



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INFLUENCIA DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN LA
REGENERACIÓN ÓSEA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

JONATHAN CHRISTIAN MIRANDA LOZADA

TUTORA: Mtra. VIRIDIANA LOUSTALOT ANGULO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dedico la presente a las personas que amo, a las más importantes en mi vida, las que han sacrificado todo por llevarme hasta donde estoy y estar conmigo en todo momento.

A mi madre por ser mi ejemplo, mi fuerza y mi luz, por brindarme todo y apoyarme incondicionalmente.

A mi padre por sus consejos, por enseñarme a nunca rendirme y ser mejor día con día.

A mis hermanos por sus palabras de aliento para seguir adelante.

INDICE

INTRODUCCION.....	4
CAPITULO I HUESO.....	5
Componentes.....	6
Estructura.....	17
CAPITULO II SANGRE.....	21
Eritrocitos.....	22
Leucocitos.....	24
Linfocitos.....	31
Plaquetas.....	36
Plasma.....	40
CAPITULO III	
PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN LA REGENERACION ÓSEA.....	43
Plasma rico en plaquetas.....	45
Factores de crecimiento.....	47
Obtención del PRP.....	53
Procedimiento Quirúrgico.....	56
Proceso de Regeneración.....	58
CONCLUSIONES.....	61
BIBLIOGRAFIA.....	62

INTRODUCCIÓN

El hueso es un tejido conjuntivo mineralizado muy vascularizado e innervado formado por células, fibras y sustancia fundamental, pero a diferencia de los demás tejidos, sus componentes están estructurados en laminillas de matriz osteoide calcificada lo cual lo convierten en un material duro, firme e idealmente adecuado para brindar la función de soporte y protección, proporciona soporte al cuerpo y ofrece lugares de inserción a músculos y tendones, que son de suma importancia para el movimiento.

Cuando el tejido óseo sufre algún tipo de trauma provoca una respuesta en la que se involucran vasos sanguíneos que son muy importantes para el proceso de la osteogénesis, células y la matriz extracelular, a dicha respuesta se le denomina regeneración ósea, que a diferencia de la reparación, donde el tejido que se forma es un tejido cicatricial, con características diferentes a las del tejido original. El hueso es el único tejido del organismo, a excepción del tejido embrionario, que se restablece por completo tras una lesión.

En la regeneración ósea se produce una respuesta inflamatoria y un hematoma inicia, fibrina y la participación de las plaquetas. Las células del coágulo liberan interleuquinas y factores de crecimiento, originando la migración de linfocitos, macrófagos, precursores de osteoclastos y células mesenquimales pluripotenciales. Estas señales moleculares promueven la diferenciación hacia células endoteliales, fibroblastos, condroblastos y osteoblastos, dando origen a un nuevo tejido fibrovascular que reemplazará al coágulo inicial. Todo ello está regido por una serie de complejas interacciones entre factores de crecimiento, hormonas y citocinas. En este proceso va a ser fundamental el aporte vascular, la síntesis proteica y la mineralización.

CAPITULO I

HUESO

El tejido óseo es el único tejido que confiere gran dureza y fortaleza con el mínimo peso posible, a pesar de su dureza y resistencia, el tejido óseo posee cierta elasticidad, todas estas propiedades lo hacen apto como material de soporte.

Al igual que el cartílago, el tejido óseo es una forma especializada de tejido conectivo denso. Los componentes extracelulares sufren calcificación, lo que les confiere dureza. El tejido óseo al proporcionar fortaleza cumple con su principal función que es la de ser órgano de sostén y protección, dado que actúa como sitio de inserción de los músculos y envuelve a los elementos formadores de la sangre de la médula ósea (2). Además de estas funciones mecánicas desempeña una función metabólica importante como depósito de hueso movilizable que puede ser tomado a medida que lo exige la regulación homeostática de la concentración de calcio en sangre y otros líquidos del cuerpo (1) (2).

La organización de los huesos, desde su forma macroscópica a su estructura microscópica, asegura la máxima resistencia con la mayor economía de material y el peso mínimo. A pesar de su fuerza y su dureza, el hueso es un material vivo y dinámico que se esta renovando continuamente y que experimenta un permanente remodelado durante la vida de cada individuo. A causa de esta reconstrucción interna continua y de su capacidad de responder a estímulos mecánicos puede ser modificado por medio de procedimientos quirúrgicos y prótesis ortopédicas (Figura 1). El hueso responde también de modo sorprendente a las influencias metabólicas, nutritivas y endocrinas. (1)

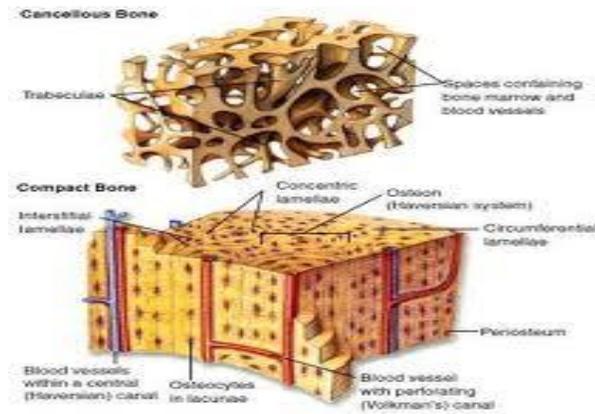


Figura 1. (16)

COMPONENTES

Células

En el hueso coexisten varios tipos de células. Las células óseas se hallan dentro del propio tejido óseo o en el estroma conjuntivo de la médula ósea, rico en células mesenquimales pluripotenciales indiferenciadas.

En los huesos que crecen activamente se distinguen cuatro tipos de células óseas. Aunque los tres primeros se consideran tipos celulares distintos, hay pruebas convincentes de que uno puede transformarse en otro y así son considerados como variaciones de un mismo tipo celular.

-Células osteoprogenitoras: Aparecen en el mesénquima fetal cerca de los centros de osificación, en el endostio y en la capa profunda del periostio después del parto y durante el resto de la vida. Son semejantes a los fibroblastos, dado que poseen núcleos ovales claros y citoplasma claro con límites irregulares. Durante la formación del hueso, estas células se dividen y desarrollan a osteoblastos, esto ocurre durante la vida fetal y la etapa de

crecimiento, en la edad adulta se observa en relación con la reparación de fracturas (2).

-Osteoblastos: Los osteoblastos son células grandes (20-30 μm), de forma poliédrica, con citoplasma basófilo y con un aparato de Golgi y un retículo endoplásmico rugoso de tamaño importante. Proceden de las células mesenquimales pluripotenciales de la médula ósea, endostio, periostio y pericitos perivasculares. Son células formadoras de hueso, es decir, sintetizan y secretan matriz ósea orgánica (fibras de colágeno, proteoglucanos y moléculas pequeñas como son osteocalcina, osteonectina y osteopontina) y se encuentran invariablemente en el frente de avance del hueso que crece o se desarrolla (1) (2). (Figura 2.)

Durante la formación de hueso se ubica alrededor de un 10% de los osteoblastos en el tejido óseo recién formado y se transforman en osteocitos, mientras que los osteoblastos restantes se transforman en células de recubrimiento óseo cuando finaliza la formación de hueso. Estas células mantienen el contacto con los osteocitos mediante las prolongaciones en los canalículos, aun unidos por nexos. De este modo es posible el transporte transcelular de sustancias captadas por las células de recubrimiento óseo, hacia los osteocitos. Los nexos permiten además una comunicación entre los osteocitos y las células de recubrimiento óseo, lo que se cree que es importante para iniciar el proceso de remodelación de tejido óseo (2).

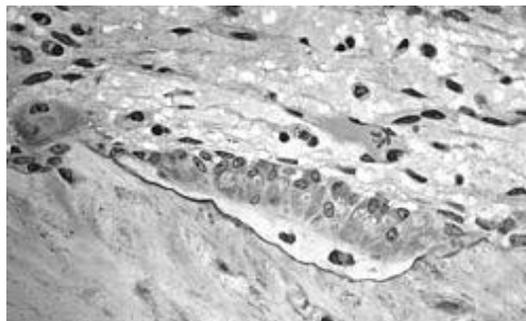


Figura 2. (17)

Los osteoblastos sintetizan la matriz orgánica o sustancia osteoide a un ritmo de 2 a 3 μm por día y expresan una enzima característica la fosfatasa alcalina (ALP), que permite la mineralización a un ritmo de 1-2 μm por día.

Actualmente, se sabe que sintetizan las proteínas colágenas y no colágenas de la matriz orgánica del hueso, dirigen la disposición de las fibrillas de la matriz extracelular, contribuyen a la mineralización de la sustancia osteoide, gracias a la fosfatasa alcalina, median la reabsorción llevada a cabo por los osteoclastos a través de la síntesis de citocinas específicas y sintetizan factores de crecimiento. (3)

-Osteocitos: Estas células se originan a partir de los osteoblastos que quedan atrapados en la matriz ósea recién formada durante el proceso de formación del hueso, residen en las lagunas situadas en el interior de la sustancia intersticial calcificada. (Figura 3.)

Su cuerpo celular se adapta a la forma lenticular de la cavidad que ocupa, pero emite numerosas prolongaciones delgadas que se extienden por los canalículos de la matriz vecina (1).

Es posible que los osteocitos desempeñen un papel importante en la comunicación del estado del tejido óseo hacia la superficie, hacia las células de recubrimiento óseo y también a los osteoclastos (2).

Los osteocitos también participan en la síntesis y mineralización de la matriz osteoide, pero se cree que su función principal es la de controlar el remodelado óseo, detectando las variaciones mecánicas de las cargas, fenómeno denominado mecanotransducción. (3).

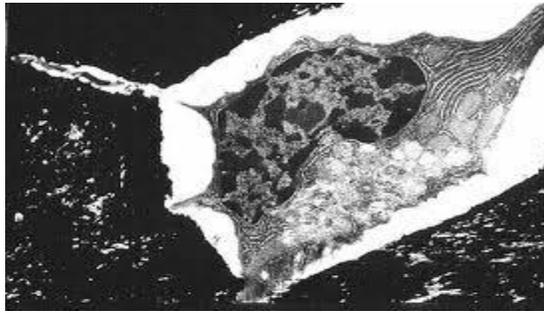


Figura 3. (18)

En su desarrollo, un osteocito es en esencia un osteoblasto que ha quedado rodeado de matriz ósea, aislado en el interior de su laguna, sufre una cierta des diferenciación citológica, pero permanece activo. El fenómeno de la osteólisis es un proceso fisiológico activo mediante el cual la matriz ósea que rodea inmediatamente a los osteocitos es modificada y sus minerales son reabsorbidos.

La opinión actual es que los osteocitos juegan un papel importante en la liberación del calcio del hueso a la sangre y por ello participan en la regulación homeostática de la concentración de calcio en los líquidos del cuerpo (1).

-Osteoclastos: Los osteoclastos son las células que degradan el hueso. Son células gigantes multinucleadas de tamaño y forma muy variable, con un diámetro máximo de unos 100 μm (2).

Los osteoclastos se encuentran frecuentemente en cavidades poco profundas de las superficies del hueso, llamadas *lagunas de Howship* y en la superficie orientada hacia el tejido óseo reabsorbido por los osteoclastos, se distingue un rayado radial irregular, presentado como un borde fruncido, compuesto por profundos plegamientos. (1).

Los osteoclastos proceden de células madre hematopoyéticas medulares denominadas “Unidades Formadoras de Colonias de Granulocitos y

Macrófagos” (CFU-GM), precursoras de macrófagos, granulocitos, neutrofilos y monocitos (2) (3).

Los osteoclastos tienen dos especializaciones en la membrana: un borde en cepillo, que es donde tiene lugar la reabsorción y una zona clara, rica en microfilamentos, con integrinas que sirven de anclaje a la matriz. Para ello, los osteoclastos se movilizan hacia la zona a reabsorber y, seguidamente, se adhieren a la superficie ósea mineralizada por el ribete en cepillo sellando los bordes del área mediante las integrinas (3). (Figura 4)

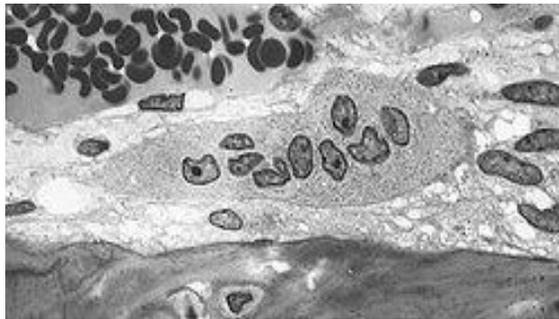


Figura 4. (19)

Los osteoclastos tienen capacidad para secretar las enzimas lisosomales, por la presencia de fosfatasa ácida fuera de la célula, entre el borde fruncido y el hueso (2).

La administración de hormona paratiroidea produce la movilización del calcio mediante la reabsorción de hueso, mientras que la calcitonina actúa para suprimir la movilización del calcio óseo (1). La estimulación de la resorción ósea con hormona paratiroidea estimula la producción y el transporte de lisosomas hacia el borde fruncido. Las enzimas lisosomales se vacían a un espacio cerrado, denominado espacio *subosteoclástico* cerrado en la periferia por una zona anular llamada *zona de sellado*. La membrana celular del osteoclasto se encuentra firmemente unida a la matriz ósea mediante

moléculas de adhesión celular incluidas en ella. El líquido extracelular del espacio subosteoclástico tiene un pH alrededor de 4, que se alcanza con una ATPasa localizada en el plasmalema del borde fruncido, que bombea protones al exterior del espacio subosteoclástico, haciendo que de este modo se activen las enzimas lisosomales que degradan la matriz ósea orgánica, mientras el líquido ácido disuelve el mineral óseo. Durante la degradación el tejido óseo, los osteoclastos son capaces de fagocitar los osteocitos, el colágeno y el mineral (2).

Matriz Ósea

La matriz ósea extracelular se compone de una matriz orgánica y de sales inorgánicas. La matriz orgánica o sustancia osteoide representa un tercio del peso óseo y se encuentra formada por fibras de colágeno incluidas en una sustancia fundamental. En la edad adulta este colágeno representa aproximadamente un 90% de la matriz orgánica. La dureza y la resistencia del tejido óseo la proporciona un contenido de sales inorgánicas, mientras que sus propiedades de elasticidad y de resistencia son proporcionadas por el colágeno (2).

Sustancia fundamental

Análisis bioquímicos demuestran que el componente carbohidratado está compuesto por proteoglucanos los cuales constituyen el 10% de las proteínas no colágenas, son moléculas de gran tamaño.

En la matriz osteoide hay cuatro tipos de proteoglicanos: hialuronato y condroitín-sulfato que son moléculas grandes que intervienen en las etapas iniciales de la morfogénesis ósea. Además biglicano y decorina moléculas más pequeñas que aparecen en las fases siguientes de la formación ósea. (3).

Proteínas de la matriz osteoide	
COLÁGENO	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo I, III, V, XII
PROTEOGLICANOS	<ul style="list-style-type: none"> • Condroitin sulfato • Decorina • Biglicano • Hialuronano
PROTEÍNAS CON ÁCIDO γ -CARBOXI-GLUTÁMICO	<ul style="list-style-type: none"> • Osteocalcina • Proteína de la matriz con ácido γ-carboxi-glutámico
GLICOPROTEÍNAS	<ul style="list-style-type: none"> • Osteonectina • Fosfatasa alcalina • Proteínas con RGD: <ul style="list-style-type: none"> - fibronectina - trombospondina -osteopontina - vitronectina -sialoproteínas óseas
PROTEÍNAS DEL PLASMA	<ul style="list-style-type: none"> • Albúmina • α2-SH- glicoproteína
FACTORES DE CRECIMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> • IGF-I y II (Insulin growth factor I y II) • TGF-β (Transforming growth factor - beta) • PDGF (Platelet derived growth factor)

(3)

El colágeno del hueso, como el del tejido conjuntivo común, aparece en formas de fibras de estriación transversal de 50 a 70nm de diámetro con una periodicidad de 67nm (1).

El 90% de la matriz extracelular está constituida por colágeno, sobre todo tipo I y tipo V, también se ha comprobado la presencia en pequeñas proporciones de colágeno tipo III, relacionado con las fibras de Sharpey y tipo XII, formado bajo estrés mecánico.

Contiene característicamente, los aminoácidos hidroxilisina e hidroxiprolina siendo, este último, un marcador específico de todos los fenotipos de colágeno y estando sus valores de excreción urinaria en relación directa con la tasa de reabsorción ósea. Las fibras de colágeno se estabilizan mediante puentes de hidrógeno entre los aminoácidos y a través de la formación de puentes de piridinolina, entre las hidroxilinas y lisinas. El colágeno no tiene gran afinidad por el calcio, por lo que son otras las proteínas implicadas en el depósito mineral (3).

Las proteínas con ácido γ -carboxi-glutámico son la osteocalcina y la proteína de la matriz con ácido γ -carboxiglutámico. Este ácido es un aminoácido que liga calcio y necesita vitamina K para su síntesis (3).

La osteocalcina es la proteína no colágena mas abundante en el tejido óseo adulto, es producida por los osteoblastos y plaquetas, se une a la hidroxiapatita por lo que es posible su participación en el proceso de la calcificación. La producción de la osteocalcina esta estimulada por la 1,25 dihidroxicolecalciferol (forma activa de la vitamina D) (2). Parte de la osteocalcina recién secretada pasa al torrente sanguíneo por lo que la concentración sérica de esta proteína se puede utilizar como expresión del

grado de formación del tejido óseo. La osteocalcina solo se produce en el propio tejido óseo, por lo cual es una proteína específica.

Dentro de la glucoproteínas se encuentra la osteonectina, la fosfatasa alcalina y las proteínas con el tripéptido RGD. La osteonectina es también producida por los osteoblastos, tiene gran afinidad por el colágeno tipo I, por el calcio y por la hidroxiapatita, representa el 25% de las proteínas no colágenas. Se cree que interviene en la regulación de la adhesión celular entre la matriz y las células. En el hueso es necesaria para la mineralización normal (3).

La fosfatasa alcalina es una enzima que libera iones fosfato a partir de ésteres fosfóricos, necesario para la mineralización, los iones fosfato causan un aumento local de pH hasta alcanzar niveles básicos (2).

Las proteínas con el tripéptido RGD, también llamadas SIBLING (Small Integrin-Binding Ligand, N-linked Glycoprotein) son fundamentalmente cinco: osteopontina, sialoproteínas óseas, fibronectina, trombospondina y vitronectina. Son glicoproteínas fundamentales en los procesos de remodelado y regeneración óseos, con una secuencia Arg-Gly-Asp (RGD) que es reconocida por las integrinas de los osteoblastos y los osteoclastos. También actúan como receptores de superficie de las células óseas permitiendo la adhesión de las células a la matriz extracelular y activando señales. (3)

Las proteínas procedentes del plasma se encuentran en la matriz orgánica ósea en mayor proporción que en el plasma. Son la albúmina y la α 2-SH-glicoproteína, probablemente relacionadas con la incorporación del calcio a la matriz osteoide.

Los factores de crecimiento son polipéptidos sintetizados en el propio hueso o procedentes de otros lugares (hígado, plaquetas, etc.), que intervienen en la diferenciación, crecimiento y proliferación de las células de forma autocrina o paracrina que más adelante se describirán. (3)

Fase mineral

En el tejido óseo se encuentran componentes inorgánicos los cuales representan un 75% del peso seco y se componen en su mayoría por depósitos de fosfato de calcio cristalino y una muy pequeña parte de fosfato de calcio amorfo. Estos cristales son muy similares a la del mineral hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). El mineral de hueso se deposita probablemente en un principio en forma de fosfato cálcico amorfo y más tarde se reordena para formar hidroxiapatita cristalina (1). Los cristales tienen forma de varas muy finas las cuales tienen aproximadamente unos 3nm de espesor y hasta 60nm de largo. Los cristales se disponen en paralelo, en relación estrecha con las fibras de colágeno.

Además del fosfato e calcio, el mineral de los huesos contiene diversos iones, todos ellos diferentes, entre ellos destacan el magnesio, potasio, sodio carbonato y citrato.

Proceso de mineralización

Se le denomina así al depósito de minerales en la matriz orgánica del cartílago y el tejido óseo. Al proceso de mineralización también se le conoce con el nombre de calcificación debido a que la mayor parte de los minerales depositados son compuestos de calcio.

La combinación de colágeno y proteoglucanos en el osteoide aparentemente representa un medio capaz de captar fosfato de calcio de la fase acuosa circundante, que por lo general se encuentra sobresaturada de estos iones, sin producir la mineralización de otros tejidos conectivos que también contengan colágeno y proteoglucanos.

El proceso de mineralización también está relacionado con las vesículas de la matriz que son liberadas de los osteoblastos y de otras células que intervienen en la formación de tejidos duros mineralizados en el organismo como los odontoblastos y ameloblastos de los dientes. Estas vesículas de la matriz tienen un diámetro de 40-100nm, se observan al principio del proceso de mineralización y contienen fosfatasa alcalina y cristales finos de fosfato de calcio entre otros componentes; posiblemente introduzcan el depósito inicial de fosfato de calcio amorfo.

El posterior transcurso del proceso de mineralización parece depender de las fibras de colágeno.

El tejido óseo recién formado se deposita alrededor de un 80% del total de mineral óseo al cabo de 3-4 días a lo cual se denomina mineralización primaria, la mineralización completa tiene lugar en la mineralización secundaria al cabo de los siguientes 3-4 meses, durante los cuales los cristales de hidroxiapatita crecen en tamaño debido al cambio de agua ligada a cristales por mineral.

ESTRUCTURA

El tejido óseo se organiza en dos formas diferentes. El tejido óseo esponjoso o también denominado tejido óseo trabecular, que esta compuesto por finas laminillas las cuales no poseen vasos sanguíneos en su interior, por esta razón no poseen sistemas Haversianos ni conductos de Volkmann sino trabéculas que se entrecruzan en direcciones diferentes para formar un reticulado esponjoso cuyos espacios vacios intercomunicantes se encuentran ocupados por la medula ósea. (Figura 5).

El elemento básico estructural del tejido óseo trabecular es la *osteona trabecular*, que tiene la forma de un disco plano de unos 70 μm de espesor y una longitud promedio de 600 μm . Las trabéculas más delgadas están compuestas por una sola osteona trabecular recubierta por endostio, mientras las trabéculas más gruesas se encuentran compuestas por varias osteonas trabeculares con líneas de cemento intermedias.

Las células óseas (osteocitos) se nutren por difusión a partir de la superficie endostica a través de unos diminutos canalículos que interconectan las lagunas y que llegan hasta la superficie (1) (2).

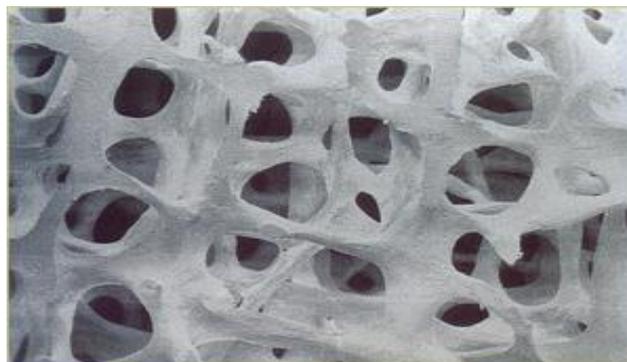


Figura 5. (20)

Por el contrario el hueso compacto también llamado hueso cortical forma una masa compacta sin espacios visibles. Esta formado fundamentalmente por sustancia intersticial mineralizada, la matriz ósea, depositada en capas o laminillas de 3 a 7 μm de grosor, espaciadas de un modo bastante regular por la sustancia intersticial del hueso, existen cavidades lenticulares, llamadas lagunas, cada una de las cuales esta ocupada por una célula del hueso, el osteocito (1).

En el hueso compacto las láminas están dispuestas, en su mayor parte, en forma concéntrica alrededor de canales longitudinales del hueso denominados *conductos de Havers*, por lo que se forman los *conductos Haversianos u osteonas corticales*. Los conductos de Havers tienen aproximadamente 50 μm de diámetro y cada uno de estos conductos contiene 1 o 2 capilares, además de vasos linfáticos, fibras nerviosas y tejido conectivo. (Figura 6).

Una osteona cortical tiene aproximadamente 15 láminas que rodean el conducto de Havers. Estas laminas se componen en su mayor parte de fibras de colágeno que transcurren en paralelo, pero con diferente dirección de fibras para laminas vecinas (2).

Además de los sistemas de Havers se encuentran zonas irregulares de tejido óseo laminar a las cuales se les denominaron laminas intersticiales las cuales sólo son osteonas degradadas, justo bajo el periostio y en el endostio se encuentran una delgada capa de laminas, conocidas como laminas basales externa e interna.

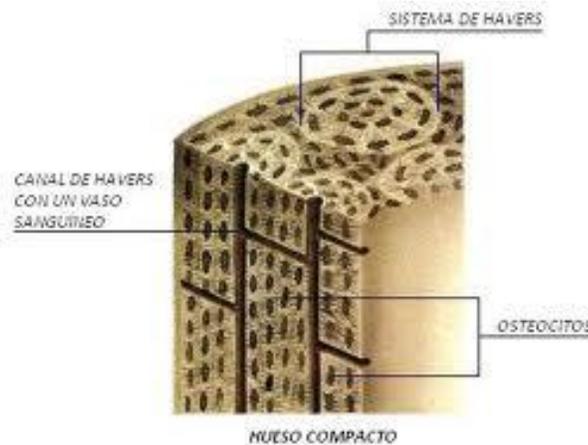


Figura 6. (15)

Los *conductos de Volkmann*, es otro sistema de canales conductores de vasos, comunican a los conductos de Havers entre si y los comunica a su vez con la superficie externa e interna del hueso. Estos conductos atraviesan el tejido óseo en sentido casi transversal y no se encuentran rodeados de láminas ordenadas concéntricamente.

La osteona representa la unidad estructural del tejido óseo, se designa BSU (Bone Structural Unit) y presenta distinta conformación en la osteona cortical y en la osteona trabecular.

Durante el periodo de crecimiento óseo, el *periostio* se compone de una capa interna, que es un tejido conectivo laxo vascularizado, el cual se localizan las células formadoras de hueso (osteoblastos) en contacto directo con el hueso y posee un *potencial osteogénico*.

La capa externa del periostio se compone de tejido conectivo denso, contiene escasos vasos sanguíneos de mayor tamaño que se ramifican hacia los conductos de Volkmann. Haces de fibras de colágeno pasan, desde la

capa externa hacia la parte interna del hueso llamadas *Fibras de Sharpey* que se anclan al periostio del hueso subyacente. (Figura 7).

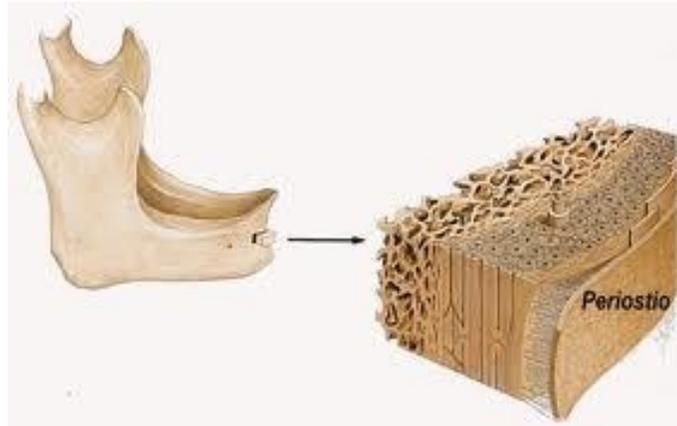


Figura 7. (14)

El endostio es mucho mas fino a diferencia del periostio y esta compuesto de una capa única de células planas de recubrimiento de tejido óseo, cubre la superficie del hueso sobre las trabéculas esponjosas y el espacio medular, además de los conductos de Havers y de Volkmann.

CAPITULO II

SANGRE

La sangre se puede considerar un tejido conectivo fluido, dado que se constituye por células y una sustancia intercelular líquida denominada plasma sanguíneo, ésta circula por el organismo a través de los vasos sanguíneos para transportar sustancias nutritivas a todo el organismo, se sabe que la cantidad total de la sangre en una persona adulta es de aproximadamente 5 litros (2).

La sangre es impulsada a través del aparato cardiovascular por la acción de bomba del corazón para que llegue a todos los tejidos del organismo. Entre sus muchas funciones se pueden mencionar las siguientes:

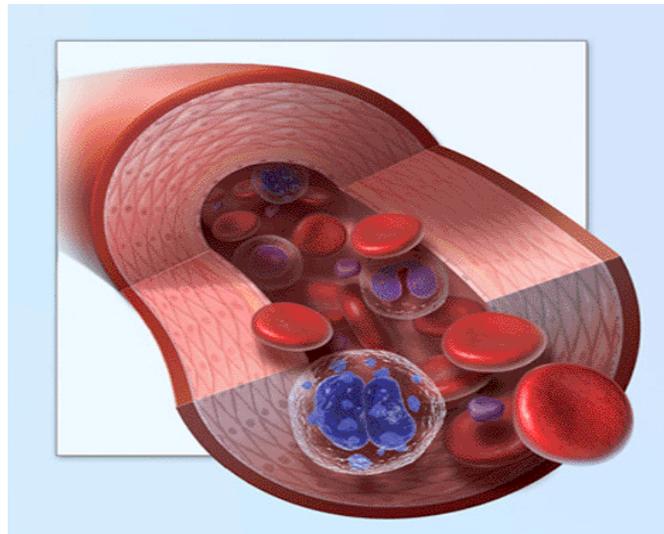


Figura 8. (21)

- Transporte de sustancias nutritivas y oxígeno hacia las células.
- Transporte de desechos y dióxido de carbono desde las células.
- Distribución de hormonas y otras sustancias reguladoras a las células y tejidos.
- Mantenimiento de la homeostasis por actuar como amortiguador (buffer) y participar en la coagulación y la termorregulación.
- Transporte de células y agentes humorales del sistema inmune que protege al organismo de los agentes patógenos, proteínas extrañas y células transformadas (células cancerígenas). (4)

Las células sanguíneas y sus derivados incluyen:

ERITROCITOS

También conocidos como hematíes o glóbulos rojos son productos celulares anucleados carentes de los organelos típicos, tienen forma de disco bicóncavo con un diámetro de 7.5 μm y un grosor de 2.6 μm cerca de su borde y de 0.8 μm en el centro (Figura 9). Los hematíes son flexibles y su forma bicóncava proporciona una gran superficie en relación con su volumen, lo que facilita el intercambio de gases (5). Actúan solo dentro del torrente circulatorio, en donde toman oxígeno a la altura de los pulmones para entregarlo a los tejidos y recogen dióxido de carbono a la altura de los tejidos para llevarlo a los pulmones (4). Esta función está relacionada con la hemoglobina que se compone de una proteína, la globina, que está formada por cuatro cadenas polipeptídicas unidas a una porción rica en hierro. Este hierro debe permanecer en la hemoglobina en forma ferrosa (reducida) dado que la forma oxidada de la hemoglobina (metahemoglobina) es incapaz de transportar oxígeno (2).

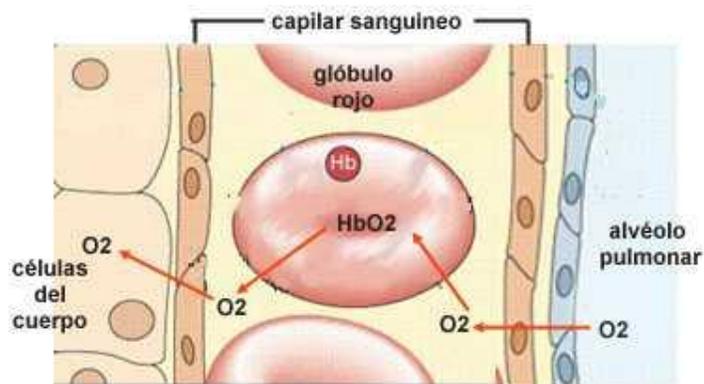


Figura 9. (22)

Debido a la carencia de organelos, los eritrocitos han perdido la capacidad para sintetizar nuevos componentes de membrana. Cuando pasan por la circulación, en especial por el bazo, suelen perder parte de la membrana plasmática, al mismo tiempo que se gastan sus reservas enzimáticas, y adoptan con el tiempo la forma esférica (2).

La longevidad de los eritrocitos es de 120 días aproximadamente, después de los cuales la mayoría (-90%) son fagocitados por los macrófagos del bazo, la médula ósea y el hígado. El resto de los eritrocitos envejecidos (-10%) se desintegran dentro de los vasos con liberación de la hemoglobina hacia la sangre (4).

Los eritrocitos con más de 8 μm de diámetro se denominan macrocitos y a los que tienen un diámetro menor a 6 μm se le conocen como microcitos. La concentración normal de eritrocitos es de aproximadamente 4.5 y 5.5 millones por milímetro cúbico en la mujer y en el hombre respectivamente.

LEUCOCITOS

También llamados glóbulos blancos son corpúsculos incoloros, de forma esférica cuando se hallan en suspensión en la sangre, implicados en las defensas celulares e inmunocelulares del organismo. Constantemente los leucocitos salen de los capilares (diapédesis) pasando entre las células endoteliales para penetrar en el tejido conjuntivo (5).

Cuando los tejidos son invadidos por microorganismos, los leucocitos son atraídos por quimiotaxis, es decir, sustancias originadas en los tejidos, el plasma sanguíneo y los gérmenes provocan en los leucocitos una respuesta migratoria, dirigiéndose hacia los puntos donde existe mayor concentración de agentes quimiotácticos (5).

El número de leucocitos por milímetro cúbico de sangre en el adulto normal es de 6,000 a 10,000.

Los leucocitos se subclasifican en dos grupos generales, el fundamento para esta división es la presencia o la ausencia de gránulos específicos prominentes en el citoplasma, las células que contienen gránulos específicos se clasifican como granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), mientras que las que carecen de estos se denominan agranulocitos (linfocitos y monocitos).(4)

NEUTRÓFILOS O POLIMORFONUCLEARES

Tienen su núcleo formado por 2-5 lóbulos unidos entre si por pequeños puentes de cromatina, miden de 10 a 12 μm de diámetro y obviamente son mas grandes que los eritrocitos (4). (Figura 10), el neutrófilo es una célula en fase final de diferenciación, realizando una síntesis proteica muy limitada.

Presenta poco retículo endoplasmático rugoso, escasos ribosomas libres, pocas mitocondrias y complejo de Golgi rudimentario (5).

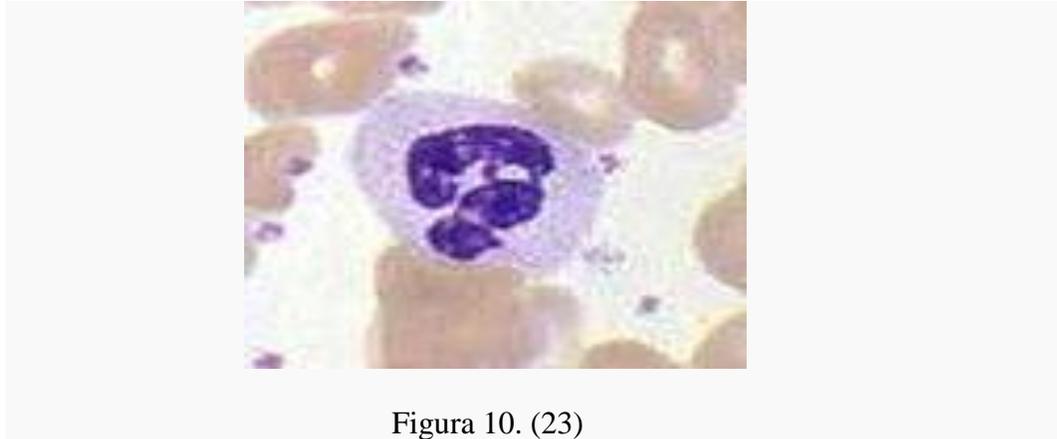


Figura 10. (23)

En el citoplasma del neutrófilo hay tres clases de gránulos. Los diferentes tipos granulares son un reflejo de la diversas funciones fagocíticas de la célula, los gránulos específicos también conocidos como gránulos secundarios son los mas pequeños pero por lo menos mas abundantes que los gránulos azurófilos. Contienen diversas enzimas (colagenasa IV, fosfolipasa) así como activadores del complemento y otros agentes bacteriostáticos y bactericidas (lisozima) (4).

Los gránulos azurófilos conocidos también como gránulos primarios, son mas grandes y menos abundantes que los específicos surgen al principio de la granulopoyesis y aparecen en todos los granulocitos, lo mismo que para los monocitos y linfocitos.

Los neutrófilos constituyen una importante defensa celular frente a la invasión de microorganismos, pueden reconocer algunas bacterias y gérmenes extraños que no han sufrido modificaciones en su superficie, pero otros microorganismos tienen que estar opsonizados, es decir, que se

encuentren cubiertos de anticuerpo, complemento o ambos para que les sean mas atractivos. Luego del reconocimiento y la adhesión, el antígeno es incorporado al neutrófilo mediante la extensión de pseudópodos e internalizando para formar un fagosoma, el cual va a digerir el cuerpo extraño y lo almacenara en cuerpos residuales o sufrirá exocitosis (4) (5).

Los neutrófilos también secretan interleucina-1 (IL-1), sustancia conocida como pirógeno (agente inductor de fiebre). Induce la síntesis de prostaglandinas, las cuales actúan a su vez en el centro termorregulador del hipotálamo para producir el aumento de temperatura corporal conocido como hipertermia. La fiebre es por tanto una consecuencia de la inflamación aguda que comprende una respuesta neutrófila masiva (4).

EOSINÓFILOS

Son mucho menos numerosos que los neutrófilos llegando apenas al 2-3 % del total de los leucocitos, su núcleo en general es bilobulado, la principal característica para su identificación es la presencia de granulaciones ovoides que se tiñen por la eosina (5). Estas granulaciones son más grandes que las de los neutrófilos, midiendo 0,5 a 1,5 μm en su eje mayor. (Figura 11).



Figura 11. (24)

En el citoplasma existen dos tipos de gránulos, los primeros son los *gránulos específicos* los cuales contienen cuatro proteínas principales: una rica en arginina llamada proteína básica mayor o principal (MBP), la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), peroxidasa de eosinófilo (EPO) y la neurotoxina derivada de eosinófilo (EDN). Los gránulos específicos también contienen histaminasa, arilsulfatasa, colagenasa y catepsinas (4).

Las MBP, ECP y EPO ejercen un efecto citotóxico intenso sobre protozoarios y helmintos parásitos; la EDN causa disfunción en el sistema nervioso en los organismos parásitos; la histaminasa neutraliza la acción de la histamina y la arilsulfatasa neutraliza la sustancia de acción lenta de la anafilaxia secretada por los basófilos. Esta última sustancia es una mezcla de los leucotrienos C4, D4 y E4 que se forman a partir del araquidonato derivado de los fosfolípidos de membrana en la llamada vía de la lipoxigenasa (4).

El segundo tipo de gránulos son los *gránulos azurófilos* que son lisosomas los cuales contienen una variedad de hidrolasas ácidas lisosómicas habituales y otras enzimas hidrolíticas que actúan en la destrucción de parásitos y en la hidrólisis de los complejos antígeno-anticuerpo fagocitados por el eosinófilo (4).

La liberación de arilsulfatasa e histamina por los eosinófilos en los sitios de reacciones alérgicas modera los efectos deletéreos en potencia de los agentes vasoactivos inflamatorios. El eosinófilo también participa en otras respuestas inmunológicas y fagocita complejos antígeno-anticuerpo. En consecuencia, la cantidad de eosinófilos en muestras de sangre de sujetos con alergias o enfermedades parasitarias suele estar elevada. Además desempeñan un papel importante en la defensa del huésped contra los parásitos, también se encuentran en gran cantidad en la lámina propia de la mucosa intestinal y en otros sitios de inflamación crónica potencial (4).

BASÓFILOS

Son los leucocitos menos abundantes y representan menos del 0.5% del total, tienen aproximadamente el mismo tamaño de los neutrófilos y se denominan así porque los abundantes gránulos grandes que hay en su citoplasma se tiñen con colorantes básicos (4). El núcleo de los basófilos es voluminoso, con forma tortuosa e irregular, casi siempre con aspecto de letra S (5). (Figura 12)

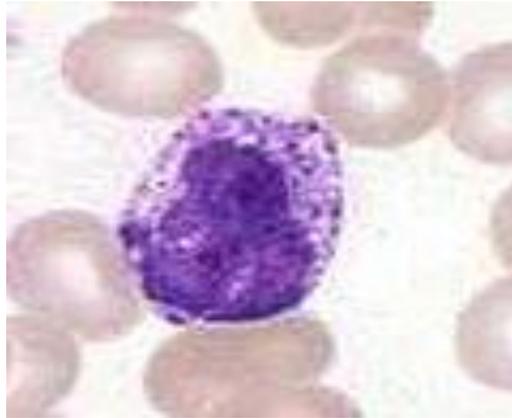


Figura 12. (25)

La membrana plasmática del basófilo posee abundantes receptores para la inmunoglobulina E, además en la superficie del basófilo se expresa una proteína específica llamada CD40L, ésta interacciona con un receptor complementario (CD40L) en los linfocitos B, lo cual da como resultado un aumento en la síntesis de inmunoglobulina E (4).

El citoplasma basófilo tiene dos tipos de gránulos: *gránulos específicos*, los cuales tienen una gran variedad de sustancias entre las que se encuentran

heparán sulfato, histamina y SRS-A, esta última se encuentra formada por histamina y una mezcla de leucotrienos, son vasoactivas y entre otras acciones causan la dilatación de los vasos de pequeño calibre. El heparán sulfato es un glucosaminoglucano sulfatado que tiene una relación de parentesco muy cercano con la heparina, la cual podemos encontrar en los gránulos de los mastocitos del tejido conjuntivo (4).

Encontramos también los gránulos inespecíficos (azurófilos), que son los lisosomas de los basófilos y contienen varias de las hidrolasas ácidas lisosómicas habituales similares a las de otros leucocitos.

Los basófilos tienen una función íntimamente relacionada con los mastocitos del tejido conjuntivo, pero no son idénticos a estos. Tanto los mastocitos como los basófilos fijan un anticuerpo secretado por los plasmocitos denominado IgE, expresados en la superficie celular. La exposición posterior al antígeno específico para la IgE desencadena la liberación de los agentes vasoactivos de los gránulos de los basófilos y los mastocitos. Estas sustancias son las causantes de que se manifiesten alteraciones vasculares asociadas a la hipersensibilidad y la anafilaxia (4).

Por otra parte tenemos a las células carentes de gránulos, que como ya lo mencionamos con anterioridad se denominan agranulocitos, en los cuales se entran clasificados los **monocitos** que son células con núcleo ovoide en forma de riñón o herradura, generalmente excéntrico. (Figura 13).

A causa de la disposición poco densa de la cromatina, el núcleo de los monocitos es más claro que el de los linfocitos, su citoplasma es basófilo y tiene gránulos azurófilos muy finos que pueden llenar todo el citoplasma dándole una coloración pálida, también posee una pequeña cantidad de polirribosomas, pero el retículo endoplásmico rugoso está poco desarrollado

(5). Hay numerosas mitocondrias pequeñas y el complejo de Golgi es grande, participando de la formación de los lisosomas (gránulos azurófilos). Se movilizan desde la médula ósea hasta los demás tejidos, en donde se diferencian en diversos fagocitos del sistema fagocítico mononuclear como, los macrófagos del tejido conjuntivo (histiocitos), los osteoclastos, los macrófagos alveolares, los macrófagos perisinusoidales hepáticos (células de Kupffer) y los macrófagos de los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea entre otros. Los monocitos tienen una duración en sangre de 3 días aproximadamente (4).



Figura 13. (26)

Durante la inflamación el monocito abandona el vaso sanguíneo en el sitio inflamado, se transforma en histiocito y fagocita bacterias, otras células y detritos tisulares. El monocito-macrófago es una célula presentadora de antígenos y desempeña un papel importante en la respuesta inmune al degradar parcialmente a los antígenos y presentar sus fragmentos en las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHCII) ubicadas en la superficie del macrófago a los linfocitos TCD4 coadyuvantes para su reconocimiento (4).

LINFOCITOS

Son los agranulocitos más comunes y constituyen alrededor del 30% del total de los leucocitos sanguíneos, son células esféricas cuyo diámetro varía entre 6 y 8 μm en el caso de los linfocitos pequeños, también se encuentra en menor porcentaje los linfocitos mayores que pueden alcanzar los 18 μm de diámetro. (Figura 14)

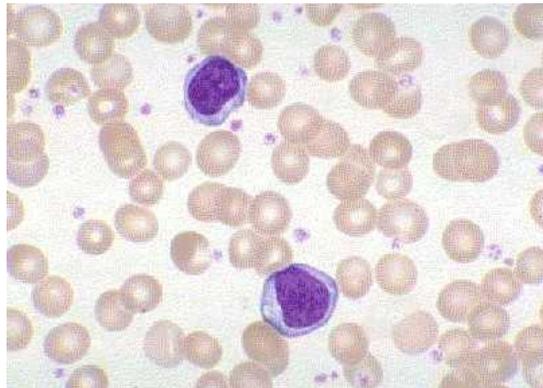


Figura 14. (27)

El linfocito pequeño que es el más abundante en la sangre con un 90% aproximadamente, posee un núcleo esférico a veces con una escotadura, su cromatina se dispone en grumos gruesos y su citoplasma es muy escaso apareciendo en las extensiones como un anillo delgado alrededor del núcleo (5).

Los linfocitos grandes son linfocitos activados que poseen receptores superficiales que interactúan con un antígeno específico o bien con linfocitos NK (natural killer), el tiempo de supervivencia de los linfocitos es

muy variable, mientras unos viven apenas algunos días, otros viven durante muchos años (5).

La mayor parte de los linfocitos de la sangre o la linfa representan células inmunocompetentes recircunlantes, es decir, son células que han adquirido la capacidad de reconocer y responder a antígenos y se hallan en tránsito desde un tejido linfático hacia otro.

En el linfocito mediano el citoplasma es mas abundante, el núcleo es más grande y menos heterocromático y el aparato de Golgi es un poco más desarrollado. En estas células también hay una mayor cantidad de mitocondrias y polirribosomas y pequeñas cisternas del retículo endoplásmico rugoso. Los ribosomas son los causantes de la leve basófilia que exhiben los linfocitos en los frotis sanguíneos (5).

En el organismo hay tres tipos de linfocitos distintos desde el punto de vista funcional, la caracterización de los tipos linfocíticos tiene su fundamento en la función de las células y no en su tamaño o morfología. Los linfocitos T (células T) reciben ese nombre ya que sufren una diferenciación en el timo. Los linfocitos B (células B) reciben ese nombre ya que se originan en la médula ósea roja. Los linfocitos NK (células NK) se originan de las mismas células precursoras que los linfocitos T y B y se denominan así porque están programados para destruir ciertas formas de células transformadas (4).

Los **linfocitos T** representan el 65-75% de los linfocitos en sangre, sus precursores tienen origen en la médula ósea roja, pasan a la circulación y son retenidos en el timo donde proliferan y se diferencian en linfocitos T, estos pasan nuevamente a la circulación y van a colonizar áreas definidas de otros órganos linfáticos. En el timo los linfocitos T se diferencian en

subpoblaciones de células *T-helper* (cooperadora), *T-supresora* y *T-citotóxica*.

Los linfocitos *T-helper* estimulan la producción de linfocitos B en plasmocitos mientras que los linfocitos *T-supresores* inhiben la respuesta humoral y celular, además de que aceleran el final de la respuesta inmunitaria. Los linfocitos *T-citotóxicos* actúan directamente sobre las células extrañas y las infectadas por virus según dos mecanismos. El primero por la producción de proteínas conocidas como *perforinas* que abren orificios en las membranas plasmáticas, provocando la lisis celular. El otro mecanismo se caracteriza por la inducción de la apoptosis (forma de muerte celular debido a la activación de ciertos genes que desencadenan un programa interno que provoca la muerte de la célula) (5).

Los **linfocitos B** tienen una vida media variable y participan en la producción de anticuerpos circulantes. Se originan en la médula ósea roja, son transportados por la circulación sanguínea hasta estructuras linfáticas no tónicas, donde una vez activados, proliferan y se diferencian en plasmocitos, que son células productoras de anticuerpos. Las células B, que representan del 5 al 10% de los linfocitos de la circulación, se encuentran recubiertas aproximadamente por 150.000 moléculas de IgM, que forma complejos con antígenos específicos. Algunas células B activadas no se diferencian en plasmocitos y se transforman en células B de memoria inmunitaria, que tienen capacidad de inducir una respuesta rápida contra el mismo antígeno tras una nueva exposición (5).

Aunque los linfocitos B y T no pueden identificarse por su morfología, poseen proteínas de superficie distintivas (proteínas CD) que sirven para identificarlos. Los linfocitos B expresan moléculas inmunoglobulínicas

(anticuerpos) en su superficie que actúan como receptores de antígenos. En cambio los linfocitos T no tienen anticuerpos pero expresan en su superficie proteínas de reconocimiento exclusivas que se conocen como receptores de células T (TCR), estas proteínas aparecen durante etapas bien definidas en la maduración de células dentro del timo. En general las moléculas superficiales median o aumentan funciones específicas de los linfocitos T y son necesarias para que estas células se reconozcan o se unan a los antígenos que están en la superficie de las células diana (4).

En la sangre humana, el 60 al 80% de los linfocitos corresponde a linfocitos T maduros, mientras que el 20 al 30% corresponde a linfocitos B maduros, estos linfocitos no se distribuyen de manera uniforme en los diversos órganos linfáticos, sino que ocupan regiones definidas de estos órganos excepto el timo, que posee únicamente células T (5).

Los inmunoblastos son células grandes con citoplasma basófilo (debido a la presencia de numerosos polirribosomas) que se originan a partir de los linfocitos B y T, estimulados por antígenos. Los inmunoblastos pasan por varios ciclos mitóticos (selección y expansión clonal) y pueden diferenciarse en diversos sentidos, por ejemplo los inmunoblastos derivados de las células B, producen plasmocitos con citoplasma rico en retículo endoplásmico rugoso, donde se sintetizan las inmunoglobulinas (glucoproteínas). Por otro lado, los inmunoblastos de las células T siguen con numerosos polirribosomas no unidos al retículo endoplásmico (5).

Además de los linfocitos B y T, también podemos encontrar **los linfocitos NK** o la **célula NK** (natural killer). Estos linfocitos representan el 10-15% de los linfocitos circulantes. Las células NK se activan por las citoquinas secretadas por los linfocitos T activados e intervienen en la detección temprana frente a la infección de ciertos virus y bacterias intracelulares.

Eliminan las células huésped mediante un mecanismo similar utilizado por los CTL (linfocitos citotóxicos efectores), este mecanismo se da con la liberación de gránulos de perforina y granzima e inducción de la apoptosis, pero a diferencia de los CTL son citotóxicos constitutivos, dado que de antemano poseen gran cantidad de gránulos que contienen las sustancias citotóxicas. Esto les permite combatir desde el principio las células infectadas por virus, como consecuencia de la respuesta inmunológica celular.

Las células NK también intervienen en la destrucción de células cancerígenas que a menudo producen péptidos extraños al organismo. No obstante se desconoce como las células NK reconocen las células propias modificadas, dado que no poseen receptores específicos de antígeno. Se propuso una explicación, *el modelo de dos receptores*, por el cual las células NK en parte tienen un receptor denominado NKR-P1, que se fija a los oligosacáridos anclados en la superficie de una célula tumoral o infectada por virus, lo cual manda una señal a la célula NK que induce a la destrucción y otro receptor denominado Ly49, que se une a las moléculas CMH clase I y así envía una señal de no destruir a la célula NK (2).

Las moléculas y las células NK también intervienen en un mecanismo denominado citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) (Antibody- Dependent Cell- Mediated Citotoxicity). Todos estos tipos celulares expresan receptores para la porción Fc de las moléculas de anticuerpo en su superficie. Cuando el anticuerpo se une al receptor Fc, después de fijarse a la célula blanco, posiblemente por secreción de sustancias citotóxicas con actividad lítica en el sitio de unión de la porción Fc con la molécula de anticuerpo. Si bien las células que intervienen no son en si mismas específicas para el antígeno, adquieren la especificidad a través de la molécula de anticuerpo, como adaptador de la célula lisante y la célula blanco (2)

PLAQUETAS

Las plaquetas o trombocitos derivan de grandes células poliploides, es decir que son células cuyos núcleos poseen gran número de cromosomas, situadas en la médula ósea donde reciben el nombre de megacariocitos.

Durante la formación de las plaquetas aparecen múltiples canales de demarcación plaquetaria en las regiones periféricas del megacariocito que separan pequeñas porciones de citoplasma. La membrana que reviste estos canales se origina por invaginación de la membrana plasmática; por lo tanto estos canales están en comunicación con el espacio extracelular. (Figura15).

El posterior desarrollo y fusión de las membranas de demarcación plaquetaria hace que los fragmentos citoplasmáticos se separen por completo para formar las plaquetas individuales.



Figura 15. (28)

Al abandonar la médula ósea, las plaquetas circulan en los vasos como estructuras discoides de unos 2 a 3 μm de diámetro. La parte central teñida con mayor intensidad se llama cromómero o granulómero, mientras que la

periferia mucho más pálida se denomina hialómero. La vida media de las plaquetas es de alrededor de 10 días.

Desde el punto de vista estructural las plaquetas pueden dividirse en cuatro zonas según su organización y función:

- *Zona periférica.* Esta zona consiste en la membrana celular cubierta por una gruesa capa superficial de glucocáliz, el cual está compuesto por glucoproteínas, glucosaminoglucanos y varios factores de la coagulación adsorbidos desde el plasma sanguíneo. Las glicoproteínas integrales de la membrana actúan como receptores para la función plaquetaria.

- *Zona estructural.* Esta está compuesta por microtúbulos, microfilamentos de actina, miosina y proteínas fijadoras de actina (ABP) que forman una red de sostén para la membrana plasmática. Justo por debajo de la red de actina están los microtúbulos que se unen en un haz de 8 a 24 unidades, estos microtúbulos se disponen en forma circunferencial y tienen la función de mantener la forma de disco de la plaqueta.

- *Zona de organelos.* Ocupa el centro de las plaquetas y contiene mitocondrias, peroxisomas, partículas de glucógeno, y por lo menos tres tipos de gránulos dispuestos en su citoplasma. Los gránulos más abundantes son los llamados α que tienen un diámetro de 300 a 500nm, contienen principalmente fibrinógeno, factores de la coagulación, plasminógeno, inhibidor del activador de plasminógeno y factor de crecimiento derivado de plaquetas. El contenido de estos gránulos desempeña un papel importante en la fase inicial de la reparación vascular, la coagulación sanguínea y la agregación plaquetaria. Los gránulos δ son menos abundantes, más pequeños y de mayor densidad, contienen principalmente adenosin difosfato

(ADP), adenosin trifosfato (ATP), serotonina e histamina que facilitan la adhesión plaquetaria y la vasoconstricción en el sitio de la lesión vascular. Los gránulos λ son similares a los lisosomas que se encuentran en otras células y contienen varias enzimas hidrolíticas, el contenido de estos gránulos actúan en la reabsorción del coágulo durante las etapas avanzadas de la reparación vascular.

- *Zona membranosa.* Esta zona se compone de dos tipos de canales membranosos. El sistema canalicular abierto (OCS), que es un resto rudimentario de los canales de demarcación plaquetaria y consiste solo en membrana que no participó en la subdivisión del citoplasma del megacariocito, son invaginaciones de la membrana plasmática hacia el interior del citoplasma. El sistema tubular denso (DTS) contiene un material electrodenso originado en el retículo endoplásmico rugoso del megacariocito que sirve como un sitio de depósito para iones de calcio. Los canales del DTS no están en comunicación con la superficie de la plaqueta; sin embargo el OCS y el DTS se fusionan en diversas regiones de la plaqueta para formar complejos membranosos que tienen importancia en la regulación de la concentración interplaquetaria de calcio (4).

Las plaquetas desempeñan un papel central en la hemostasia, pero también parecen tener importancia para el mantenimiento del endotelio de los vasos sanguíneos por la liberación de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que estimula los procesos de reparación tisulares. Ante un corte o una lesión de un vaso sanguíneo, éste se contrae de inmediato, lo cual en un principio detiene la hemorragia, a continuación las plaquetas intentan obturar el orificio en la pared del vaso mediante la formación de una placa trombótica (coagulo sanguíneo).

En condiciones normales los trombocitos circulantes no muestran tendencia a adherirse entre si o las paredes del vaso, pero cuando las plaquetas entran en contacto con las fibras de colágeno de la pared vascular, se activan, lo que se expresa como un aumento de tamaño de los trombocitos y variación de su morfología por la emisión de numerosas prolongaciones citoplasmáticas finas. Al mismo tiempo se hacen pegajosas dado que ahora expresan receptores para fibrinógeno en su superficie y forman agregados con fibrinógeno y con otros trombocitos y en parte activan otras plaquetas por secreción de ADP que también actúa como activador. Este proceso autoestimulante conduce a la formación de una placa trombótica que es capaz de detener la hemorragia si es un defecto pequeño.

Si es un defecto mayor en la pared del vaso, por lo que el estímulo es más fuerte, se activa el siguiente paso de la hemostasia que es la formación de un coágulo. La primera activación de las plaquetas desencadena la polimerización de la actina y miosina. El trombocito se contrae, lo que en primera instancia le confiere la forma de esfera, de donde las demás organelas se juntan en el centro de la célula. La liberación posterior de sustancias activadoras por los trombocitos y por la pared vascular dañada inicia una reacción en cascada que conduce a la transformación de la proteína plasmática protrombina en trombina. La trombina es una enzima que cataliza la transformación del fibrinógeno plasmático en fibrina.

Los filamentos de fibrina del coágulo se adhieren a los trombocitos de la superficie lesionada del vaso sanguíneo por lo que el coágulo cierra el defecto y detiene así la hemorragia. En algunos casos se puede formar una placa trombótica patológica sobre vasos sanguíneos alterados, por ejemplo las paredes de las arterias coronarias ateroscleróticas, y en ocasiones, causar trombosis coronaria (2).

PLASMA

El plasma es una solución acuosa que contiene componentes de pequeño y gran peso molecular, mas del 90% del peso del plasma corresponde al agua que sirve como solvente para una gran variedad de solutos, las proteínas plasmáticas corresponden al 7%, las sales inorgánicas al 0,9% y el resto esta formado compuestos inorgánicos diversos, como aminoácidos, vitaminas, hormonas, lipoproteínas y glucosa (4) (5).

Composición del plasma sanguíneo	
COMPONENTE	%
➤ Agua	91-92
➤ Proteínas	7-8
➤ Otros solutos	1-2
➤ Electrolitos	<1
➤ (Na,K, Ca, Mg, Cl, HCO, PO,SO)	
• Sustancias nitrogenadas no proteicas (urea, ácido úrico, creatina, creatinina)	
• Sustancias nutritivas (glucosa, lípidos, aminoácidos)	
• Gases sanguíneos (oxígeno, dióxido de carbono, nitrógeno)	
• Sustancias reguladoras (hormonas, enzimas)	

La **albumina** es el principal componente proteico del plasma y equivale mas o menos a la mitad de las proteínas plasmáticas totales, es la proteína plasmática más pequeña y se sintetiza en el hígado. La albumina es la responsable de ejercer el gradiente de concentración entre la sangre y el líquido tisular extracelular, esta importante presión osmótica sobre la pared de los vasos sanguíneos, es llamada presión coloidosmótica, mantiene la proporción correcta del volumen sanguíneo con respecto al volumen del líquido tisular. Si una cantidad significativa de albúmina escapa de los vasos hacia el tejido conjuntivo laxo o se pierde hacia la orina en los riñones, la presión coloidosmótica de la sangre disminuye y se acumula líquido en los tejidos, cabe mencionar que este aumento de líquido en los tejidos recibe el nombre de *edema* y se nota con facilidad como una tumefacción vespertina de las regiones maleolares. La albúmina también actúa como proteína transportadora porque fija y transporta hormonas (tiroxina), metabolitos (bilirrubina) y fármacos (barbitúricos).

Las **globulinas** comprenden las inmunoglobulinas (γ -globulinas) que son el mayor componente de la fracción globulínica, y las globulinas no inmunes (α -globulinas y β -globulinas). Las inmunoglobulinas son anticuerpos, una clase de moléculas funcionales del sistema inmune secretadas por los plasmocitos.

Las globulinas no inmunes son secretadas por el hígado, contribuyen a mantener la presión osmótica dentro del aparato cardiovascular y sirven como proteínas transportadoras para diversas sustancias como la hemoglobina (transportada por la haptoglobina), el hierro (transportado por la transferrina) y el cobre (transportado por la ceruloplasmina). Entre las globulinas no inmunes también se encuentran la fibronectina, las lipoproteínas, los factores de la coagulación y otras moléculas que pueden intercambiarse entre la sangre y el tejido extravascular.

El **fibrinógeno** es la proteína más grande y se sintetiza en el hígado, en reacciones de cascada junto con otros factores de la coagulación, el fibrinógeno se transforma en fibrina, la cual produce un coágulo insoluble que detiene a hemorragia en caso de lesión del vaso sanguíneo.

CAPITULO III

PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN LA REGENERACIÓN ÓSEA

REGENERACIÓN ÓSEA

Cuando un tejido del cuerpo humano sufre un daño estructural, pueden ocurrir dos fenómenos; puede ser que el tejido sufra un proceso de reparación, en donde se produce la restauración de dicho tejido sin que éste conserve su arquitectura original ni la función del tejido original o puede experimentar un fenómeno de regeneración la cual es la renovación natural de una estructura, producida por el crecimiento o diferenciación de nuevas células y sustancias intercelulares para formar nuevos tejidos o partes. La regeneración ocurre a través del crecimiento del mismo tipo de tejido que se ha destruido o a partir de su precursor. En el caso del hueso y del cemento se reemplazan con tejido conectivo, que es un precursor de ambos, las células indiferenciadas de tipo conectivo se desarrollan en osteoblastos y cementoblastos, que forman hueso y cemento respectivamente. (6) (8)

La regeneración ósea también origina una respuesta en la que están involucrados los vasos sanguíneos, las células y la matriz extracelular. Tras un trauma, se produce una respuesta inflamatoria y un hematoma inicial, con hematíes, plaquetas y fibrina. Las células del coágulo liberan interleucinas y factores de crecimiento, originando la migración de linfocitos, macrófagos, precursores de osteoclastos y células mesenquimales pluripotenciales. Estas señales moleculares promueven la diferenciación hacia células endoteliales, fibroblastos, condroblastos y osteoblastos, dando origen a un nuevo tejido fibrovascular, que reemplazará al coágulo inicial. Todo ello está regido por

una serie de complejas interacciones entre factores de crecimiento, hormonas y citocinas. En este proceso va a ser fundamental el aporte vascular, la síntesis proteica y la mineralización. (3) (7)

Las estrategias de las que disponemos para conseguir la regeneración tisular se basan en la utilización de biomateriales artificiales o naturales y proteínas que nos aporten señales estimuladoras que desencadenen los acontecimientos necesarios para la regeneración.

La médula ósea es una fuente de células precursoras con capacidad de diferenciación en distintos tipos celulares: osteoblastos, condroblastos, fibroblastos, mioblastos y adipocitos.

Se ha demostrado la importancia de los factores de crecimiento y de las proteínas morfogenéticas de hueso (BMPs) en los procesos de proliferación, diferenciación y migración celular.

Existen tres mecanismos relacionados con el éxito en la regeneración ósea, la osteogénesis, la osteoinducción y la osteoconducción.

El término osteogénesis hace alusión a la formación y desarrollo de hueso en sentido genérico. Los osteoblastos vivos son trasladados desde otras zonas del organismo hacia el lugar donde se necesitan.

Este mecanismo es el que se produce en los injertos de hueso autólogo, en donde se establece una actividad de remodelado, que simultáneamente lleva a la reabsorción del material injertado y el reemplazo por hueso neoformado, para llegar a conseguir la incorporación total de injerto. Un material es osteogénico si se deriva o se compone de tejido involucrado en la formación de hueso.

La osteoinducción es el proceso de estimulación de la osteogénesis. Para que un injerto sea osteoinductivo es preciso que sea capaz de formar hueso en áreas donde no se forma normalmente este proceso es debido a la liberación de proteínas osteoinductivas que favorecen la diferenciación celular como las proteínas morfogenéticas de hueso (BMPs).

Se entiende como osteoconducción a la capacidad de ciertos materiales de formar una matriz a través de la cual se puede depositar nuevo hueso. Los injertos osteoconductivos permiten la proliferación del tejido óseo desde las zonas anatómicas óseas preexistentes. (7) (9)

PLASMA RICO EN PLAQUETAS

El plasma rico en plaquetas o plasma rico en factores de crecimiento es una suspensión concentrada de la sangre centrifugada que contiene elevadas cantidades de trombocitos y proteínas osteoconductoras que sirven de matriz para la formación ósea.

Bioquímicamente, el plasma rico en plaquetas se compone de suero, leucocitos, plaquetas y factores de crecimiento, que son los mensajeros primarios, producidos por las células secretoras, que interaccionan con receptores específicos en las células efectoras. pero aunque la presencia conjunta de todos estos elementos favorece la acción del plasma rico en plaquetas, los elementos fundamentales son los factores de crecimiento que son generalmente proteínas pequeñas que las células secretan en el espacio intercelular y que desempeñan un papel fundamental ya que ponen en marcha el proceso de regeneración ósea y actúan como mediadores biológicos en la regulación de la migración, diferenciación y proliferación celular. Se unen a receptores específicos de la superficie de las células para

posteriormente activar un segundo mensajero, que es una proteína tirosincinasa y que inducirá una determinada respuesta en el núcleo.

La estimulación celular se realiza bien por un sistema autocrino, es decir, las células producen y responden al mediador biológico o por un sistema paracrino en el que la célula que produce el factor se encuentra en las proximidades de las células a las que afecta. La regulación de los procesos celulares como proliferación, diferenciación y apoptosis se realiza mediante señales generalmente externas a la propia célula que las ejecuta. Las células se pueden comunicar por un sistema endocrino, donde la célula secretora está distante de la efectora, como ocurre en la señalización hormonal.

Entre los tipos celulares productores de factores de crecimiento están los fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales y leucocitos, especialmente monocitos y macrófagos. Además existen lugares de almacenamiento, como son las plaquetas y el hueso, dentro de las plaquetas encontramos el factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), otros como el factor de crecimiento de transformación (TGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) se almacenan en hueso. (9) (10)

FACTORES DE CRECIMIENTO

A continuación se describe la función de cada uno de los factores de crecimiento:

FACTOR DE CRECIMIENTO DE ORIGEN PLAQUETARIO (PDGF)

Se le denominó de esta manera por encontrarse por vez primera en los gránulos alfa de las plaquetas, aunque también puede encontrarse en otros tipos celulares como monocitos y fibroblastos, macrófagos, células endoteliales, células epiteliales y en la matriz ósea.

El PDGF es un polipéptido termoestable (100 grados centígrados), tiene un peso molecular de 30.000 daltons. Tiene una estructura formada por dos cadenas de aminoácidos denominadas A y B. Las dos cadenas tienen una similitud del 60%. La cadena A está constituida por 121 aminoácidos mientras que la B está compuesta por 125 aminoácidos. Dos genes se encargan de la codificación del PDGF. La cadena A del péptido está codificada en el cromosoma 7 y la cadena B en el brazo largo del cromosoma 22.

Se han encontrado tres formas: PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB.

Existen dos receptores para el PDGF: el receptor PDGF α para PDGF-AA, PDGF-BB y PDGF-AB y el receptor PDGF β para PDGF-BB y PDGF-AB. La capacidad de ciertas estirpes celulares de interactuar con los diferentes PDGF depende de la presencia en la membrana de estas células de receptores α ó β . Su actividad está mediada por una proteína tirosínica como todos los factores de crecimiento.

Dentro de sus acciones podemos destacar:

- ✓ Promueve indirectamente la angiogénesis a través de los macrófagos, por un mecanismo de quimiotaxis.
- ✓ Activador de macrófagos.
- ✓ Mitógeno de células mesenquimales.
- ✓ Facilita la formación de colágeno tipo I.
- ✓ Estimula la proliferación de los fibroblastos del ligamento periodontal.
- ✓ Incrementa la proliferación de las células óseas pero no favorece la diferenciación osteoblástica.

FACTOR DE CRECIMIENTO DE TRANSFORMACION (TGF)

Se le denominó de esta forma ya que se aisló por primera vez en tejidos transformados, en concreto, de sarcomas. Inicialmente sólo se podían extraer de tejidos transformados. Se trataba de un factor que promovía la transformación de los fibroblastos en cultivo celular, la acción del TGF sobre estas células era la alteración de su fenotipo, transformándolas en tumorales. Existen dos tipos de esta clase de factor:

- TGF α
- TGF β

TGF α : Está estrechamente relacionado con el EGF, estos factores tienen en común un 42% de su secuencia de aminoácidos, se unen a los mismos receptores estableciéndose competencia, su gen está localizado en el cromosoma 2, el peso molecular es de 5,6 daltons.

Se sintetiza como un precursor de 160 aminoácidos, aunque la parte activa sólo consta de 50.

Dentro de sus acciones principales se encuentra que aumentan la proliferación y la migración de células epiteliales, liberan iones calcio del hueso, inhiben la actividad de los osteoblastos, efecto angiogénico e intervienen en el desarrollo tumoral tanto de una forma autocrina como paracrina.

TGFβ: Esta formado por dos subunidades de 112 aminoácidos, unidas por puentes disulfuro. Tiene un peso molecular de 25.000 daltons. El gen correspondiente se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 19. Esta molécula pertenece a la superfamilia de proteínas que incluye TGFβ1 hasta TGFβ6 y proteínas morfogenéticas entre otras.

Prácticamente todas las células sintetizan TGF-β1 y todas las células expresan receptores para los TGF, este hecho indica que TGF-β1 afecta de alguna forma a todos los procesos fisiológicos.

Sus acciones principales son:

- ✓ Estimula la proliferación de células mesequimales, endoteliales y transformadas.
- ✓ Transformación en la estructura de los fibroblastos.
- ✓ Mejora la deposición de matriz extracelular aumentando la síntesis e inhibiendo la degradación.
- ✓ Efecto inmunosupresor

FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLASTICO (FGF)

Son una familia de polipéptidos cuya misión es la de controlar la proliferación, diferenciación y otras funciones celulares en aquellas células derivadas del mesodermo y neuroectodermo, aunque existen siete formas de FGF, se han descrito extensamente dos de ellas:

El FGF básico que es una cadena peptídica simple compuesto por 146 aminoácidos y un peso molecular entre 16.000 y 18.000 daltons.

El FGF ácido el cual es un péptido de 140 aminoácidos, existiendo una porción homóloga del 55% entre los FGF ácido y básico, tiene peso molecular de unos 15.000 daltons.

Estos dos factores de crecimiento están clasificados por diferentes genes pero son similares en estructura y función. Éstos factores son potentes mitógenos y quimiotácticos para las células endoteliales y para gran variedad de células de origen mesenquimatoso como los fibroblastos, los osteoblastos, los condrocitos, células musculares lisas y mioblastos esqueléticos.

Dentro de sus acciones tenemos:

- ✓ Proliferación y diferenciación de los osteoblastos.
- ✓ Inhiben los osteoclastos.
- ✓ Proliferación de fibroblastos e inducción de la secreción de fibronectina por estos.
- ✓ Proliferación de la angiogénesis por acción quimiotáctica sobre células endoteliales.

FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA (IGF)

Los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF) son una familia de proteínas séricas de cadena simple que presentan una secuencia homóloga en un 49% a la proinsulina. Se han descrito dos polipéptidos, el IGF-I, y el IGF-II.

El IGF-I, es una proteína formada por 70 aminoácidos con tres puentes disulfuro, posee un peso molecular de 7689 Kd. El IGF-II, es un péptido neutro de 67 aminoácidos y un peso molecular de 7471 Kd.

Estos factores de crecimiento son sintetizados por diferentes tejidos, como el hígado, tejido muscular liso y placenta. Estas proteínas se vehiculizan en el plasma como un complejo con proteínas específicas de adhesión.

Dentro de las principales funciones se encuentran:

- ✓ Proliferación y diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento.
- ✓ Estimulación de la síntesis de glucógeno en el hígado.
- ✓ Capacidad de actuar sinérgicamente con el PDGF aumentando la regeneración periodontal.
- ✓ Capacidad de estimular la síntesis de matriz ósea por un efecto directo sobre los osteoblastos, estimulando su número y función, y por un aumento la proliferación de las células osteoprogenitoras.

FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF)

Se aisló originalmente a partir de cultivos celulares de hipófisis. Se trata de una proteína homodimérica cuya secuencia de aminoácidos tiene una similitud del 24% con el PDGF-BB, pero se une a distintos receptores que el PDGF e induce distintos efectos biológicos. Es un mitógeno potente y selectivo para las células endoteliales, su importancia queda manifestada por su acción angiogénica "*in vivo*".

Sus funciones principales son:

- ✓ Quimiotaxis y proliferación de células endoteliales
- ✓ Hiperpermeabilidad de los vasos sanguíneos.

FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGF)

El EGF es una proteína de cadena simple de 53 aminoácidos con tres puentes disulfuro en su estructura. Posee un peso molecular de 5.300-5.500 daltons. Este factor de crecimiento ha sido aislado en las glándulas salivales, plaquetas, fluido amniótico y cerebrospinal. Se ha comprobado que el EGF estimula la síntesis de ADN y el crecimiento celular de gran variedad de células incluyendo a las células epiteliales, endoteliales y de origen mesodérmico.

Dentro De sus principales funciones tenemos:

- ✓ Efectos mitogénicos y quimiotácticos en fibroblastos y células epiteliales.
- ✓ Estimula la formación de tejido de granulación.
- ✓ Inhibe la liberación de ácido por la mucosa gástrica. (9) (13)

Dichos factores al actuar en conjunto logran la regeneración tisular y aceleran el proceso de cicatrización por lo que se les considera los inductores de crecimiento óseo ideales.

OBTENCION DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP)

El plasma rico en plaquetas es obtenido de la sangre autógena a través de un proceso que utiliza el principio de la separación celular por centrifugación diferencial, en el cual se extrae sangre del donante, se separan las distintas fases y se obtienen aquellas de mayor interés según el caso. (12)

La secuencia del proceso es básicamente la siguiente:

- Punción venosa: Se realiza la extracción de sangre al paciente de la región anterior cubital, unos minutos antes de comenzar la cirugía (Figura 16). La cantidad dependerá del defecto a tratar, de la forma de presentación (solo PRP, en forma de gel de plaquetas, mezclado con un material de injerto.), o bien del lugar donde se realice (clínica dental o banco de sangre).



Figura 16. (29)

En el banco de sangre, se efectúa un acceso venoso a través de una cánula que permite la retirada de la sangre venosa y esta se almacena en bolsas

lisas rotuladas, que además contienen anticoagulantes para el proceso de centrifugación. El volumen medio de una bolsa de sangre es de 440 a 460 mililitros, y éstas serán almacenadas en un lugar apropiado hasta el momento de la centrifugación.

- Separación celular: La fase de centrifugación debe ser realizada por un profesional para permitir la obtención de la máxima concentración de las plaquetas por unidad de volumen, sin la rotura de las mismas. Se centrifuga el plasma con un equipo digital que nos va a garantizar que los parámetros de tiempos y velocidad sean los adecuados.

La velocidad de rotación depende del protocolo de obtención (un solo centrifugado o doble centrifugado) y del volumen recogido. Cualquier alteración en la estandarización del centrifugado puede producir daños estructurales en las células sanguíneas.

La separación de los elementos de la sangre después del proceso de centrifugación se da en función de la densidad, de mayor a menor.

Existen dos formas de centrifugación:

- Única centrifugación.
- Doble centrifugación

La primera centrifugación se puede realizar a una velocidad de 280 g (1.400rpm) durante 7 minutos, o bien a 160 g (1.200 rpm) durante 10 minutos, con esta primera centrifugación se consigue separar la sangre completa en una franja roja inferior de hematíes y otra amarillenta superior de plasma (Figura 17). Este plasma contiene una concentración relativamente baja de plaquetas (plasma bajo o pobre en plaquetas). Entre una franja y la otra se encuentra la mayor concentración de plaquetas, y

recibe el nombre de franja leucocitaria, y en la franja inferior roja se encuentran los componentes celulares sanguíneos. Se extrae el plasma amarillento (plasma pobre en plaquetas) del tubo de sangre con una jeringa y posteriormente se introduce en un nuevo tubo, se coloca el tapón del tubo de ensayo y se realiza la segunda centrifugación. (9)

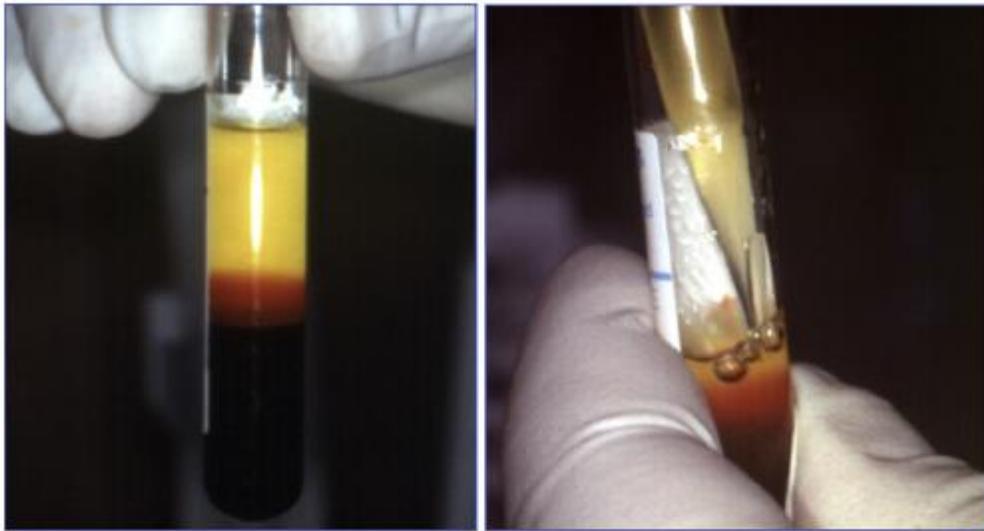


Figura 17. (30)

El objetivo de la segunda centrifugación es separar y concentrar todavía más las plaquetas obteniendo como producto final el plasma rico en plaquetas.

Esta segunda centrifugación se hará a una velocidad de 400 g (2000 rpm). Con este último proceso los tubos presentan una franja superior de suero sobrenadante de color amarillo claro, que contiene fibrinógeno y una concentración muy baja de plaquetas, y una franja inferior generalmente de color rojizo formada por plasma rico en plaquetas muy concentrado.

Posteriormente se pipetea el suero sobrenadante y se queda un remanente de PRP de 0.5 mm aproximadamente en cada tubo, dependiendo de la cantidad inicial recogida. La concentración normal de las plaquetas en la sangre es de 33-40% de plaquetas, pero tras el proceso de doble centrifugado se puede obtener una concentración de plaquetas de 330% aproximadamente.

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Una vez obtenido el plasma rico en plaquetas, este ya puede aplicarse al lecho mezclado con un material de injerto o bien utilizarse sin mezclar, y se puede aplicar en el lecho activándolo o no previamente (Figura 18). El plasma rico en plaquetas puede activarse solo o mediante compuestos cálcicos, aunque para ello hay que esperar por lo menos 8 o 10 minutos o más, con resultados variables. Otro método de activación es mediante el uso de trombina bovina PRP que es bastante seguro, aunque en algunos países se prefiere evitar su uso por el riesgo de transmisión de enfermedades.

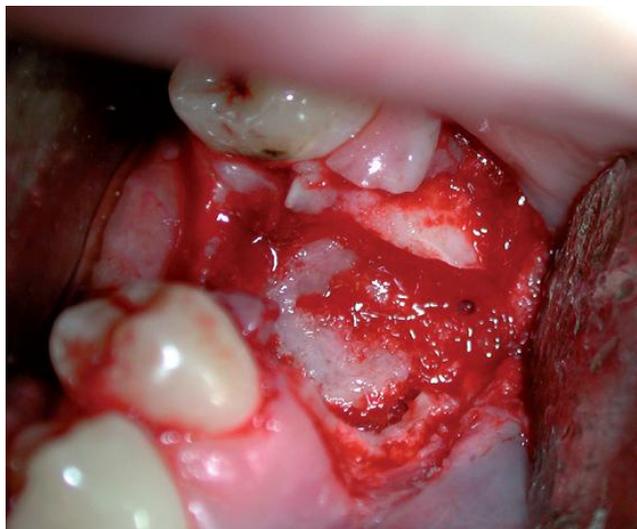


Figura 18. (10)

También se puede optar por activar el PRP con 1 ml de sangre autóloga y algo de hueso esponjoso autógeno, ya que ambos contienen trombina.

La fase de fibrina sobrante en el tubo de ensayo puede emplearse, aplicada sobre una superficie lisa con cierta temperatura, para la obtención una vez coagulada la fibrina, de una auténtica membrana reabsorbible que se puede aposicionar a modo de barrera entre el material injertado y los tejidos blandos, pero su estabilidad es variable y se reabsorbe muy rápidamente.

En un primer momento, se establece en el lecho un coágulo de fibrina debido a la agregación plaquetaria, con lo que se favorece la aparición de un entorno de hipoxia respecto al lecho receptor bien oxigenado, disminuyendo su pH hasta 4 ó 6 respecto al lecho receptor (cuyo pH es de 7).

Desde el principio todos los estímulos descritos anteriormente provocan el inicio de la revascularización de la zona, la migración de células pluripotenciales, de células osteocomponentes y la mitogénesis de células osteoprogenitoras y fibroblastos. En este ambiente, la cicatrización ósea comienza por la liberación de factores de crecimiento en el injerto, inmediatamente después de darse la ruptura de los gránulos plaquetarios. Los factores liberados son, principalmente, PDGF, TGF- β e IGF. (9) (13)

PROCESO DE REGERNERACION

PRIMER SEMANA

La acción iniciada por los factores de crecimiento liberados por las plaquetas será continuada a partir del tercer o cuarto día por los factores de crecimiento liberados por los macrófagos, ya que la hipoxia en la que se encuentra el coágulo de fibrina, en contraposición con el lecho receptor que se encuentra más oxigenado, crea un gradiente de oxígeno que induce la quimiotaxis de los macrófagos, que continúan liberando factores de crecimiento (PDGF, TGF- β , IGF-I, FGF).

Durante este tiempo continúa de forma activa la revascularización del coágulo de fibrina debido al proceso de angiogénesis. El PDGF estimula la mitogénesis de las células endoteliales desde el canal medular transferida junto con el injerto, y se inicia la angiogénesis del complejo capilar en el interior del injerto.

El TGF- β estimula la mitogénesis de preosteoblastos y osteoblastos aumentando el número de estas células a la vez que promueve su diferenciación hacia osteoblastos maduros. La continua secreción de TGF- β favorece la formación de matriz ósea y colágena formada por fibroblastos y osteoblastos respectivamente.

El IGF, a su vez, actúa sobre los osteoblastos endoóseos, limitando así las trabéculas del hueso esponjoso injertado.

Entre el quinto y el séptimo día, a través del mecanismo de quimiotaxis, el PDGF juntamente con el gradiente de oxígeno atrae los macrófagos hacia el

área injertada. A partir de aquí, los procesos regenerativos serán estimulados por los factores de crecimiento derivados de los macrófagos. La respuesta autocrina de autoestimulación continúa gracias a las células del canal medular que segregan constantemente TGF- β y IGF.

SEGUNDA Y TERCERA SEMANA

En esta fase, la actuación directa de los factores de crecimiento permite el mantenimiento de los procesos cicatriciales, principalmente la mitogénesis de las células del canal medular y la angiogénesis capilar, con lo que alrededor de los días 14 y 17, se puede ver la completa permeabilidad capilar del injerto.

Estos capilares responden al gradiente de oxígeno y posteriormente a su difusión en el injerto, se establece un mecanismo inhibitor para prevenir una súper angiogénesis. Se origina entonces la coalescencia de las islas osteoides individuales a la superficie osteoide, sobreviniendo el proceso de consolidación clínica del injerto.

Se relaciona este momento con la fase I de la regeneración ósea, es decir, la aparición de tejido óseo trabeculado desorganizado, sin sistemas haversianos.

CUARTA A SEXTA SEMANA

En esta etapa, el injerto está revascularizado y la regeneración ósea es casi completa, desaparecen los macrófagos y se inicia el proceso de reabsorción y reposición.

Se produce en este punto la liberación de BMP y IGF, proteínas ácido-insolubles que actúan en las células adyacentes del canal medular y preosteoblastos induciendo la proliferación y diferenciación de éstas en osteoblastos funcionales, que secretarán matriz ósea.

Este proceso definirá una arquitectura ósea madura con sistema haversianos característico del hueso de fase II, autosustentado. De esta forma, a través de un ciclo normal de reabsorción-remodelación y progresión del injerto de un trasplante celular para un hueso maduro y funcional.

El mecanismo fundamental de liberación de factores de crecimiento por los concentrados plaquetarios es de difusión, y se basa en los gradientes de concentración de los distintos factores en un momento específico de la cicatrización. La concentración temporal y la distribución espacial de los factores dentro del lugar de injerto varían en función de la infiltración del fluido durante la respuesta reparativa inicial, por lo que es fundamental tener en cuenta estos dos factores a la hora de verificar la eficacia del PRP en la regeneración tisular, es decir, la activación y presencia puntual en el momento y concentración exactos es un punto crítico en el inicio de la cascada de la regeneración. (9)

CONCLUSIONES

Durante los últimos años el plasma rico en plaquetas ha sido objeto de diversos estudios y ha aparecido de forma repetida en diversas publicaciones científicas como un producto que se toma de la sangre del propio paciente por lo cual no es toxico y es muy asimilable para el organismo y por sus características induce la regeneración de los tejidos.

Éstos estudios realizados arrojan que los factores de crecimiento contenidos en las plaquetas son de suma importancia para el proceso de la regeneración ósea, ya que al elevar su concentración en algún defecto donde se llevara a cabo la colocación del producto confiere al plasma rico en plaquetas la habilidad de acelerar la formación de un hueso neoformado y un aumento en el trabeculado óseo.

También se sabe que el empleo de los factores ya mencionados y desarrollados en el presente trabajo favorece a la formación de un nuevo ligamento Periodontal y cemento de tipo celular proporcionándoles una mejoría en la cantidad, velocidad, pero sobre todo en la calidad de regeneración, sin embargo se siguen realizando investigaciones a cerca de la utilización de dicho producto con la finalidad de ser empleado en la regeneración de otros tejidos del organismo.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Don W. Fawcett, M.D, Tratado de Histología. 11ª Edición. Ed.: Editorial Interamericana Mc Graw-Hill, 1989.
- 2.- Finn Geneser, Histología sobre bases moleculares. 3ª Edición. Ed.: Editorial Medica Panamericana, 1999.
- 3.- Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera Gracia MA, del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. Medicina Oral, Patología Oral, Cirugía Bucal 2006.
- 4.-Michael H. Ross, Histología texto y Atlas color con biología celular y molecular, 4ª Edición. Ed.: Editorial Medica Panamericana, 2005.
- 5.- Junqueira L.C, Histología Básica 5ª Edición, Ed.: Masson, 2000.
- 6.-Fermin A. Carranza, Periodontología Clínica 10ª Edición, Ed.: Editorial Interamericana Mc Graw-Hill, 2006.
- 7.- Jan Lindhe, Periodontología Clínica e Implantología Odontológica 4ª Edición, Ed.: Editorial Medica Panamericana, 2008.
- 8.-Robert J. Genco, Periodoncia, 2ª Edición, Ed.: Interamericana Mc Graw-Hill, 1990.
- 9.- Beca T, Hernández G, Morante S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas. Una revisión bibliográfica. Av Periodon Implantol. 2007.
- 10.- J. González Lagunas, Platelet –rich plasma
- 11.- Trinidad Ramón Mendieta Archundia, Juan Carlos Alvarado Soriano, Jorge Negrete Corona, Utilidad del plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento en defectos óseos, experiencia en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, 2007
- 12.- Vázquez L.L.J, Guerrero A.F, Torres B.J.M, Salazar L.S, Lom O.A, Domínguez A.S, Uso del Plasma rico en Factores de Crecimiento en la Regeneración Ósea, N° 25, 2007.

- 13.- Jesús Torres García-Denche, Influencia del Plasma Rico en Plaquetas en la Regeneración ósea: Estudio Densitométrico y morfométrico en calota de conejas osteoporóticas, Tesis Doctoral, 2006.
- 14.- <http://www.anatomiahumana.ucv.cl/morfo1/osteomorfo.html>
- 15.- <http://lalupa3.webcindario.com/biologia/sistema%20oseo.htm>
- 16.- <http://www.anatomiahumana.ucv.cl/kine1/top2.html>
17. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/9c/Active_osteoblasts.jpg
- 18.- <http://www.conganat.org/iicongreso/conf/018/osteobl.htm>
- 19.- <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Osteoclast.jpg>
- 20.- <http://www.webs.ulpgc.es/eldigital/index.php?pagina=investiga>
- 21.- http://www.labgeminis.com/plantilla.php?id_sub_seccion=333
- 22.- <http://www.anatomiahumana.ucv.cl/morfo2/sangre.html>
- 23.- http://es.wikipedia.org/wiki/Sistema_inmunitario_innato
- 24.- http://es.wikipedia.org/wiki/Sistema_inmunitario_innato
- 25.- <http://es.wikipedia.org/wiki/Basófilo>
- 26.- <http://ahemav6.blogspot.mx/2010/09/monocitos-el-monocito-es-la-celula-de.html>
- 27.- http://www.forobioquimico.com.ar/a_h_leucos.html
- 28.- <http://www.diarioabierto.es/62482/plaquetas-clave-metastasis>
- 29.- http://www.rusinol.com/3-MEDICINA_ESTETICA_FACIAL-11-Plasma_rico_en_plaquetas.html
- 30.- http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext