>16</sup>

Además de la acción estabilizadora y adhesiva que la fibrina confiere sobre el coágulo, actúa en la prevención de la coagulación sanguínea en el sistema vascular normal.

Como se mencionó antes, en el torrente sanguíneo los procesos de coagulación son regulados por sustancias que actúan como estimulantes y/o inhibidores. La fibrina representa un papel importante en la acción antitrombótica actuando como uno de los anticoagulantes más importantes en la sangre. Cuando se empieza a desarrollar el coágulo

sanguíneo inicia un proceso llamado retroalimentación positiva, es decir, dado que la acción proteolítica de la trombina le permite actuar sobre otros factores como la misma protrombina, es posible generar más trombina que a su vez actúa sobre los factores de la coagulación sanguínea responsables del activador de protrombina. De esta forma, se genera trombina en mayor cantidad y el coágulo sanguíneo obtiene mayor volumen, por lo que es necesario regular la acción de la trombina con el fin de evitar que el volumen del coágulo exceda los límites de la zona de reparación.

En el momento que se da la formación del coágulo un alto porcentaje de la trombina formada a partir de la protrombina es adsorbida por las redes de fibrina del retículo a medida que aparecen. Con este mecanismo es posible evitar la diseminación de la protrombina en el torrente sanguíneo y, por ende, la extensión excesiva del coágulo.

El restante de trombina que fue adsorbida por las fibras de fibrina se combina con una alfa globulina llamada antitrombina III o cofactor antitrombina-heparina que bloquea en mayor medida el efecto de la trombina sobre el fibrinógeno y posteriormente inactiva a la propia trombina.<sup>15</sup>

## **El papel del coágulo en la Regeneración ósea**

La importancia de la estabilidad del coágulo sanguíneo en la regeneración ósea radica en que funciona como una fuente rica en citocinas, moléculas de señalización y factores de crecimiento derivados de las plaquetas que participan como potentes mitógenos y tienen habilidad de quimiotaxis para atraer neutrófilos y monocitos a la zona de reparación.

Además del aporte vascular y celular el coágulo sanguíneo será el precursor del tejido de granulación vascular pues éste podrá ocupar el sitio una vez que el coágulo haya sido disuelto después de culminar el mecanismo de lisis.

Inicialmente el coágulo sanguíneo es removido. Cuando se da su formación se atrapa gran cantidad de proteínas plasmáticas en el retículo de fibrina, como la euglobulina llamada plasminógeno o profibrinolisisina que al activarse se convierte en una sustancia llamada plasmina o fibrinolisisina. Los tejidos de la pared vascular dañada liberan al activador de plasminógeno tisular (t-PA). Una vez que el coágulo haya detenido la hemorragia, convierte el plasminógeno en plasmina.

La plasmina o fibrinolisisina es una enzima proteolítica que digiere las fibras de fibrina y otras proteínas coagulantes como el fibrinógeno y los componentes del activador de protrombina y elimina de manera sucesiva el coágulo de sangre restante innecesario y se da paso a la formación inicial de tejido de granulación.

El tejido de granulación, a su vez, constituye el sitio de la formación y remodelación inicial de hueso intramembranoso. Es rico en vasos sanguíneos que serán clave para la formación osteoide y posteriormente la mineralización de tejido óseo por el aporte vascular y nutricional que proporcionan.

Las células osteogénicas importantes para la cicatrización del hueso pueden ser derivadas de tres tejidos principales: el periostio, endostio, y células mesenquimales indiferenciadas pluripotenciales. La médula proporciona un tejido rico en células indiferenciadas que pueden ser transformadas en osteoblastos y osteoclastos.

El tejido óseo depositado se convertirá principalmente en hueso lamelar maduro por remodelación secundaria. Hay una relación íntima entre los vasos sanguíneos recién formados y la formación ósea de novo . Ha sido demostrado que es necesario esperar entre 6 y 9 meses para que se llene completamente el defecto, que de manera inicial es ocupado por el coágulo sanguíneo que será reemplazado por hueso nuevo.

Buser y cols. reportaron que realizar perforaciones en el hueso cortical permite la migración de células con potencial angiogénico y osteogénico. Sin embargo algunos estudios han demostrado que la regeneración ósea puede darse sin realizar perforaciones en la cortical.

El concepto del fenómeno de aceleración regional (FAR) fue introducido varias décadas atrás. Los factores de crecimiento tales como los derivados de las plaquetas y proteínas morfogenéticas pueden ser liberados para mejorar la regeneración periodontal y la formación de hueso periimplantario.<sup>6, 17</sup>

### **III. Selladores de Fibrina**

Los adhesivos tisulares son producidos a base de sustancias como el fibrinógeno, poliacrilato, condroitín sulfato, colágeno, albúmina, entre otros. La literatura reporta que una de las preparaciones sintéticas más comunes de adhesivos tisulares es la hecha a base de cianoacrilato mientras que la más común de las preparaciones naturales es la hecha a base de fibrinógeno.

Los cianoacrilatos son polímeros derivados de varias moléculas de etil cianoacrilato que aíslan la herida y permeabiliza impidiendo la entrada de fluidos corporales. A diferencia de los adhesivos tisulares naturales, los sintéticos y semisintéticos no son biodegradables y son reconocidos como un cuerpo extraño para el cuerpo, desencadenando reacciones de inflamación además de reacciones alérgicas.

Los adhesivos tisulares naturales tienen capacidad de biocompatibilidad. Los selladores de fibrina tienen su origen a base de una combinación de soluciones de fibrinógeno y trombina en presencia de cloruro de calcio, también contienen Factor XIII y fibronectina. Ambas soluciones se mezclan en razón de 1:1 y su mecanismo de acción se basa en imitar los procesos naturales de la coagulación sanguínea. Cuando se combina con trombina, el fibrinógeno soluble es transformado en fibrina insoluble que forma un retículo con propiedades adhesivas y hemostáticas, de esta manera promueve la cicatrización de la herida.

#### **Métodos de obtención de concentrado de fibrinógeno.**

##### **Método de Precipitación química:**

La bibliografía reporta que el primer laboratorio en obtener concentrado de fibrinógeno se basó en el método de precipitación química. El fibrinógeno se precipita del plasma en presencia de sustancias químicas

como sulfato de amonio, éter, etanol, polietileno, entre otras. Una de estas sustancias es adherida al plasma en una proporción apropiada, luego la mezcla es incubada en condiciones estrictas. Como resultado el precipitado de fibrinógeno y el flotante son centrifugados para obtener concentrado de fibrinógeno.

### **Método de Crioprecipitación:**

El principal material para aislar el concentrado de fibrinógeno es plasma autólogo o alogénico obtenido directamente de la sangre o bien, por medio de plasmaféresis automatizada. El plasma alogénico debe ser sometido a cuarentena o llevar a cabo una inactivación patógena con algún sistema. Aunado a esto, el plasma debe ser compatible con el tipo de sangre receptor.

El método consiste en una descongelación lenta de una unidad de plasma fresco congelado a 2-6°C, seguido de centrifugación para obtener de 20-30ml de crioprecipitadorico en proteínas plasmáticas como fibrinógeno, fibronectina, factor VIII, IX y factor de Willebrand. El material puede ser guardado a -80°C o por cuatro horas a temperatura ambiente.

La concentración del fibrinógeno es menor que la obtenida en el método de precipitación química, además que el método de obtención es más invasivo y aumenta la posibilidad de provocar transmisiones patógenas si no se maneja de forma adecuada. La concentración de fibrinógeno puede aumentar si se realiza aislamiento adicional.

En contraste con los productos comerciales, los factores como la calidad del plasma, condiciones del donador, las condiciones de obtención, preparación y almacenamiento pueden afectar la concentración de fibrinógeno.

El concentrado de fibrinógeno en un laboratorio lleva aproximadamente dos días en la recolección de sangre/plasma y esto debe ser tomado en cuenta para la planeación del procedimiento. <sup>18</sup>

## **Componentes**

Generalmente los componentes de fibrina suelen ser fibrinógeno, trombina y cloruro de calcio, aunque también pueden estar presentes otros componentes como el Factor XIII y aprotinina. Los componentes son formulados como dos soluciones que se mezclan para imitar la fase final de la cascada de la coagulación sanguínea.

Usualmente una de las soluciones se compone principalmente por fibrinógeno y suele contener algunas proteínas plasma como la fibronectina y posiblemente Factor XIII; la segunda contiene trombina y cloruro de calcio. Existen casos en los que la aprotinina puede estar incluida en alguna de las dos soluciones.

En un estudio realizado por Gernold Wozniak en 2013, expone a los componentes en torno a las propiedades que confieren al sistema de selladores de fibrina.

- a) Fibrinógeno: Es el componente estructural principal incluido en los selladores de fibrina. El fibrinógeno soluble es convertido en la forma de monómero de fibrina que posteriormente polimeriza y se transforma en una estructura tridimensional insoluble.
- b) Trombina: Es el segundo componente principal. De manera enzimática divide el fibrinógeno en fibrina para iniciar la polimerización promoviendo la asociación de fibras laterales y activa al Factor XIII.
- c) Factor XIII. Es el factor estabilizador de la fibrina. Su importancia radica en la regulación de la coagulación y la fibrinólisis por medio del entrecruzamiento del coágulo de fibrina en desarrollo. En su forma activada funciona como catalizador en la reticulación de los monómeros y polímeros de fibrina por lo que contribuye de manera importante a la estabilización del coágulo.

- d) Aprotinina: Es un agente antifibrinolítico que inhibe la tripsina, calicreína, plasmina y, por lo tanto, la activación de plasminógeno. Es sugerido que la adición de estos agentes puede alargar la vida inicial del sellador de fibrina.
- e) Cloruro de Calcio: La presencia de iones de Calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) es necesaria para la conversión de fibrinógeno en fibrina y la activación del Factor XIII, que representan los principales eventos que involucran a la fibrina en la cascada de coagulación sanguínea.<sup>19</sup>

Mark R. Jackson publicó en 2001 un estudio en donde describió el desarrollo de los selladores de fibrina y expuso un resumen de las marcas comerciales disponibles hasta ese momento y sus componentes.

En 2006 Roger Tredree y cols. publicaron un artículo cuyo objetivo fue evaluar las diferencias entre los selladores de fibrina y determinaron que las marcas disponibles en el mercado se pueden diferenciar en cuanto al componente proteico, la concentración de trombina y el agente estabilizador.

En la siguiente tabla se resumen las concentraciones de los componentes en relación con las marcas comerciales revisadas en la literatura. (*Tabla 1*)

Componentes (Concentración)		Proteína Plasmática	Fibrinógeno	Trombina	Cloruro de Calcio	Factor XIII	Aprotinina
Marca Comercial							
TISEEL liofilizado	Frasco 1	96-125 mg/mL	72-110 mg/mL	***	***	10-50 U/mL	3,000 KIU/mL
	Frasco 2	***	***	400-625 UI/mL	36-44 µmol/mL	***	***
TISEEL congelado	Cámara 1	96-125 mg/mL	72-110 mg/mL	***	***	10-50 U/mL	3,000 KIU/mL
	Cámara 2	***	***	400-625 UI/mL	36-44 µmol/mL	***	***
BERIPLAST		65- 115 mg/mL	90 mg/mL	500 UI/mL	***	60 U/mL	1000 KIU/mL
QUIXIL		60-80 mg/mL	40-60 mg/mL	1000 UI/mL	***	***	***(ácido tranexámico 100 mg/mL)

Tabla 1: Tabla de componentes de selladores de fibrina . 19, 20, 21

## **Presentaciones**

Roger Tredree y cols. señalaron también que existe una variabilidad entre los selladores, tanto en el tiempo de preparación como en estabilidad después de la congelación o reconstitución.

De acuerdo con Jackson MR quien manifestó en su estudio en 2001 una revisión de los antecedentes históricos de los selladores de fibrina, los primeros disponibles comercialmente fueron el Tisseel y Beriplast HS. Dichas marcas se distribuyen comercialmente como dos soluciones.

Beriplast es suministrado en forma liofilizada, mientras que Tisseel puede presentarse en forma liofilizada o congelada.

El sellador de fibrina de dos componentes suele aplicarse con un sistema de jeringa de doble cañón que permite la aplicación simultánea en volúmenes iguales de ambas sustancias. Teniendo en cuenta la bibliografía citada se ilustran algunas presentaciones de las marcas comerciales revisadas en la misma.

Marca Comercial	Presentación	Ilustración
Tisseel	Liofilizado	 <p>Imagen 2A Presentación liofilizada de selladores de fibrina, tomado de Manual de preparación de Tisseel. Pixanemd. disponible en: <a href="http://shorturl.at/cjCW7">shorturl.at/cjCW7</a></p>
Descripción		
Consta de dos viales que contienen preparaciones en polvo y dos viales que contienen preparaciones líquidas. <sup>21, 22</sup> (Imagen 2A)		
Marca Comercial	Presentación	 <p>Imagen 2B Presentación congelada de selladores de fibrina, tomado del Tisseel [sellante de fibrina] para atención quirúrgica, Baxter, disponible en: <a href="http://shorturl.at/bfkrx">shorturl.at/bfkrx</a></p>
Tisseel	Congelado	
Descripción		
Consiste en una jeringa precargada de doble cámara. <sup>23</sup> (Imagen 2B)		
Marca Comercial	Presentación	 <p>Imagen 2C Presentación liofilizada de selladores de fibrina, tomado de Beriplast P Combi-Set 1ml, hdmall, disponible en: <a href="http://shorturl.at/ktu27">shorturl.at/ktu27</a></p>
Beriplast	Liofilizado	
Descripción		
Se presenta como polvo y disolvente. <sup>22, 23</sup> (Imagen 2C)		

## **Propiedades de los adhesivos/ selladores de fibrina.**

Las propiedades físicas y químicas dependen principalmente de la concentración de trombina y fibrinógeno. Cuando se tiene alta concentración de trombina es posible inducir la formación del coágulo sanguíneo a mayor velocidad y la formación rápida del coágulo es preferible para lograr el sellado de la rotura vascular de forma temprana, por el contrario la concentración baja de trombina requiere mayor tiempo y precisión en la técnica.

La concentración alta de fibrinógeno confiere mayor fuerza a la adhesión del tejido, de esta forma se ve beneficiado el impedimento de la salida de flujo sanguíneo.

Actualmente han sido desarrolladas numerosas modificaciones del sellador de fibrina. Algunas marcas comerciales ofrecen diferentes presentaciones: congelados o liofilizados. El material es preparado inmediatamente antes de su uso. Se disuelve en un buffer o es descongelado a la temperatura indicada por el fabricante.<sup>21</sup>

## **IV. APLICACIÓN DE LOS SELLADORES DE FIBRINA EN EL CAMPO MÉDICO**

La bibliografía reportó que el uso de fibrina data desde la Primera Guerra Mundial en forma de parches para controlar el sangrado de los órganos parenquimatosos. La combinación de fibrinógeno de origen autólogo y solución de trombina fue usado inicialmente en 1940, combinado con injertos humanos de piel. En 1970 mediante pruebas en animales fue demostrada la reducción del número de suturas requerido para realizar anastomosis. En 1974 el adhesivo de fibrina proveniente de crioprecipitado autólogo y solución de trombina fue utilizado para la reparación de nervios periféricos en humanos.<sup>25</sup>

En cirugía general la aplicación de los selladores y adhesivos tisulares se realiza en función de reparar tejidos blandos, reforzar heridas quirúrgicas e incluso reemplazar técnicas de sutura convencionales. Una de las principales necesidades de cirugía general es que la hemostasia se lleve a cabo adecuadamente. El uso de selladores en cirugía se describe ampliamente en la literatura, está reportado que tiene la ventaja de reducir el sangrado posoperatorio y/o fuga de bilis, factores que puede afectar de manera negativa el pronóstico a largo plazo; también pueden usarse para prevenir la fuga de fluidos corporales como linfa, fluido cerebrovascular o líquidos gastrointestinales.<sup>25</sup>

Es administrada en pacientes con desórdenes de la coagulación porque funciona como hemostático en pacientes con tiempos de sangrado prolongados o que tienen medicación anticoagulante.<sup>21</sup>

Además de las aplicaciones ya mencionadas, se aplica en especialidades médicas, como cirugía oftálmica, neurológica, cardiovascular, torácica, entre otras.

- a) En medicina regenerativa se utiliza en la reconstrucción de hueso. La red de fibrina sirve como andamio y material de soporte para la formación de células osteopromotoras incorporándose en los sitios donde se haya perdido la continuidad del hueso, además da soporte a la reparación del cartílago, tendones y ligamentos. Durante el proceso de coagulación, la fibrina integra los elementos tisulares e injerto, lo que facilita la técnica para el cirujano.
- b) Medicina estética. Los adhesivos de fibrina son aplicados principalmente en la fijación de grandes superficies de piel o injertos de piel. Varios estudios han demostrado que su aplicación incrementa la tolerancia al injerto confiriendo mayor firmeza y aumentando el tiempo de vida útil, disminuye la formación de hematomas y elimina la necesidad de utilizar un drenaje especial para la herida. Los selladores de fibrina pueden ser aplicados a los sitios que son susceptibles a la flexión o tensión que son difíciles de enriquecer. También se ha observado incremento de tejido de granulación en el sitio.
- c) Cirugía oftálmica: La sutura quirúrgica del tejido ocular con frecuencia provoca enrojecimiento ocular, irritación, infección, y algunas veces, en caso de trasplante, puede existir la resección del injerto. Los adhesivos naturales como la fibrina se consideran más convenientes para este tipo de cirugía. Es utilizado para la reconstrucción de párpado, para el cierre de la conjuntiva, cierre de la córnea en caso de perforaciones, en el tratamiento de las úlceras en la córnea y como medio de fijación en trasplantes de córnea.
- d) Otorrinolaringología: Es utilizado en los procedimientos de timpanoplastia, tonsilectomía gracias a que sella los vasos sanguíneos e impide la salida de sangre.
- e) Neurología: El fluido cerebroespinal consiste mayormente en agua con pequeños niveles de proteínas por lo que no tiene propiedades hemostáticas. Los selladores de fibrina son aplicados para detener

las fugas del fluido cerebroespinal durante ciertos procedimientos como reparación de la duramadre o el cierre de hernias intracraneales. Algunos médicos de un centro en Roma aplicaron el sellador de fibrina en cirugía craneal y espinal reportando ausencia de fuga de fluido cerebroespinal, además confirmaron la eficacia del sellador de fibrina para la descompresión microvascular, rizotomía, laminectomía, y craneotomía.

- f) Cardiovascular: En cirugía de bypass coronario, la aplicación de selladores de fibrina debe ser realizada con precaución para minimizar cualquier riesgo de aplicación intravascular. Además, son utilizadas pequeñas cantidades de adhesivos de fibrina para sellar suturas complejas y como medio inmovilizador en caso de canulación venosa. Ha demostrado ser eficaz para el control del sangrado mediastinal, para detener el fluido del pericardio y para sellar suturas arteriales.
- g) Cirugía torácica: La aplicación del sellador es relativamente difícil debido a la estructura anatómica y las propiedades fisiológicas de los pulmones. A pesar de los obstáculos representados, el sellador de fibrina tiene capacidad de detener fugas de aire durante el periodo postoperatorio y para el tratamiento de fístulas broncopleurales. Alrededor de 1993, existieron reportes del éxito en la aplicación de selladores de fibrina en pleurodesis. Médicos de un centro en Tokyo reportaron reducción en la incidencia de complicaciones postoperatorias en el tratamiento del cáncer de pulmón. <sup>21</sup>
- h) Cirugía gastrointestinal: Es aplicado en el tratamiento de pacientes que presentan úlceras pépticas.

Todas estas aplicaciones están basadas en el principio de bioadhesión, definido como el proceso mediante el cual las macromoléculas de origen natural o sintético se adhieren a un tejido biológico en el cuerpo durante un período extendido de tiempo. <sup>25</sup>

## **V. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES EN ODONTOLOGÍA**

### **Aplicaciones de los selladores de fibrina en el campo odontológico**

En el área quirúrgica de la odontología son aplicables las propiedades de los selladores de fibrina, partiendo de la importancia del coágulo y la fibrina en la reparación de tejidos.

#### **a) Coadyuvante para la hemostasia**

En el campo de la cirugía odontológica el control del sangrado es de vital importancia para un adecuado manejo quirúrgico. Los pacientes que padecen trastornos en el sistema hemostático corren el riesgo de sufrir pérdida de sangre de manera prolongada o excesiva. Para que se lleve a cabo la cicatrización normal de las heridas es necesaria la participación de los diferentes factores que participan en la cascada de la coagulación sanguínea para dar inicio al proceso de reparación.

La literatura informa que la fibrina participa de manera importante en la formación del coágulo, para evitar la salida de flujo sanguíneo, mejorar la adhesión a los tejidos dañados y facilita la llegada de células al sitio de reparación para dar lugar al proceso de reparación, estimulando la formación del tejido de granulación y el aumento de la deposición de colágeno.

El uso de sellador de fibrina como sellador/adhesivo operativo en cirugía se confiere sus, ya vistas, propiedades coadyuvantes en el sistema de coagulación para controlar el sangrado en situaciones que así lo requieren, como extracción dental o cirugía en pacientes con hemofilia u otras coagulopatías.<sup>20</sup>

## **b) Cirugía mucogingival**

Uno de los factores más importantes para tener éxito en la cirugía mucogingival es el cierre correcto de los márgenes de la herida quirúrgica. El uso de suturas ha sido la forma convencional para reposicionar los colgajos, sin embargo, representan algunas deficiencias como inflamación aguda e infección posoperatoria. Según la bibliografía, Pini Prato y colaboradores compararon el uso de suturas en la cirugía periodontal frente al sistema de sellado de fibrina en 1986, describieron en sus resultados que el uso de sutura convencional aporta solamente fijación marginal al cierre de la herida, mientras que el sistema de sellado de fibrina confiere adhesión en la totalidad del tejido.

La adhesión en toda la superficie combinada con la propiedad de aceleración en la hemostasia ayudan a prevenir el desplazamiento del colgajo y la formación de hematomas.

Además de dichas características, expusieron que el sistema de sellado de fibrina aportaba adhesión y fijación sin necesidad de generar lesiones, mientras que la sutura convencional tiene la necesidad de hacer ejercer tensión en los tejidos. Dicho trauma se exagera al tratarse de colgajos pequeños, dado que el suministro vascular es menor en comparación con colgajos de mayor tamaño.

Como ventajas en la técnica quirúrgica, describieron mayor facilidad en el empleo del sistema de selladores de fibrina lo que reduce el tiempo en la técnica quirúrgica y el procedimiento se vuelve relativamente más sencillo tanto para paciente como operador, sumando el hecho de que las suturas convencionales suelen causar molestia en la zona quirúrgica durante el periodo posoperatorio. Finalmente, los autores concluyen la conveniencia general del uso del sistema de sellado de fibrina según sus ventajas, sin embargo deben evaluarse con base en el costo beneficio aplicado a cada paciente.<sup>11, 27</sup>

### **c) Regeneración ósea guiada**

En los procesos de regeneración ósea, la fibrina se utiliza como andamio para la incorporación de células, proteínas y otros agentes biológicos que participan en el proceso de regeneración, además, desarrolla un papel importante en la fijación de diferentes componentes de los biomateriales para proporcionar retención a largo plazo en el sitio quirúrgico.

Además se desempeña de manera positiva en el desarrollo de la vascularización y la maduración de los vasos sanguíneos dentro de los defectos óseos y tiene un papel regulador de la diseminación de plaquetas y células endoteliales; la proliferación de fibroblastos y formación de tejido.<sup>19</sup>

La reducción de los niveles de hueso alveolar es un factor que afecta de manera negativa la colocación de implantes dentales. La ROG representa un método viable para la ganancia predecible de hueso y hacer posible la colocación de implantes dentales. La restauración ideal sería aquella capaz de restablecer en su totalidad las dimensiones originales de la cresta alveolar.

Corrente, Abundo, Cardaropoli, Martuscelli y Trisi realizaron un reporte en 1997 con el propósito de investigar la posibilidad de obtener aumento de los niveles supracrestales con la combinación de un material reabsorbible para la creación de espacio estabilizado con sistema de sellador de fibrina- fibronectina y la colocación inmediata de implantes dentales en sitios extremadamente atróficos.

Luego de seis meses posteriores al procedimiento de la colocación de implantes, se realizó un nuevo estudio con el objetivo de evaluar la regeneración ósea a nivel histológico y clínico.

La evaluación histológica se realizó mediante pequeñas tomas de muestra del tejido regenerado adyacente a los implantes. Los resultados mostraron la presencia de partículas de injerto no reabsorbidas intercaladas en el tejido óseo recién formado. Además se registró la presencia de diferentes elementos como numerosos osteocitos, fibras de Sharpey inmersas a través de la matriz mineralizada, macrófagos multinucleares y la presencia de osteoblastos y osteoclastos posicionados sobre las partículas de injerto óseo, también se registró presencia de espacios medulares vascularizados bajo microscopía de luz polarizada. El hueso neoformado se mostró con un aspecto fibroso similar al hueso del periostio .

Las partículas de injerto óseo estaban en contacto directo con la matriz ósea.

Datos como el aspecto irregular en las líneas interfaciales de las partículas óseas se puede sugerir que hubo actividad de reabsorción inicial. También el hecho de que el hueso fue capaz de penetrar dentro de los poros de las partículas aún presentes, es posible especular que la cicatrización inicial fue regulada por invasión vascular con un subsecuente depósito óseo en las paredes que condujo a la obliteración de los poros.

Los resultados clínicos arrojaron que no hubo reporte de inflamación por exposición del material de injerto óseo durante la fase de reparación en ninguno de los casos tratados. En su mayoría hubo cobertura completa de tejido con aspecto de hueso cortical sobre las cuerdas del implante expuestas.

Los casos de mayor dificultad, presentaban entre 5 y 7mm de exposición supracrestal y mostraron resultados de reparación completa al igual que las dehiscencias óseas periimplantarias y los defectos infraóseos.

La mayoría de los casos mostraron un relleno óseo completo del defecto inicial , sin embargo, aún el menor porcentaje de casos tuvo niveles de sustitución ósea oscilantes entre 33.35% y 75%.

Algunos autores como Palmer, Simion, Jovanovic y cols. sugerían el uso de membranas oclusivas en la ROG, sin embargo los estudios que realizaron no arrojaron diferencias significativas entre los resultados obtenidos con la utilización de membranas oclusivas y el desuso de las mismas. Cortellini y cols. sugirieron el uso de un material mantenedor de espacio en combinación con un medio estabilizador para obtener nuevos niveles óseos sin hacer uso de las membranas oclusivas.

Partieron de la idea de que el efecto de la creación de espacio podría lograrse mediante el carbonato de calcio dadas sus propiedades osteoinductoras y su comportamiento como material reabsorbible. Aunado a esto se hizo la selección de un sistema de sellado de fibrina-fibronectina como material estabilizador gracias a sus propiedades biocompatibles y mecánicas, también se postuló que su uso podría asegurar la estabilización del coágulo sanguíneo y el aislamiento de la zona de formación ósea.

En este estudio fue comprobado que existe mayor formación ósea en sitios experimentales con aplicación de selladores fibrina en comparación con los grupos de control. <sup>6</sup>

En ocasiones es requerida la combinación de la terapia periodontal y ortodóntica. Cardaropoli y cols. reportaron en un estudio realizado en 2006 que la enfermedad periodontal avanzada es capaz de crear defectos infraóseos en las zonas adyacentes a los dientes migrados patológicamente. La terapia ortodóntica tiene un enfoque de carácter efectivo para dar resolución a la migración dental una vez que haya sido controlada la infección.

La terapia ortodóntica-periodontal para tratar estos defectos consistió en aumentar el nivel óseo de los defectos y posteriormente ejercer fuerzas ortodónticas para mover los dientes hacia los sitios requeridos. Como ya se ha descrito, los procedimientos de regeneración periodontal tienen por objetivo recuperar los niveles óseos que han sido perdidos por diferentes factores. En este estudio se describe al material óseo de origen bovino como un injerto por sus propiedades osteoinductivas, lo que puede conducir a una regeneración periodontal sobre las superficies óseas y radiculares que fueron previamente lesionadas.

Los autores reportaron ausencia de complicaciones como infecciones, complicaciones en el cierre de la herida o exposición de los materiales de injerto y posterior a los movimientos ortodónticos los dientes tratados se movieron hacia mesial además que los diastemas lograron un cierre en la totalidad de los casos.

Desde el punto de vista radiológico fue apreciado relleno óseo y disminución en las dimensiones del defecto.

Este estudio demuestra la efectividad de la combinación de terapia periodontal y ortodóntica en el tratamiento de defectos infraóseos adyacentes a los dientes migrados. La combinación de terapia regenerativa y mecánica utilizada en esta técnica reduce la profundidad de las periodontales y recesiones gingivales hasta parámetros saludables y mejora la posición de la papila interdental. En parámetros generales se consideró al tratamiento como un factor positivo al componente intrusivo del movimiento de ortodoncia.<sup>27</sup>

En los años posteriores, durante 2013, Cardaropoli y cols. Expusieron las situaciones en las que son necesarios los procedimientos de regeneración. Cuando la altura del hueso no es suficiente para permitir una adecuada inserción del implante en relación con el espacio o cuando no es posible obtener estabilidad primaria adecuada en los

procedimientos de rehabilitación protésica. La técnica de ROG es capaz de proveer resultados positivos para dichas necesidades.

La técnica de ROG representa un desafío a nivel clínico pues se enfrentan a la presión externa ejercida sobre los tejidos, lo que representa un factor negativo para el éxito de la cirugía, sin embargo han sido estudiados y desarrollados distintos materiales para reducir en medida de lo posible los efectos negativos. El estudio tiene por objetivo evaluar la posibilidad de obtener aumento de niveles óseos alrededor de implantes oseointegrados utilizando mineral óseo bovino en combinación con un sistema sellador de fibrina-fibronectina y una membrana colágena como cobertura.

Después de las fases quirúrgica y post quirúrgica fue reportada la ausencia de complicaciones en el tejido blando y un cierre total de la herida quirúrgica. A los seis meses posteriores se detectó la presencia de tejido duro similar al hueso en los sitios tratados.

Los resultados demostraron la efectividad de la técnica utilizada. A nivel histológico se reportó que la presencia de hueso bovino inorgánico resultó en la formación de hueso en distintas etapas de remodelación y maduración.

Hasta la fecha del estudio realizado han sido obtenidos resultados optimistas con la aplicación de este sistema. <sup>5</sup>

Los tratamientos de regeneración ósea se enfrentan a complicaciones propias de la morfofisiología de la zona. La zona posterior de la mandíbula representa una zona complicada para llevar a cabo la regeneración dada la forma en la que se reabsorbe el hueso y en que se manifiesta la atrofia es una de las razones por la que se reportan fracasos en un alto porcentaje en dicha zona. Para satisfacer las necesidades se implementó la técnica con lámina cortical que representa un gran avance, utilizando una membrana que está hecha de hueso cortical. La lámina

cortical es una membrana hecha de hueso porcino colagenado y se produce en tres diferentes versiones: Lámina curva, Lámina suave y como capa de hueso.

Pagliani y cols. fueron los primeros en reportar el uso de la lámina cortical, en 2001 describiendo la eficacia en la protección de los defectos injertados sobre los implantes.

Wachtel y cols. informaron en 2014 que obtuvieron resultados clínicos favorables en numerosos casos tratados implementando la lámina cortical como membrana para el tratamiento de defectos horizontales.

Happe y Slotte dieron informes sobre varios casos en los que la lámina se utilizó para el tratamiento de defectos horizontales en la zona estética, en los que obtuvieron resultados tanto biológicos como estéticos de excelencia.

Rossi y cols. realizaron un estudio clínico e histológico en 2016 en un grupo de pacientes que presentaban reabsorción en la zona posterior de la mandíbula tratados con injertos óseos porcinos colagenados mezclados el coágulo sanguíneo y cubiertos con lámina cortical curva. Luego de 6 a 8 meses fueron colocados los implantes en la zona y a nivel clínico los resultados mostraron osteointegración de todos los implantes y a nivel histológico mediante realización de biopsias, fue demostrado que las áreas injertadas con la lámina cortical presentaron tejido óseo vivo.

En la fase de reparación, si existe exposición de la lámina, la saliva y las enzimas orales, dependiendo de las características individuales, se hidroliza o permanece expuesta al tiempo que el tejido blando se granula a su alrededor.<sup>28</sup>

Actualmente el área ortopédica y maxilofacial hace uso de la aplicación de las cerámicas de fosfato de calcio (Ca-P) debido a sus propiedades osteoconductoras y también han implementado el uso de selladores o

adhesivos de fibrina gracias a sus propiedades como agente hemostático, quimiotáctico y mitogénico además de participar como andamiaje para cultivos y trasplantes celulares.

La biocerámicas en combinación con los selladores o adhesivos de fibrina proporciona un biomaterial compuesto moldeable capaz de endurecer por sí mismo.

Le Nihohuannen y cols. Realizaron un estudio que tiene por objetivo demostrar las propiedades osteogénicas de esta combinación utilizando modelos animales.

Los gránulos de Ca-P se componen en un 60% de hidroxiapatita y 40% de fosfato tricálcico beta en peso. El pegamento de fibrina se compone a base de fibrinógeno, trombina y otros factores biológicos participantes en el proceso de reparación de tejidos.

Posteriormente se realizaron pruebas para valorar la efectividad de la técnica.

Los resultados demostraron que el pegamento de fibrina, además de inducir la cicatrización de músculos y huesos, en los conejos utilizados en el estudio indujo también la formación de hueso ectópico en ovejas. Fue registrada la formación de hueso ectópico en las zonas que tenían contacto directo con los gránulos biocerámicos, dentro de los macroporos y puenteando las partículas para formar trabéculas. Estas trabéculas se mostraban similares en número y espesor a las propias del animal.

El hueso neoformado se mostró mineralizado además de que se registró presencia de células óseas y estructuras haversianas.<sup>29</sup>

En 2019 Süloğlu y cols. realizaron un estudio cuyo objetivo del es comparar la efectividad del uso de la cerámica bifásica sintética recubierta

con adhesivos tisulares en combinación con sellador de fibrina-fibronectina sembrados con células inducidas de manera osteogénica previamente diferenciadas de las células mesenquimatosas de tejido adiposo. La evaluación se realizó mediante pruebas histológicas para determinar actividades enzimáticas y expresiones de marcadores osteogénicos, además de pruebas de microscopía electrónica de barrido. La bibliografía reporta que se han realizado estudios para determinar el potencial de las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo en combinación con diferentes factores de crecimiento que ayudan en la formación de hueso. En este estudio ha sido evaluado el comportamiento de las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo ontogénicamente inducidos en combinación con los diferentes adhesivos tisulares durante el proceso de adhesión, crecimiento, síntesis de colágeno y calcificación.

El adhesivo o sellador de fibrina es participa como un andamiaje fisiológico con potencial para estimular la proliferación de células de crecimiento y reparación de tejidos.

A nivel histológico los resultados obtenidos se demostraron mediante microscopía óptica. La evaluación de diferenciación osteogénica determinó que en el primer día se registró presencia de células similares a los osteoblastos pero también había presencia de células indiferenciadas. La osteoinducción fue mayormente visible en el día 7, mientras que en el día 14 fue posible observar una morfología diferente en los osteoblastos.

Los hallazgos revelaron la actividad de formación ósea por expresión de genes relacionada con la formación de matriz extracelular ósea.<sup>30</sup>

#### **d) Elevación de seno**

Durante el año 2000 Mats Hallman y colaboradores realizaron un estudio en el que pretenden valorar la efectividad de la hidroxiapatita bovina en combinación con hueso autógeno y sellador de fibrina para la formación ósea realizando estudios sobre la extensión y calidad de hueso formada en pacientes tratados con dicha técnica seis meses después de la intervención quirúrgica.

Se describió que previo a la toma de muestra para la biopsia, a los pacientes se les administró una dosis única de tetraciclina para marcar los sitios de formación ósea. Bajo estudios de microscopía de fluorescencia fue revelada la formación activa de hueso junto con las partículas de hidroxiapatita bovina en la mayoría de las muestras analizadas. Bajo microscopía óptica y técnica de morfometría los resultados hicieron visibles diversas cantidades de tejido óseo mineralizado.

El estudio histológico demostró la neoformación ósea en la superficie de la hidroxiapatita bovina cuando es mezclada con partículas de injerto óseo y sistema adhesivo de fibrina. <sup>26</sup>

Kaufman describió en 2003 que la cirugía de elevación de seno maxilar es considerada el procedimiento estándar para aumentar la altura del hueso maxilar posterior en pacientes con atrofia de esa zona con el fin de colocar implantes dentales para su rehabilitación.

Entre los materiales que se han descrito para la realización de esta técnica, la literatura menciona a los injertos de hueso autólogo, los sustitutos de injerto óseo y materiales aloplásticos. Wilfred Wagner reportó en 2011 que los materiales aloplásticos más utilizados se basan en biocerámicas de fosfato de calcio. Un ejemplo es la hidroxiapatita (HA) utilizada por sus propiedades mecánicas como material estabilizador de

reabsorción lenta. El fosfato de calcio bifásico es un sustituto óseo bioactivo aprobado para usarse como relleno de los defectos óseos. La porosidad del andamio es un factor importante para permitir el crecimiento adecuado de tejido. La microporosidad agranda la superficie del andamio y permite la adherencia de los osteoblastos así como otras células participantes en el proceso de reparación.

En el aumento del seno maxilar, los macroporos del andamio permiten el crecimiento interno de vasos sanguíneos y por lo tanto, de la vascularización.

El uso de adhesivo de fibrina se debe a sus propiedades hemostáticas, quimiotácticas y mitogénicas durante el proceso de reparación para promover la cicatrización de heridas. Daculsi y cols. descubrieron en 2003 que el sellador de fibrina es un material osteoconductor gradualmente reabsorbido que promueve la formación de hueso a medida que se libera el fosfato de calcio bifásico en el medio biológico. Además Isogai y Le Guéhennec describieron a principios de la década de los 2000 el impacto positivo del sellador de fibrina sobre manejo y adhesión a las paredes de los defectos óseos ya que la el retículo de fibrina proporciona una estructura tridimensional para la adhesión y que se lleve a cabo la diferenciación de células precursoras de los osteoblastos y células madre mesenquimales a osteoblastos maduros.

La combinación del fosfato de calcio bifásico con el sellador de fibrina forma una sustancia maleable que permite la aplicación en sitios irregulares.<sup>32</sup>

En la revisión bibliográfica realizada Le Nihouannen describió en 2007 que el sellador de fibrina es utilizado en cirugía maxilofacial como andamio para cultivos y trasplantes celulares.

En su estudio describe el uso de gránulos biocerámicos de fosfatos e calcio en la elevación de seno maxilar y sus propiedades osteoconductoras, reportando cierta dificultad en el manejo durante el procedimiento pues suelen migrar con facilidad por lo que es fácil que se generen espacios vacíos entre el material de injerto y el tejido. Es por eso que utiliza el sellador de fibrina como coadyuvante pues su acción confiere mayor facilidad en el manejo del material granulado, además de las propiedades ya mencionadas.<sup>19, 26</sup>

La combinación de moléculas de fosfato de calcio bifásico y sellador de fibrina ha demostrado estimular la formación de hueso en cirugía maxilar. El estudio clínico realizado por Wilfried Wagner y cols pretende evaluar el potencial de esta combinación para inducir la formación de hueso para la posterior colocación de implantes dentales. Previamente se realizó un control radiográfico para valorar el estado de los pacientes sometidos en el estudio, así se determinó la idoneidad del hueso para la colocación de implantes antes y durante el procedimiento quirúrgico.

Después del periodo de cicatrización las pruebas radiológicas visibilizaron la formación de hueso nuevo en la totalidad de los senos maxilares por lo que se obtuvo una alta tasa de éxito en la regeneración ósea.<sup>32</sup>

## **Contraindicaciones**

El sistema de selladores de fibrina no debe ser utilizado en pacientes que presentan hipersensibilidad a la fórmula o a cualquier ingrediente o componente presente.

Como ya se mencionó algunos de estos sistemas incluyen aprotinina entre sus componentes, por lo que no deben ser administrados en personas que tengan reacciones de hipersensibilidad a la aprotinina.

Está contraindicada su administración por vía intravascular debido a que puede provocar eventos tromboembólicos con potencial mortal.

El sistema de selladores de fibrina no debe utilizarse para el tratamiento de hemorragias de origen arterial o venoso intensas y masivas.<sup>21</sup>

## VI. PROTOCOLO DE PREPARACIÓN PARA EL ÁREA ODONTOLÓGICA

En el estudio clínico desarrollado por Cardaropoli y cols. en 2013, los autores describieron que la aplicación de la técnica quirúrgica fue realizada sobre pacientes que durante las evaluaciones clínicas y radiológicas previas presentaron niveles inadecuados en altura y grosor de la cresta ósea.

El protocolo descrito resalta que para reducir la capacidad hemostática del sellador de fibrina y por lo tanto extender el tiempo de polimerización fue realizada una dilución de trombina que consistió en nueve partes de solución salina por una parte de trombina. <sup>5</sup>

El manual de preparación encontrado en la página de Pixanmed describe que la preparación se lleva a cabo en dos fases. Cada una consta principalmente de dos frascos codificados por color y accesorios para realizar la preparación y aplicación divididos en paquetes A y B. El primer paquete, en color azul, se compone de fibrinógeno y aprotinina; y el segundo, de color negro, contiene trombina y cloruro de calcio.



Imagen 3 Presentación liofilizada del sistema de selladores de fibrina tomado del Manual de preparación de Tisseel. Pixanmed. disponible en: [shorturl.at/cjCW7](http://shorturl.at/cjCW7)

El manual reporta que para evitar la desnaturalización de proteínas no se deben limpiar los frascos con soluciones a base de alcohol o yodo.

### Fase 1:

Para trabajar el contenido en esta fase se utilizan los accesorios del paquete A.

1.- Se deben colocar las agujas sobre las jeringas y se retira la tapa blanca de los frascos en color azul.

Sin voltear el frasco de cabeza, con la jeringa azul se aspira todo el contenido del frasco de aprotinina para posteriormente verterlo en el frasco de fibrinógeno colocando la punta de la aguja al fondo del frasco.

Se debe mezclar hasta que desaparezcan los grumos, aproximadamente entre 1 y 2 minutos de forma circular sobre la palma de la mano o con movimientos de vaivén entre las palmas. No importa que se observen burbujas al finalizar la mezcla.



Imagen 4A Toma del contenido de aprotinina en el fibrinógeno, tomado del Manual de preparación de Tisseel. Pixamed. disponible en: [shorturl.at/cjCW7](http://shorturl.at/cjCW7)



Imagen 4B vaciado del contenido de aprotinina en el fibrinógeno, tomado del Manual de preparación de Tisseel. Pixamed. disponible en: [shorturl.at/cjCW7](http://shorturl.at/cjCW7)

2.- Se retira la tapa blanca de los frascos en color negro. Con la jeringa de color negro se toma 1ml de solución salina para verterla en el frasco de trombina. Posteriormente se debe mezclar con las mismas técnicas descritas hasta disolver los grumos.



Imagen 5A Toma de solución salina, tomado del Manual de preparación de Tisseel. Pixamed. disponible en: [shorturl.at/cjCW7](http://shorturl.at/cjCW7)



Imagen 5B vaciado de solución salina para diluir el contenido de trombina, tomado del Manual de preparación de Tisseel. Pixamed. disponible en: [shorturl.at/cjCW7](http://shorturl.at/cjCW7)

Posteriormente, se toman 0.2ml de la trombina diluida y se introducen en el frasco de cloruro de calcio para mezclarlos con cualquiera de las técnicas descritas con anterioridad.



Imagen 6A Toma de trombina diluida, tomado del Manual de preparación de Tisseel. Pixamed. disponible en: [shorturl.at/cjCW7](http://shorturl.at/cjCW7)



Imagen 6B vaciado de trombina diluida en el cloruro de calcio, tomado del Manual de preparación de Tisseel. Pixamed. disponible en: [shorturl.at/cjCW7](http://shorturl.at/cjCW7)

Hasta este punto, finaliza la primera fase y se obtiene la mezcla concentrada en dos frascos.



Imagen 7 finalización de la primera fase de preparación, tomado del Manual de preparación de Tisseel. Pixanmed. disponible en: [shorturl.at/cjCW7](http://shorturl.at/cjCW7)

## Fase 2:

Se preparan las jeringas del paquete B.

1.- Con la jeringa azul se aspira el contenido del frasco de fibrinógeno, codificado en color azul. Se debe sostener de manera firme el émbolo hasta el tope, ya que la consistencia viscosa del fibrinógeno puede hacer que se regrese y provocar burbujas.



Imagen 8 Toma del contenido de fibrinógeno, tomado del Manual de preparación de Tisseel. Pixanmed. disponible en: [shorturl.at/cjCW7](http://shorturl.at/cjCW7)

2.- De igual manera, con la jeringa negra se debe aspirar el contenido de cloruro de calcio del frasco codificado en color negro.



Imagen 9 Toma del contenido de cloruro de calcio, tomado del Manual de preparación de Tisseel. Pixanmed. disponible en: [shorturl.at/cjCW7](http://shorturl.at/cjCW7)

3.- Una vez listas las jeringas, tienen que ser montadas en la jeringa duploject. Ésta se abre y se jala el émbolo hacia arriba para permitir la colocación de las jeringas negra y azul, verificando que todos los émbolos estén hasta el tope.



Imagen 10A Montaje de jeringas en jeringa duploject, tomado del Manual de preparación de Tisseel. Pixanmed. disponible en: [shorturl.at/cjCW7](http://shorturl.at/cjCW7)



Imagen 10B Jeringa duploject, tomado del Manual de preparación de Tisseel. Pixanmed. disponible en: [shorturl.at/cjCW7](http://shorturl.at/cjCW7)

4.- Las agujas son removidas para colocar la punta en "Y" y sobre ella se coloca la cánula de aplicación.



*Imagen 10C Colocación de punta en "Y", tomado del Manual de preparación de Tisseel. Pixanmed. disponible en: [shorturl.at/cjCW7](http://shorturl.at/cjCW7)*

Hasta este punto el sistema se encuentra listo para su aplicación.



*Imagen 11 Sistema duploject, tomado del Manual de preparación de Tisseel. Pixanmed. disponible en: [shorturl.at/cjCW7](http://shorturl.at/cjCW7)*

Es importante mantener la jeringa duploject en posición vertical pues de lo contrario, si se mezcla el material se puede desencadenar la coagulación prematura.<sup>22</sup>

## **VII. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Formalmente, según lo reportado en la monografía del sellador de fibrina de la marca comercial Tisseel en 2016, se desconocen interacciones farmacológicas. Incluso, señala que el sistema puede ser utilizado en pacientes heparinizados.

En el mismo documento manifiesta que las soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados tienen interferencia con el adecuado funcionamiento del sistema a causa de la desnaturalización de proteínas u otros mecanismos.

Las sustancias que contengan celulosa oxidada entre sus componentes pueden reducir la eficacia del sistema por ejercer inactivación de la trombina.<sup>21</sup>

## VIII. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Es importante tener en cuenta que la aplicación de los selladores de fibrina por vía intravenosa puede desencadenar coagulación intravascular, lo que representa un peligro pues es posible desatar eventos tromboembólicos aumentando la probabilidad y gravedad en las reacciones de hipersensibilidad.

En el área de cirugía cardiovascular es importante que la aplicación se realice con precaución para evitar la administración intravascular del sellador.

Las reacciones de hipersensibilidad se pueden presentar, especialmente ante la aprotinina. La aplicación repetida puede aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad aún en pacientes que toleraban la aplicación inicialmente. Entre las manifestaciones por reacción de hipersensibilidad son señalados sofocos, urticaria, prurito, náuseas, disminución de la presión arterial, alteraciones del ritmo cardíaco, dificultad para respirar, broncoespasmo, sibilancias, angioedema, eritema o parestesia. También han sido reportadas reacciones anafilácticas fatales. Por lo que es importante asentar en la historia clínica del paciente los datos que sugieran alergia o hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del sistema.

La aplicación del sellador de fibrina por medio de los dispositivos de pulverización puede producir una embolia gaseosa o de aire con potencial mortal cuando se utiliza excediendo las presiones recomendadas y en proximidad a la superficie tisular.<sup>21, 25</sup>

## **IX. ALMACENAMIENTO**

El sistema liofilizado de sellador de fibrina es estable hasta la fecha de caducidad indicada cuando se almacena a temperatura que va de los 2°C a los 25°C. No debe ser congelado y el operador cuenta con únicamente las primeras cuatro horas posteriores a la reconstitución para utilizar el producto.

El sistema congelado de sellador de fibrina es estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta cuando se almacena a una temperatura  $\leq -20^{\circ}\text{C}$  . A temperatura ambiente, es decir de 15°C a 25°, es posible almacenar el producto hasta siete días después de sacarlo del congelador, siempre y cuando las bolsas no hayan sido abiertas. <sup>21</sup>

## **Conclusión**

Luego de analizar los datos recabados en esta revisión bibliográfica, concluimos que la implementación de los selladores de fibrina en la técnica de regeneración ósea guiada favorece los resultados gracias a su aplicación como andamio fisiológico para la migración celular, proteínica y de otros agentes biológicos; además de participar como estabilizador y agente hemostático por lo que juega un papel importante en el proceso de regeneración, de modo que actúa de manera positiva en la ganancia de niveles óseos.

Cómo se mencionó con anterioridad, las propiedades hemostáticas pueden actuar en beneficio del acto quirúrgico para el manejo adecuado del sangrado.

Las ventajas que confiere al coágulo sanguíneo establecen el cumplimiento de los principios para la regeneración ósea guiada descritos por Wang y colaboradores en su artículo en 2006 al mejorar la adhesión a los tejidos dañados, promover la proliferación celular, angiogénesis y aumentar la resistencia a la presión que usualmente es ejercida por las estructuras adyacentes, cómo músculos o inserciones de frenillos.

La importancia de la fibrina como andamio, agente estabilizador, angiogénico y quimiotáctico en el proceso de reparación de tejidos se ve resaltada con el uso de este sistema, por ende, los procesos de cicatrización y regeneración se ven favorecidos en calidad y tiempo, al mismo tiempo reducen complicaciones en la hemostasia y en la cicatrización durante el periodo postoperatorio.

## REFERENCIAS

1. Caballé Serrano, J., Munar Frau, A., Hernández, P., Hernández Alfaro, F., (2021). Propiedades biológicas de las membranas barrera y sustitutos óseos para la regeneración ósea. *Revista científica de la sociedad Española de Periodoncia, Época II, Año VII, (n.º 19)* Disponible en: <https://bit.ly/3eq7LzC>
- 2.- De Stavola, L., (2021). Aumento vertical de la cresta alveolar mandibular con un nuevo enfoque para la obtención segura de hueso autólogo. *Revista científica de la sociedad Española de Periodoncia, Época II, Año VII, (n.º 19)*, Disponible en: <https://bit.ly/3eq7LzC>
- 3.- Benic, Goran I.; Hämmerle, Christoph H. F. (2014). Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontology 2000*, Disponible en: <https://bit.ly/3RZnwex>
- 4.- Liu, J., & Kerns, D. G. (2014). Mechanisms of guided bone regeneration: a review. *The open dentistry journal*, Disponible en: [shorturl.at/BLMNW](http://shorturl.at/BLMNW)
- 5.- Cardaropoli, D., Gaveglio, L. y Cardaropoli, G. (2013). Aumento de cresta vertical con una membrana de colágeno, mineral óseo bovino y sellador de fibrina: hallazgos clínicos e histológicos. *Revista internacional de periodoncia y odontología restauradora*, Disponible en: [shorturl.at/knpZ4](http://shorturl.at/knpZ4)
- 6.- Corrente, G., Abundo, R., Cardaropoli, G., Martuscelli, G., & Trisi, P. (1997). Supracrestal bone regeneration around dental implants using a calcium carbonate and a fibrin-fibronectin sealing system: clinical and histologic evidence. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*, Disponible en: [shorturl.at/gjnKP](http://shorturl.at/gjnKP)
- 7.- Sanz-Sánchez, I., Sanz-Martín, I., Ortiz-Vigón, A., Molina, A., & Sanz, M. (2022). Complications in bone-grafting procedures: Classification and management. *Periodontology 2000*, 88(1), 86–102. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/prd.12413>
- 8.- Fontana, F., Maschera, E., Rocchietta, I., & Simion, M. (2011). Clinical classification of complications in guided bone regeneration procedures by means of a non

resorbable membrane. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. Disponible en: [shorturl.at/bhwUY](http://shorturl.at/bhwUY)

9- Briguglio, F., Falcomatà, D., Marconcini, S., Fiorillo, L., Briguglio, R., & Farronato, D. (2019). The Use of Titanium Mesh in Guided Bone Regeneration: A Systematic Review. *International journal of dentistry*, 2019, Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/9065423>

10.- Gay Escoda. cosme; Berini Aytés, Leonardo. (1999) Cirugía Bucal 1º Ed. Ediciones Ergon, Madrid.

11.- Pini Prato, G. P., Coltellini, P., Agudio, G., & Clauser, C. (1987). *Human Fibrin Glue Versus Sutures in Periodontal Surgery*. *Journal of Periodontology*, doi:10.1902/jop.1987.58.6.426 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2439677/>

12.- Wittkamp A. R. (1989). Fibrin glue as cement for HA-granules. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1010-5182\(89\)80019-8](https://doi.org/10.1016/s1010-5182(89)80019-8)

13.- Brennan M. (1991). Fibrin glue. *Blood reviews*, 5(4), 240–244 Disponible en: . [https://doi.org/10.1016/0268-960x\(91\)90015-5](https://doi.org/10.1016/0268-960x(91)90015-5)

14.- Stuart ira fox, (2016) Fisiología Humana 14º Ed. Mc Graw Hill Education, China.

15.- Guyton, Arthur; Hall, John E., ( 2016) Tratado de Fisiología Médica 13º Ed. Elsevier, España\*Nguyen, S. H., (2007) Manual de anatomía y fisiología humana 3º Ed. Difusión Avances de Enfermería, Madrid, España. p.p 483

16.- S. H. Ngyuyen (2007) Manual de anatomía y fisiología humana, 3º Ed. Ediciones DAE (Grupo Paradigma) Madrid, España. p.p

17.- Wang, H. L., & Boyapati, L. (2006). "PASS" principles for predictable bone regeneration. *Implant dentistry*, Disponible en: <https://bit.ly/3yy9D04>

18.- Goczynska, P, et. al. (2021) Fibrin glues- the current state of knowledge. Department of Transfusion Medicine, Institute of Hemology and Transfusion Medicine in Warsaw, *Journal of Transfucion Medicine*. Vol. 14, (N.º 4) , DOI: 10.5603/JTM.2021.0012 Disponible en: [shorturl.at/dqRU6](http://shorturl.at/dqRU6)

- 19.- Wozniak G. (2003). Fibrin sealants in supporting surgical techniques: The importance of individual components. *Cardiovascular surgery (London, England)* Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0967-2109\(03\)00067-X](https://doi.org/10.1016/S0967-2109(03)00067-X)
- 20.- Tredree, Roger (2006) Evaluating the differences between fibrin sealants: recommendations from an international advisory panel of hospital pharmacists. *The European Journal of Hospital Pharmacy Science Vol. 12 (Nº 1)* Disponible en: [shorturl.at/ehm12](http://shorturl.at/ehm12)
- 21.- PRODUCT MONOGRAPH Pr TISSEEL Fibrin Sealant (Human), Vapor Heated, Solvent/Detergent Treated 500 IU (Fast Set) (2016) Baxter Corporation Mississauga, ON Canada Disponible en: [https://www.baxter.ca/sites/g/files/ebysai1431/files/2018-12/13-Tisseel\\_EN.pdf](https://www.baxter.ca/sites/g/files/ebysai1431/files/2018-12/13-Tisseel_EN.pdf)
- 22.- Manual de preparación de Tisseel, Pixanemd Expertos en Fibrina humana [Consultado en octubre -2022] Disponible en: [shorturl.at/cjCW7](http://shorturl.at/cjCW7)
- 23.- Tisseel [Sellante de fibrina ] para atención quirúrgica. BAXTER. [consultado en octubre-2022] Disponible en: [shorturl.at/bfkrx](http://shorturl.at/bfkrx)
- 24.- Beriplast P Combi-set 1ml, hdmall, [Consultado en octubre -2022] Disponible en: [shorturl.at/ktu27](http://shorturl.at/ktu27)
- 25.- Scognamiglio, F., Travan, A., Rustighi, I., Tarchi, P., Palmisano, S., Marsich, E., Borgogna, M., Donati, I., de Manzini, N., & Paoletti, S. (2016). Adhesive and sealant interfaces for general surgery applications. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33409>
- 26.-Hallman, M., Cederlund, A., Lindskog, S., Lundgren, S., & Sennerby, L. (2001). A clinical histologic study of bovine hydroxyapatite in combination with autogenous bone and fibrin glue for maxillary sinus floor augmentation. Results after 6 to 8 months of healing. *Clinical oral implants research*, Disponible en: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2001.012002135.x>
- 27.- Mariam Mounsif, Fatima ezzahraa Smouni, Amal Bouziane, Fibrin sealant versus sutures in periodontal surgery: A systematic review, *Annals of Medicine and Surgery*, Volume 76, Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103539>.

28.-Cardaropoli 2006) Cardaropoli, D., Re, S., Manuzzi, W., Gaveglione, L., & Cardaropoli, G. (2006). Bio-Oss collagen and orthodontic movement for the treatment of infrabony defects in the esthetic zone. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*, Disponible en: [shorturl.at/htvX9](http://shorturl.at/htvX9)

29 .- Rossi, R., Rancitelli, D., Poli, P. P., Rasia Dal Polo, M., Nannmark, U., & Maiorana, C. (2016). The use of a collagenated porcine cortical lamina in the reconstruction of alveolar ridge defects. A clinical and histological study. *Minerva stomatologica*, Advance online publication. Disponible en: [shorturl.at/fpE45](http://shorturl.at/fpE45)

30.- Le Nihouannen, D., Saffarzadeh, A., Aguado, E., Goyenvalle, E., Gauthier, O., Moreau, F., Pilet, P., Spaethe, R., Daculsi, G., & Layrolle, P. (2007). Osteogenic properties of calcium phosphate ceramics and fibrin glue based composites. *Journal of materials science. Materials in medicine*, Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10856-006-0684-7>

31.- Süloğlu, A. K., Karacaoğlu, E., Bilgic, H. A., Selmanoğlu, G., Koçkaya, E. A., & Karaaslan, C. (2019). Osteogenic differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on fibrin glue- or fibronectin-coated Ceraform®. *Journal of biomaterials applications*, Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0885328219853421>

32 .- Wagner, W., Wiltfang, J., Pistner, H., Yildirim, M., Ploder, B., Chapman, M., Schiestl, N., & Hantak, E. (2012). Bone formation with a biphasic calcium phosphate combined with fibrin sealant in maxillary sinus floor elevation for delayed dental implant. *Clinical oral implants research*, Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02275.x>