



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

FACTORES DE CRECIMIENTO EN LA CICATRIZACIÓN
DE LOS TEJIDOS PERIODONTALES.

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:

VÍCTOR MANUEL CORTAZAR GONZÁLEZ

TUTOR: ESP. ARTURO FLORES ESPINOSA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.

2016



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.



AGRADECIMIENTOS

A mis padres, a quienes brindo mi dedicación y esfuerzo. A ustedes, Vicky y Belí, agradezco el anhelo, la fortaleza y sacrificio que dedican día a día con el único objetivo de brindarnos lo mejor. Gracias por sus palabras, consejos y acciones que alientan a no rendirnos y seguir adelante; por sus gloriosos valores y ejemplos que me acompañaran toda la vida. ¡Lo que soy es gracias a ustedes! Gracias por enseñarme que todo es posible sin importar las condiciones.

Mis hermanos Mayra y Daniel a quienes admiro, ustedes son parte importante de este ciclo. Gracias por tantas experiencias y alegrías; es placentero crecer con ustedes. Es inigualable nuestra unión familiar.

A mi compañera de vida y amada Nadia, por ser parte esencial de mi vida. Gracias por confiar en mí, por tu apoyo incondicional en todo momento, por tus consejos y motivaciones; Gracias por ser mi fuente de inspiración. Hemos logrado una meta de muchas en nuestras vidas. ¡Eres mi mejor regalo! Te amo.

A ustedes, ¡Gracias por ser mi familia! Los amo.

Al resto de mi familia, quienes me apoyaron en pequeña y gran medida; por preocuparse de mí haciéndose presente en momentos complicados, por hacerme entender que con esfuerzo y sacrificio se puede lograr un sueño.

Con gratitud a mi casa, la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme los medios para culminar uno de mis grandes anhelos: ser un cirujano dentista que lleva a cabo su profesión con amor y entusiasmo.

Por mi raza hablara el espíritu.

Ciudad Universitaria, 22 de noviembre de 2016.



ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVO	6
CAPÍTULO I. TEJIDOS PERIODONTALES	7
1.1 Encía	7
1.2 Ligamento periodontal	18
1.3 Cemento radicular	22
1.4 Hueso alveolar	23
CAPÍTULO II. FACTORES DE CRECIMIENTO	25
2.1 Antecedentes	25
2.2 Métodos de obtención	28
2.2.1 Plasma rico en plaquetas (PRP)	28
2.2.2 Plasma rico en factores de crecimiento (PRFC)	30
2.3 Mecanismo de acción del PRP y PRFC	32
2.4 Origen biológico de los factores de crecimiento	33
2.4.1 Sangre	33
2.4.2 Plasma	34
2.4.3 Elementos formes	34
2.4.4 Plaquetas	36
2.4.5 Gránulos alfa	37
2.5 Factores de crecimiento	38
2.6 Mecanismo de acción	38
2.7 Factor de crecimiento beta transformante (TGF- β)	39
2.8 Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)	39
2.9 Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)	40
2.10 Factor de crecimiento epitelial (EGF)	40
2.11 Factor de crecimiento insulínico (IGF)	40
2.12 Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)	40



2.13 Señalización y transducción de mensaje	42
2.14 Receptor Proteína tirosina-quinasa (RTK)	42
2.15 Organización de los receptores RTK.	42
2.16 Proceso de señalización de RTK.	43
CAPÍTULO III. CICATRIZACIÓN Y SUS PROCESOS MOLECULARES	47
3.1 Inflamación.	47
3.2 Proliferación celular.	54
3.3 Remodelación.	57
3.4 Cicatrización de tejido óseo.	58
3.5 Cicatrización de tejido blando.	58
CAPÍTULO IV. APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO	60
4.1 Tejido óseo	60
4.2 Tejido blando.	61
CONCLUSIONES.	63
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65



INTRODUCCIÓN.

Dentro de los objetivos primordiales como profesionales de la salud bucal es conocer y estudiar las distintas terapias que ayuden al paciente a obtener una mejor calidad vida.

El uso de un concentrado plaquetario en los procesos de cicatrización ha tenido gran difusión en distintas áreas médicas, entre ellas la odontología. El plasma rico en plaquetas (PRP) y el plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) son dos métodos que han sido aplicados y analizados en las terapias regenerativas periodontales.

El objetivo de los concentrados sanguíneos autólogos es la obtención de un elevado número de plaquetas, quienes son de suma importancia en los procesos de cicatrización.

La cicatrización es un proceso regenerativo complejo donde se relacionan distintos grupos celulares modulados por componentes biomoleculares, por ejemplo: proteínas y factores de crecimiento provenientes de las plaquetas.

Los factores de crecimiento son una familia de señalización peptídica que estimulan y regulan los procesos de diferenciación, migración, metabolismo y proliferación celular. Ejercen señales en células específicas con la finalidad de activar y acelerar el proceso de reparación y regeneración de heridas.

Los distintos factores de crecimiento presentes en las plaquetas son: Factor de crecimiento beta – transformante (TGF- β), Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), Factor de crecimiento epitelial (EGF), Factor de crecimiento insulínico (IGF) y Factor de crecimiento fibroblástico (FGF).



OBJETIVO.

Entender la importancia de las plaquetas en el proceso de reparación y regeneración de heridas; a su vez conocer el origen biológico, función específica, mecanismos de acción y comportamiento de los factores de crecimiento en los diferentes grupos celulares presentes en las etapas de cicatrización.

CAPÍTULO I. TEJIDOS PERIODONTALES.

Se define como periodonto a los tejidos que rodean al diente proporcionando soporte sobre el hueso maxilar y mandibular respectivamente. Está constituido por encía y ligamento periodontal como tejidos blandos y cemento radicular y hueso alveolar como tejidos duros (fig. 1)¹. Sus funciones principales son:

- Inserción del diente al alveolo.
- Deglución y habla.
- Resistir fuerzas de la masticación.
- Protección de la superficie.
- Defensa a agentes nocivos.

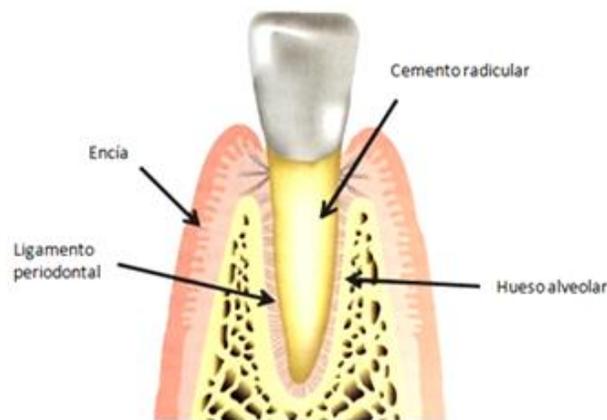


Fig. 1. Tejidos periodontales.

1.1 Encía.

Es la porción de la mucosa masticatoria que cubre el hueso alveolar rodeando la raíz del diente hasta la unión amelo cementaria en su nivel coronal.^{2, 3} Se extiende desde la encía libre o marginal hasta la línea mucogingival.¹ Fig. 2.

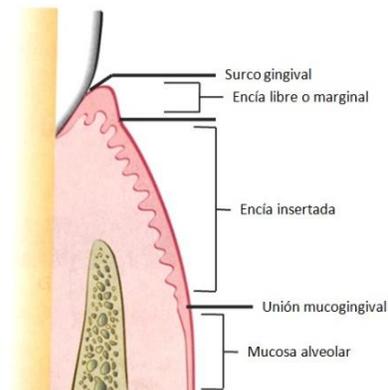


Fig. 2. División anatómica de la encía. ³

Se clasifica anatómicamente según su ubicación:

- **Interdental:** Entre diente y diente.
- **Encía libre o marginal:** Rodea al diente sin adherirse a él.
- **Insertada o adherida:** Unida al hueso alveolar. ^{1,3}

Encía interdental.

Forma parte de la encía libre y corresponde clínicamente a la papila dental.¹ Está relacionada por el contacto de los dientes, la anchura de las superficies interproximales dentales y el curso de la unión amelocementaria.² Ocupa el espacio interproximal debajo del punto de contacto.³ En condiciones de salud, la encía interdental tiene forma piramidal en el segmento anterior y en la zona posterior en premolares y molares presenta una concavidad llamada col que se encuentra por debajo del área de contacto. ¹ Fig. 3 y 4.

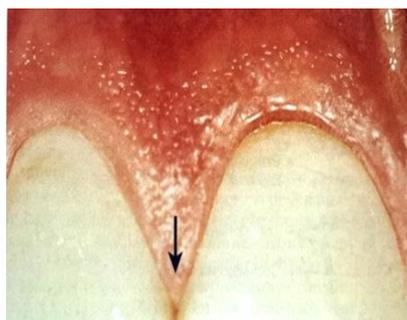


Fig.3. Forma piramidal de la papila en zona anterior. ³

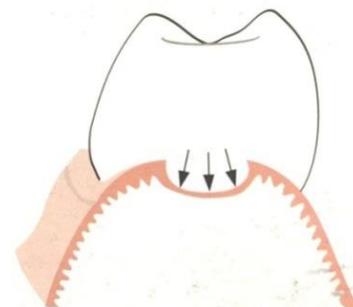


Fig.4. Concavidad de la encía en zonas posteriores. ²

En la presencia de diastemas la encía se inserta sólidamente al hueso interdental, formando una superficie redondeada y firme sin la presencia de papila (fig. 5).^{1, 2, 3}



Fig. 5. Inserción gingival en diastemas.

Encía libre o marginal.

Es la porción terminal de la encía que rodea el margen cervical de los dientes y al no unirse a su superficie forma una invaginación o hendidura llamado surco gingival. Apical al surco gingival se localiza el epitelio de unión que une a la encía con la superficie dental.^{2,3}

Surco gingival.

Es un espacio poco profundo conformado por la superficie dental y el revestimiento epitelial de la encía marginal.³ Su ubicación se presenta al finalizar la erupción dental, situándose sobre la superficie del diente en la unión amelocementaria.² Tiene forma de “V” con profundidad de 0.5mm a 3mm en condiciones de salud. Su profundidad es un parámetro de diagnóstico importante.³ Fig. 6.



Fig.6. Sondaje del surco gingival.²

Encía insertada o adherida.

Se presenta desde la encía marginal o libre hasta la línea mucogingival. Posee textura firme de color rosa coral, es inmóvil, resistente y se encuentra adherida al periostio del hueso alveolar por medio de fibras conectivas. La unión del epitelio y el tejido conectivo conforman un sitio de interdigitación correspondiente al puntillero superficial.² Fig. 7.

El ancho varía de acuerdo al área de inserción.³ En la superficie vestibular de los incisivos y molares es por lo general de 4 a 6 mm y de menores dimensiones en la región de caninos.



Fig. 7. Características de la encía insertada o adherida.¹

Características clínicas en salud.

- **Color:** Generalmente presenta un rosa pálido a un rosa coral pero varía de acuerdo al grado de vascularización, queratinización, espesor y pigmentaciones presentes (melanosis).¹
- **Forma:** El margen gingival tiene relación con el trayecto de la unión cemento esmalte y el margen óseo. Tiene terminación desvanecida o en filo de cuchillo. La encía insertada presenta un festoneado debido a la proyección de las raíces dentales.¹
- **Consistencia:** Es firme debido a la gran cantidad de fibras colágena que posee.¹
- **Puntilleo:** Relacionado a la interdigitación del epitelio con el tejido conectivo.¹ Fig. 8.



Fig. 8. Características en salud.²

Características histológicas.

Epitelio gingival.

Su principal función es proteger las estructuras profundas actuando como barrera física contra infecciones y bacterias a través de señalizaciones que alteren el comportamiento celular aumentando su proliferación y diferenciación con la finalidad de inhibir el metabolismo bacteriano.³ Las células del epitelio gingival resisten la agresión bacteriana, por lo que es considerado la primera línea de defensa.¹

El epitelio gingival se divide en epitelio bucal u oral externo, epitelio del surco y epitelio de unión (fig. 9).^{1,2}

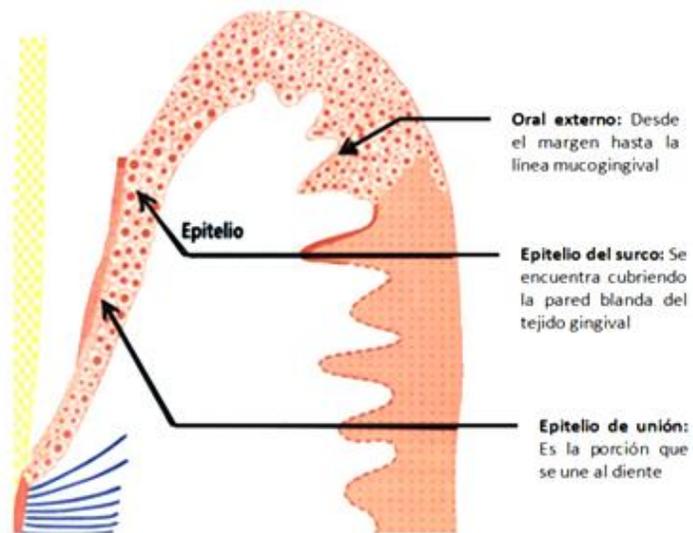


Fig. 9. Tipos de epitelio gingival.

Epitelio bucal o epitelio oral externo.

Es el tejido que se muestra en la parte externa, se extiende desde el nivel coronal de la encía marginal hasta la línea mucogingival.^{1, 2} Regula la

proliferación y diferenciación celular principalmente de los queratinocitos proporcionando protección a la encía del daño mecánico provocado por la masticación.

Es un epitelio estratificado, escamoso y queratinizado. El grado de queratinización varía de acuerdo al área: El paladar presenta mayor queratinización, seguida de la encía, lengua y mejillas con menor cantidad.¹

Se divide de acuerdo al grado de diferenciación de sus queratinocitos:³

- **Capa basal:** Células cilíndricas o cuboidales en contacto con la lámina basal que separa el epitelio del tejido conectivo. Se encuentra en división celular constante.¹
- **Capa espinosa:** Formada por 10 a 20 capas celulares unidas a la capa basal mediante desmosomas. Dentro de esta capa existen meloncitos, células de Langerhans y células de Merkel.¹
- **Capa granular:** Se encuentra por encima de la capa espinosa en forma de células planas y granulares. Contienen mayor cantidad de queratina intracelular.¹
- **Capa queratinizada o estrato córneo:** Son un grupo de células llenas de queratina.¹

En condiciones normales existe un equilibrio entre la renovación y descamación celular. En un determinado momento la cantidad de células que se dividen en la capa basal es similar a la cantidad de células que se descaman en la capa granular. Aproximadamente un mes es el tiempo donde el queratinocito llega a la capa superficial del epitelio oral externo (fig. 10).¹

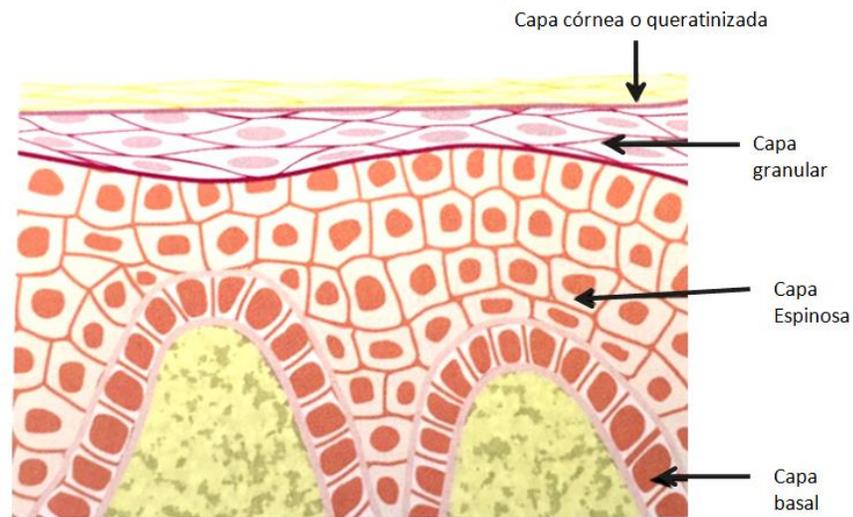


Fig. 10. Transición de la capa basal a la capa queratinizada. ¹

Células del epitelio oral externo.

- **Células de Langerhans:** Se encuentran entre los queratinocitos. Son células fagocíticas consideradas como macrófagos responsables de presentar antígenos al sistema inmune. ^{1,3}
- **Células de Merkel:** Se encuentran en las terminales nerviosas y son identificadas como receptores táctiles en el tejido gingival. ^{1,3}
- **Melanocitos:** Contienen gránulos de pigmento de melanina. ¹
- **Queratinocitos:** Su función principal es la síntesis de queratina. Presenta estructuras de unión llamadas puentes intercelulares correspondientes al complejo desmosoma-tonofilamento. ⁴

Epitelio del surco.

Es un epitelio estratificado y por lo general no queratinizado que recubre la superficie del surco gingival. Se extiende desde el nivel coronal del epitelio de unión hasta la cresta del margen gingival. ^{1,3}



A través del epitelio del surco se filtran productos bacterianos dañinos. Cuando se presenta un cuadro inflamatorio el epitelio del surco se adelgaza debido a estiramiento inducido por la misma inflamación provocando ulceraciones induciendo el sangrado y la penetración de sustancias al tejido conectivo subyacente.^{1, 3}

Epitelio de unión.

Es considerado una barrera epitelial contra la placa bacteriana. Se forma durante la erupción del diente entre la unión de epitelio bucal y el epitelio reducido del esmalte. Se encuentra insertado firmemente en la superficie dental por un mecanismo llamado adherencia epitelial.^{1, 3}

Su porción coronal corresponde a la base del surco gingival, rodea la porción cervical del diente siguiendo la unión cemento – esmalte. Se encuentra en renovación constante debido a su alto índice de división mitótica.¹

Es la línea de defensa en el control de agresiones microbianas, previniendo que patógenos colonicen la superficie dentaria subgingival. Debido a sus pocas uniones intercelulares permiten la salida del flujo gingival o crevicular, leucocitos, células inflamatorias y componentes de la defensa inmunológica.
^{1, 3}

Líquido gingival o crevicular.

Limpia el material del surco, mejora la adherencia del epitelio al diente debido a la gran cantidad de proteínas plasmáticas presentes, posee propiedades antimicrobianas y actúa como anticuerpo en la protección de la encía.³

Contiene componentes de tejido conectivo, epitelio, células inflamatorias, suero y flora microbiana del surco gingival. En un surco saludable la cantidad

de líquido crevicular es menor en comparación al exudado presente en los procesos inflamatorios.³

Tejido conectivo.

Está formado por una densa red de fibras colágena en un 60%, fibroblastos en un 5% y vasos, nervios y matriz alrededor de 35%.¹ El colágeno tipo I confiere resistencia a la tensión y está presente en su mayoría en el tejido gingival. El tipo IV se ramifica entre los haces de colágeno tipo I.³

Tiene un alto índice de reparación y regeneración. Debido a su facilidad de reparación en su arquitectura, es uno de los tejidos del cuerpo que no presenta cicatrices después de un procedimiento quirúrgico.³

Fibras gingivales.

El tejido conectivo contiene una gran cantidad de colágeno distribuido en las fibras gingivales cuyas funciones son:

- Unir la encía marginal al diente.
- Proporcionar rigidez para soportar las fuerzas de masticación.
- Unir la encía libre con el cemento radicular (fig.11).³

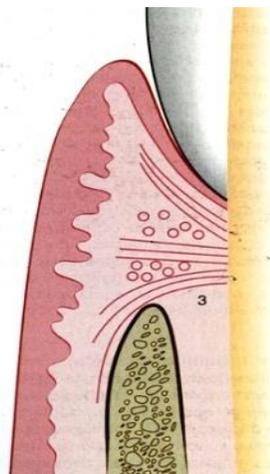


Fig. 11. Organización de las fibras gingivales.³

Clasificación:

- **Dentogingivales:** Proveen soporte gingival. Se proyectan en forma de abanico hacia el tejido gingival libre.^{1,2}
- **Circulares:** Mantienen la posición y contorno de la encía libre. Rodean el diente siguiendo el curso de la encía libre.^{1,2}
- **Dentoperiosticas:** Adhieren la encía al hueso. Se encuentran adheridas al cemento radicular en la porción cervical del diente, proyectándose apicalmente a la cresta alveolar uniéndose en la encía adherida.^{1,2}
- **Transeptales:** Proveen protección al hueso interproximal y mantienen relación con los dientes contiguos.¹ Se extienden entre el cemento supra alveolar de diente a diente vecino recorriendo a través del tabique interdental (fig. 12).²

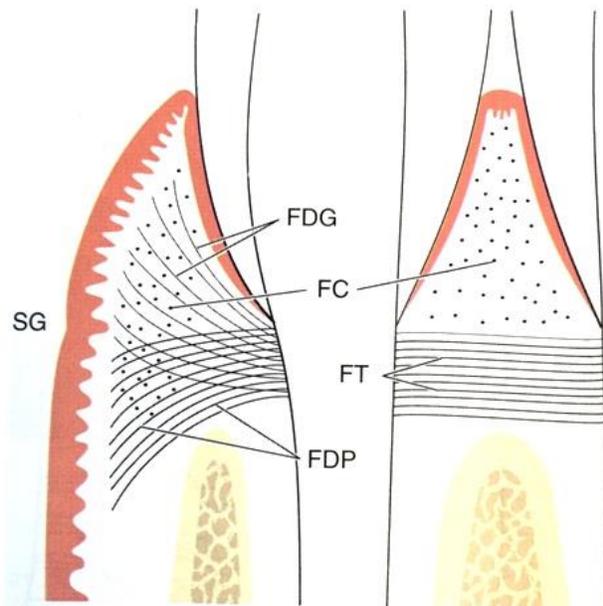


Fig.12. Fibras gingivales: FDG. Fibras dentogingivales; FC. Fibras circulares; FT. Fibras transeptales; FDP Fibras dentoperiosticas.²

1.2 Ligamento periodontal.

Es un tejido conectivo especializado altamente celular y vascular que rodea al diente de un espesor aproximado a 0.2 mm. Se inserta en el cemento radicular y en la pared interna del hueso alveolar.^{1, 2,3}

Permite que las fuerzas de masticación sean distribuidas y absorbidas en el proceso alveolar.²

Funciones.

Debido a sus características estructurales y su gran contenido celular es considerado un tejido conectivo multifuncional. Sus funciones se dividen en físicas, sensoriales, nutricionales, formativas y de remodelación.^{1, 3}

- **Funciones Físicas.**

1. Mantener los dientes dentro del alveolo.
2. Transmisión de fuerzas oclusivas absorbiendo su impacto por distintos mecanismos.¹
3. Provisión de un tejido blando para proteger vasos y nervios de lesiones causadas por las fuerzas mecánicas.³
4. Mantenimiento de los tejidos gingivales en relación al diente.³

- **Función sensorial.**

1. Receptor para el adecuado posicionamiento maxilar y mandibular en los movimientos de masticación.¹
2. Transmite sensaciones táctiles, de presión y dolor por medio de su abundante inervación de fibras nerviosas sensoriales provenientes del área apical del ligamento periodontal.

- **Función nutricional.**

1. Gracias a su gran vascularización mantiene con vitalidad a sus distintos elementos celulares.¹
2. Proporciona nutrientes al cemento, hueso alveolar y la encía por medio de los vasos sanguíneos³ provenientes de las arterias dentarias que entran a través del alveolo.¹

- **Función formativa y de remodelación.**

1. Contiene células capaces de formar y reabsorber tejidos que lo constituyen, participando así en la remodelación, reparación y regeneración.¹
2. Sus células participan en la formación y resorción del cemento y hueso alveolar estimulado por los movimientos fisiológicos dentales, fuerzas oclusivas y reparación de lesiones.³
3. Se encuentra en remodelación continua. Tiene constante actividad mitótica de sus fibroblastos y células endoteliales.^{1,3}

Fibras periodontales.

Están formadas por una red de fibras de colágena interconectadas, caracterizadas por mantener una continua remodelación. Se encuentran dispuestas en grupos de fibras principales (fig. 13):^{1,3}

- **Transeptales:** Se extienden desde el cemento radicular de los dientes en sentido interproximal sobre la cresta del hueso alveolar insertándose en la encía.³
- **De la cresta alveolar:** Se insertan al cemento radicular dirigiéndose a la cresta ósea. Evitan la extrusión del diente.^{1,3}

- **Horizontales:** Se encuentran por debajo de la cresta ósea, adhiriéndose del cemento radicular al hueso alveolar dirigiendo un ángulo recto al eje longitudinal del diente. ^{1,3}
- **Oblicuas:** Son las más abundantes del ligamento periodontal. Se extienden en sentido oblicuo del cemento radicular al hueso alveolar. Dan soporte en los impactos y movimientos de la masticación en sentido vertical. ^{1,3}
- **Apicales:** Localizadas a nivel apical del diente. Se dirigen desde el cemento radicular al hueso alveolar rodeando el ápice. ^{1,3}
- **Interradiculares:** Se extienden desde el cemento radicular al hueso alveolar entre las raíces de los dientes multirradiculares. ³

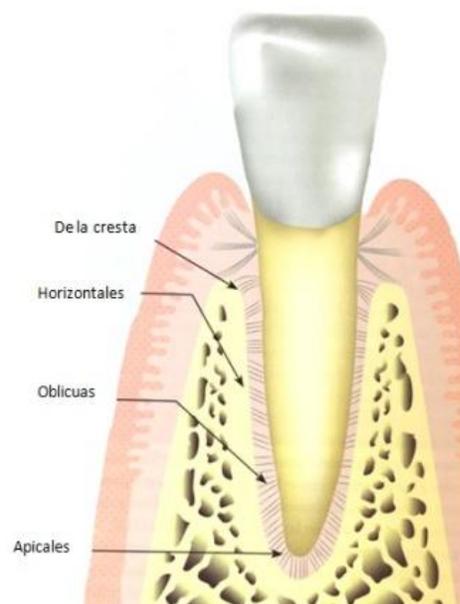


Fig. 13. Fibras periodontales. ¹



Fibras de Sharpey.

Se encuentran en los extremos de todas las fibras principales del ligamento periodontal. Se caracterizan por estar embebidas en cemento y hueso.¹

Células del ligamento periodontal.

- **Fibroblastos:** Células principales del ligamento periodontal localizadas a lo largo de las fibras colágenas. Sintetizan y secretan fibras de colágena y glucoproteínas.¹
- **Células epiteliales de Malassez:** Son células epiteliales remanentes de la vaina epitelial de Hertwig localizadas en el ligamento periodontal cerca del cemento radicular. Su función no es clara, pero podrían participar en la regeneración y reparación periodontal.¹
- **Células mesenquimales indiferenciadas:** También llamadas células progenitoras. Se encuentran generalmente en la parte central del ligamento periodontal y llegan a diferenciarse a fibroblastos, osteoblastos y cementoblastos.¹
- **Cementoblastos:** Se localizan muy próximos al cemento radicular uniéndose a través de sus procesos citoplasmáticos produciendo fibras colágeno.¹
- **Osteoblastos:** Se localizan al borde del hueso alveolar. Son responsables del recambio contante del hueso alveolar presentado como respuesta a las agresiones del diente y el ligamento periodontal.¹
- **Osteoclastos:** Son células especializadas en la desmineralización del hueso. Cuando se unen a la superficie ósea mineralizada aumenta su potencial para la reabsorción.¹
- **Células endoteliales:** Son encargadas de delimitar a los vasos linfáticos y sanguíneos del ligamento periodontal.¹



1.3 Cemento radicular.

Es un tejido mineralizado avascular que recubre las superficies radiculares formando una interface entre la dentina y el ligamento periodontal.^{1, 2,3} Entre sus funciones se encuentran:

- Inserción de las fibras del ligamento periodontal proporcionando anclaje de los dientes al hueso alveolar.¹
- Protección para la dentina radicular manteniendo su integridad.¹

Tipos de cemento radicular.

Los dos principales tipos de cemento son:

- **Acelular o primario:** Primer cemento en formarse cubriendo el tercio cervical de la raíz. Se forma antes de que el diente alcance su plano de oclusión.³
- **Celular o secundario:** Se forma después de que el diente alcanza su plano de oclusión. Es un cemento con menor grado de calcificación y se caracteriza por presentar cementocitos.³

Unión amelocementaria.

Existen tres tipos de unión:

1. **Superpuesto al esmalte:** Se presenta entre el 60 a 65% de los casos.³
2. **Borde a borde:** En un 30% de los casos. Se caracteriza por una unión cemento-esmalte bien definida en el margen cervical.^{1,3}
3. **Espacio entre el cemento y esmalte:** en el 5 a 10% de los casos. El cemento no entra en contacto con el esmalte dejando dentina radicular expuesta.^{1,3}

Células del cemento radicular.

- **Cementoblastos:** Se encuentran localizados próximos a la superficie del cemento. Producen fibras intrínsecas de colágena. Tienen como función secretar la matriz del cemento.¹
- **Cementocitos:** Son cementoblastos que durante la formación de cemento quedaron atrapados dentro de la misma matriz. Por sus características estructurales los cementocitos tienen una actividad metabólica reducida.¹

1.4 Hueso alveolar.

Forma parte de los tejidos duros del periodonto. Es la porción maxilar y mandibular que forma la pared ósea de los alveolos que sostienen al diente.^{1,3} Su formación es continua al desarrollo del diente con el objetivo de proporcionar inserción ósea en el ligamento periodontal. El hueso alveolar es una estructura que depende del diente; el tamaño, ubicación, forma y función del diente determinan la morfología del hueso alveolar. Durante la pérdida dental el hueso alveolar disminuye gradualmente.³

La forma del contorno óseo del proceso alveolar adopta las prominencias de las raíces dentales; esto produce depresiones y un aspecto festoneado característico.¹

Se localiza a 2mm de la unión cemento esmalte y corre a lo largo de las raíces dentales hasta el nivel apical. Su estructura presenta numerosas perforaciones las cuales funcionan como vías para el paso de vasos sanguíneos, linfáticos y fibras nerviosas que se unen al ligamento periodontal.¹



El hueso alveolar se encuentra en constante remodelación debido a las fuerzas de masticación ejercidas y a los constantes movimientos dentales.¹

Células del hueso alveolar.

El hueso alveolar está conformado por sistemas de Havers o también llamadas osteonas donde se localizan células como: Precursores de osteoblastos, osteoblastos, células de revestimiento y osteoclastos. Viajan en forma de monocito a través de vasos sanguíneos hasta el ligamento periodontal.¹

- **Osteoblastos:** Se localizan en la superficie externa del alveolo y el ligamento periodontal, participan en la formación ósea produciendo matriz osteoide.¹
- **Osteocito:** Son células que durante el proceso de maduración y mineralización de la matriz osteoide quedaron atrapadas de menor tamaño que el osteoblasto. Son responsables de mantener niveles uniformes de minerales dentro del hueso.¹
- **Osteoclasto:** Son responsables de la resorción ósea localizadas en el ligamento periodontal y en la superficie externa del alveolo. Son nombradas células gigantes y presentan numerosos núcleos. Su actividad inicia tras la liberación de sustancias ácidas donde el tejido óseo comienza a desmineralizarse. Los osteoclastos se adhieren a la superficie ósea creando concavidades lagunares nombradas “zonas de reabsorción”.¹

CAPÍTULO II. FACTORES DE CRECIMIENTO.

2.1 Antecedentes.

El efecto molecular de los factores de crecimiento por parte de las plaquetas ha creado un campo de investigación en distintas áreas médicas sobre el uso de un concentrado autólogo plaquetario y su acción sobre la cicatrización y regeneración de tejidos blandos y óseos.⁵

Las plaquetas viven en el torrente sanguíneo en un periodo de 7 a 10 días, funcionan como portadores de factores de crecimiento y otras proteínas que desempeñan un papel importante en la cicatrización.

El mecanismo biológico de las plaquetas contribuye a la formación de un coágulo en lesiones vasculares. Las proteínas y factores de crecimiento presentes en sus gránulos influyen en los procesos de reparación tisular como la angiogénesis, inflamación y respuesta inmune.⁶

El PRP y PRFC se obtiene de sangre autóloga que al activarse libera diferentes sustancias bioactivas en altas concentraciones (factores de crecimiento) quienes son parte fundamental en la cicatrización.

Los factores de crecimiento presentes en los gránulos de las plaquetas son:

- Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β -1 y TGF - β -2).
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas isómero aa, bb y ab (PDGFaa, PDG bb y PDGFab).
- Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).
- Factor de crecimiento epitelial (EGF).
- Factor de crecimiento insulínico (IGF).
- Factor de crecimiento fibroblástico (FGF).^{7,8}

La gran concentración de factores de crecimiento contenidos en los gránulos alfa de las plaquetas han llevado a sugerir que la aplicación de PRP o PRFC puede contribuir a estimular o acelerar la reparación y / o la regeneración de diversos tejidos.

Tras descubrirse la liberación de moléculas bioactivas y su acción en tejidos dañados, los concentrados plaquetarios comenzaron a utilizarse en la medicina regenerativa durante la década de los 80.⁹

Fue utilizado por primera vez en 1987 por M. Ferrari como un derivado de fibrina en una cirugía a corazón abierto con la finalidad de disminuir el sangrado.¹⁰

En los años 90 comenzó su utilización como un preparado de fibrina adhesiva en cirugía maxilofacial y cirugía plástica, áreas donde comenzaron los primeros indicios de su utilización con finalidad de estimular la regeneración ósea y tejidos blandos en implantes orales.¹⁰

Su utilización en las diferentes áreas médicas se dirigía a impedir el sangrado en los procedimientos quirúrgicos.

Tapongsak y col. en 1994 utilizaron la fibrina adhesiva autóloga adhiriéndola a hueso esponjoso buscando una mejora en la reconstrucción mandibular. La mejora en la osteoconducción se atribuyó a las numerosas células provenientes de la red de fibrina.^{11, 12}

En 1996 McAndrews y posteriormente Shimura en 1997 documentaron su uso en reparaciones meniscales. Así mismo Akizuki en 1997 utilizó el preparado de PRP en cirugía ortopédica (artroplastia de rodilla).⁶

Whitman y col. en 1997 presentaron la utilización del gel de plaquetas en combinación con injertos óseos. Propuso su uso en reconstrucciones



mandibulares, procedimientos de elevación de seno, fisuras palatinas y procedimientos relacionados con la colocación de implantes detallando la diferencia entre fibrina adhesiva y gel de plaquetas.¹²

Marx y col. en 1998 observaron que altas concentraciones de plaquetas, y con ello la presencia de factores de crecimiento obtenidas mediante centrifugación sanguínea, provocaban una aceleración en los procesos cicatrizales.¹¹

Anitua en 1999 propone el centrifugado sanguíneo para separar la porción más rica en factores de crecimiento (plasma rico en factores de crecimiento),¹³ reportando excelente epitelización y regeneración ósea en la colocación de implantes dentales.¹²

A partir del año 2001 se empieza a utilizar en la patología del sistema músculo esquelético por el médico Sanchez M.⁶

En 2006 el ortopedista Mishra y col. publicaron resultados positivos del tratamiento de epicondilitis lateral con uso de plasma rico en plaquetas.¹⁰

En 2008 Randelli (medico ortopedista) y col. publicaron resultados del uso de plasma rico en plaquetas en reparación de lesiones de manguito rotador.¹⁰ Fig. 14.

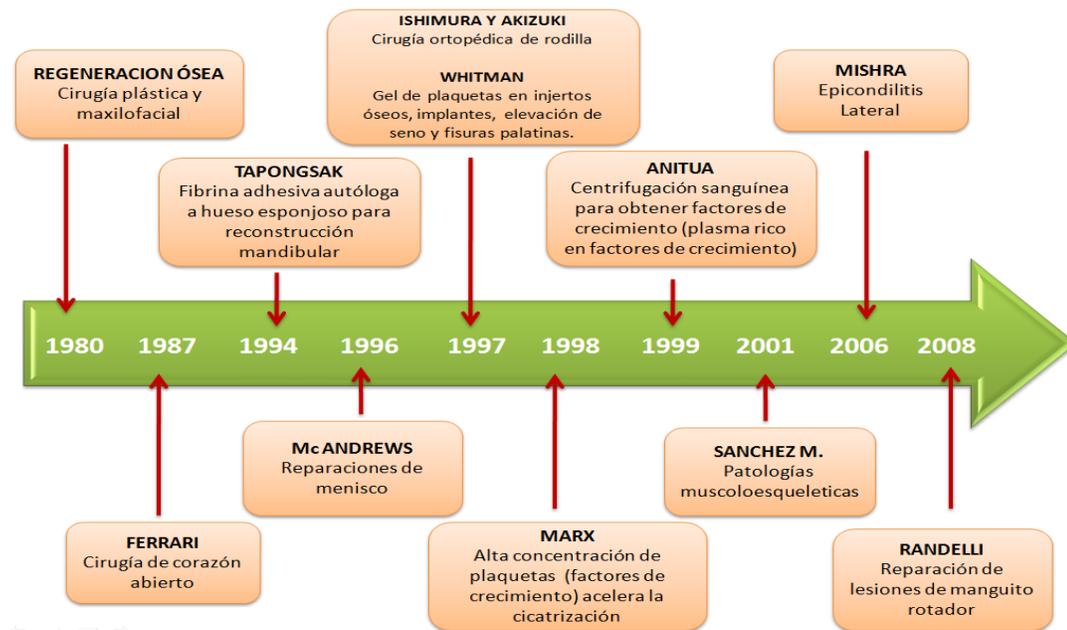


Fig. 14. Avance cronológico del uso de factores de crecimiento. Fuente directa.

Diversas áreas médicas han llegado a aplicar el uso de PRP para el tratamiento de heridas quirúrgicas, patologías músculo esqueléticas, quemaduras o reparación de nervios periféricos.⁷ Algunas de estas aplicaciones han tenido resultados positivos pero a pesar de numerosas publicaciones sobre el uso de factores de crecimiento obtenidos de PRP o PRFC pocas son las indicaciones en las que se encuentra plenamente demostrada su utilidad.^{14,7}

2.2 Métodos de obtención.

2.2.1 Plasma rico en Plaquetas (PRP).

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un derivado sanguíneo concentrado obtenido mediante centrifugación de la sangre total, caracterizado por poseer una alta concentración de plaquetas sobre sus niveles normales.¹⁴

Se define como PRP al coágulo sanguíneo autógeno que contiene un número altamente concentrado de plaquetas.⁷

El PRP está constituido por tres componentes básicos:

1. **Plasma:** Está formado por suero sanguíneo más los diversos factores de coagulación.
2. **Leucocitos:** Son células blancas que confieren a este producto la resistencia natural a los procesos infecciosos.
3. **Plaquetas:** Corresponden al componente que realiza la modulación cicatrizal por su capacidad de liberar factores de crecimiento.^{15, 16}

El conteo normal plaquetario es de 200 mil plaquetas/microlitro. La cuenta plaquetaria mínima en el PRP es de 1 millón de plaquetas /microlitro, lo que representa de 4 a 7 veces más a la cuenta normal.⁷

Obtención.

Se obtiene de una doble centrifugación sanguínea (de 400 a 500cc). Se realiza un primer giro llamado fuerte o de separación a 1000g con la finalidad de separar las células rojas. El segundo giro llamado giro suave o de concentración a 800g separa y compacta las plaquetas, células blancas y un pequeño número de células rojas.^{16, 17, 18}

Un coágulo sanguíneo normal contiene un 94% de eritrocitos, 5% de plaquetas y menos de 1% de leucocitos. En contraste, el coágulo sanguíneo de PRP contiene 94% de plaquetas, 5% de eritrocitos y solo 1% de leucocitos.⁷ Fig.15.

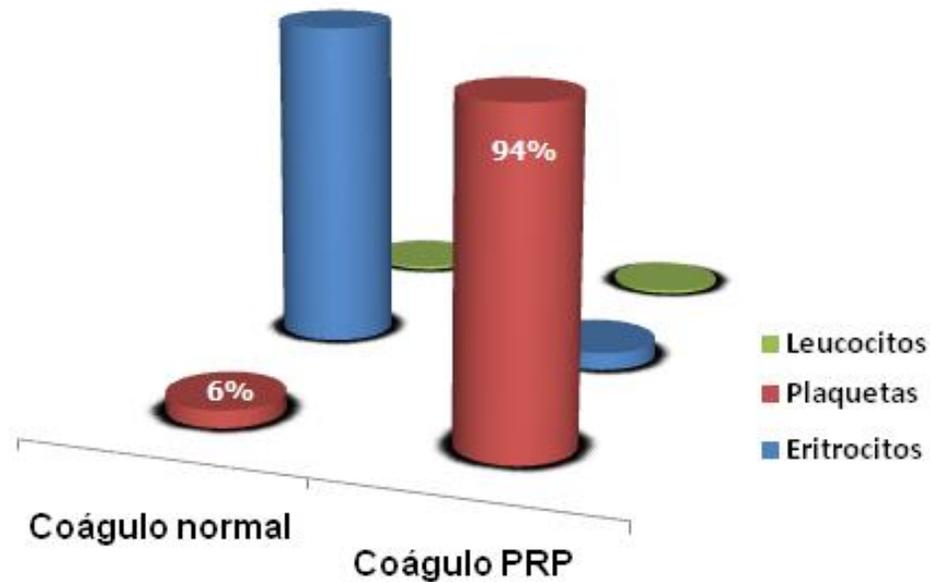


Fig. 15. Comparación entre coágulo normal y coágulo de PRP. Fuente directa

2.2.2 Plasma rico en factores de crecimiento (PRFC).

El plasma rico en factores de crecimiento (PRFC o PRGF) es un concentrado sanguíneo autólogo plaquetario con proteínas y factores de coagulación.¹⁸

Al igual que el PRP el PRFC está constituido por tres componentes básicos:
17,19

1. **Plasma.**
2. **Leucocitos.**
3. **Plaquetas.**

Obtención.

Con cantidades menores de sangre (10 a 30cc) y un solo centrifugado lento a 280g se obtiene un concentrado sanguíneo separado en serie blanca y roja. La serie blanca contiene tres fracciones:

1. Plasma pobre en factores de crecimiento (PPGF).
2. Plasma con número de factores de crecimiento similar al de la sangre periférica (PGF).
3. Plasma rico en factores de crecimiento (PRGF).¹⁸

La fracción más cercana a la serie roja (PRFC) se separa a través de pipeteo para su utilización. Fig. 16.

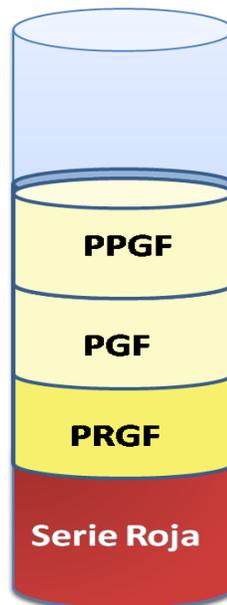


Fig. 16 .Separación en serie roja y blanca para la obtención del PRGF. Fuente Directa.



2.3 Mecanismo de acción del PRP y PRFC.

La cicatrización es un proceso regenerativo complejo, se relacionan numerosos fenómenos celulares donde participan diversidad de células moduladas por factores de crecimiento y proteínas provenientes de las plaquetas. Tras la presencia de una herida, se lleva a cabo la agregación de plaquetas y producción de fibrina, dando resultado a la formación de un coágulo sanguíneo estable.

El PRP o PRFC puede suprimir la liberación de citocinas y limitar la inflamación. Además toma un rol en los mecanismos de defensa debido a los leucocitos presentes y a su cualidad de producir señalizaciones para atraer macrófagos.²⁵

Al añadir trombina bovina y cloruro de calcio al PRP se activan los gránulos alfa para liberar los factores de crecimiento. Los gránulos alfa contenidos en las plaquetas comienzan a degranularse en un periodo de 10 minutos secretando más del 90% de sus factores de crecimiento en menos de una hora.⁷ Después de la liberación inicial, durante sus 7 días de vida las plaquetas del PRP y PRFC continúan secretando factores de crecimiento.

Los factores de crecimiento secretados se unen a la superficie externa de la membrana celular del injerto, colgajo o herida vía receptores transmembranales en conjunto a otras células que inducen la cicatrización y la formación de tejidos.

Estos receptores transmembranales, a su vez inducen la activación de una proteína de señalización interna que se dirige hacia el núcleo. Una vez situada en el núcleo desbloquea una secuencia genética específica para una



función celular; tal como la mitosis, síntesis de colágena, producción de osteoide, etcétera.¹⁰

Cuando la plaqueta muere, la regulación del proceso de cicatrización depende de los macrófagos quienes continúan secretando factores de crecimiento encargados de ordenar la regeneración y reparación de tejidos.^{5, 7,8}

2.4 Origen biológico de los factores de crecimiento.

2.4.1 Sangre.

Es un tejido conectivo especializado conformado por elementos formes suspendidos en un líquido extracelular conocido como plasma. Sus elementos formes son eritrocitos o glóbulos rojos, leucocitos o glóbulos blancos y plaquetas o trombocitos.²⁰ El volumen en un adulto promedio es entre 5-6L y circula por todo el cuerpo a través del sistema circulatorio con la finalidad de distribuir y retirar sustancias del cuerpo. Transporta nutrientes, moléculas de señalización, electrolitos y oxígeno a las diferentes células del organismo, y traslada sustancias de desecho y dióxido de carbono a los organismos encargados de eliminarlos.^{20, 21}

Los elementos formes (células sanguíneas y plaquetas) tienen una vida limitada. Diariamente se forman nuevas células sanguíneas por medio de un proceso de renovación llamado hematopoyesis.²¹

2.4.2 Plasma.

Es un líquido amarillento en el que se encuentran inmersos células, plaquetas, compuestos orgánicos y electrolitos.²² Constituye el 55% del volumen sanguíneo:

- 90% agua.
- 9% proteínas.
- 1% electrolitos, nutrientes y gases disueltos.²¹

El agua funciona como vehículo para el transporte de los componentes sanguíneos. Desde el tubo digestivo lleva nutrientes a las células del cuerpo a la vez que recoge desechos celulares transportándolos a los órganos encargados de la excreción. Participa en el equilibrio electrolítico, en el intercambio de mediadores químicos y en el equilibrio del calor corporal.²⁰

Durante la coagulación los componentes sanguíneos abandonan el plasma con la finalidad de unirse al coagulo y cumplir sus funciones naturales.

2.4.3 Elementos formes.

Los elementos formes de la sangre son los eritrocitos, leucocitos y plaquetas cuya formación se presenta en la medula ósea.^{20, 22}

Eritrocitos: Se encargan del transporte de oxígeno y CO₂. Los hombres presentan 5 millones y las mujeres 4.5 millones. Cada eritrocito semeja un disco bicóncavo donde contiene enzimas que transforman al CO₂ para poder transportarlo. Están compuestos de hemoglobina quien le da la coloración. Dicha proteína ayuda a transportar el CO₂ en su grupo **globina** y oxígeno en su grupo **hemo** que es captado por los pulmones.^{21, 22}

Leucocitos: Constituyen el 1% del volumen sanguíneo circulando por el tejido linfoide del organismo.²⁰ Para cumplir su función se desplazan desde los capilares a través de las células epiteliales por medio de un proceso llamado **diapédesis**.²² Se encargan de la respuesta inmunitaria y participan en la respuesta inflamatoria y curación de heridas.²⁰

Los leucocitos se dividen en dos grupos según su estructura:

- **Granulocitos:** Leucocitos con gránulos específicos.
 - **Neutrófilo:** Son leucocitos polimorfonucleares encargados de fagocitar y destruir bacterias.²² Debido a sus funciones fagocíticas también se les conoce como macrófagos.²⁰
 - **Eosinófilo.** Se presentan en reacciones alérgicas e infecciones.²⁰
 - **Basófilos:** Se presentan en la respuesta inflamatoria.²⁰

- **Agranulocitos:** Leucocitos carentes de granulos.²¹
 - **Linfocitos:** Se originan en la médula ósea. Su función se presenta en los ganglios linfáticos para defender mediante la respuesta inmunitaria.²⁰ Hay tres tipos de linfocitos:
 - **Linfocitos B:** Presentes en la respuesta inmunitaria humoral.²¹
 - **Linfocitos T:** Respuesta inmunitaria celular.²¹
 - **Células nulas:** Destruir células extrañas.²⁰
 - **Monocitos:** Penetran al tejido conectivo donde se conocen como macrófagos. Fagocitan células muertas y patógenos invasores, secretan moléculas de señalización en el proceso de inflamación (como los factores de crecimiento).^{21, 22}

2.4.4 Plaquetas.

También llamados trombocitos, son fragmentos provenientes del megacariocito de la médula ósea que circulan en el plasma e intervienen en la coagulación sanguínea y la protección de vasos dañados limitando la hemorragia tras adherirse al tejido endotelial del vaso dañado.^{20, 21,22} Su función más reconocida se presenta en el proceso de hemostasia primaria, ya que son indispensables para la formación del trombo primario; sin embargo también juegan un papel importante en la inflamación y la inmunidad.^{14, 19}

La plaqueta presenta microtúbulos dispuestos a conservar su morfología. La acción plaquetaria tiene inicio con la ruptura endotelial donde entra en contacto con el colágeno activando y liberando el contenido de sus gránulos creando una adherencia a las paredes endoteliales y posteriormente uniéndose unas a otras (agregación plaquetaria) hasta formar un coágulo.²²

Fig.17.

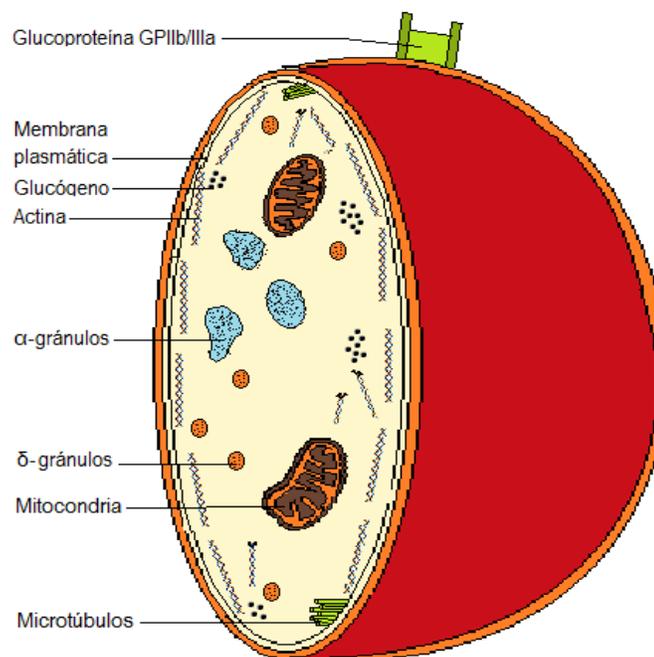


Fig. 17. Esquema de la plaqueta con sus distintos componentes.²⁰

Contienen diversos orgánulos: mitocondrias, ribosomas y gránulos. Tienen tres tipos de gránulos donde almacena diferentes componentes químicos liberándolos en su etapa correspondiente de coagulación:²⁰

- 1) **Alfa:** Contienen fibrinógeno, factor de von Willbrand, factor de crecimiento derivados de plaquetas y otros factores de crecimiento.
- 2) **Delta:** Contienen ADP, ATP y serotonina; que son componentes activadores o agonistas plaquetarios.
- 3) **Lambda:** Son lisosomas que ayudan a disolver el coagulo una vez que ha cumplido su función.¹⁴

Cuando las plaquetas reciben estímulos bioquímicos activan a los factores de crecimiento siendo liberados de los gránulos alfa donde se encuentran almacenados, iniciando la agregación plaquetaria. Los factores de crecimiento son los elementos más importantes de las plaquetas dentro del proceso de cicatrización y reparación.²³ Las plaquetas llevan un papel fundamental en el proceso de hemostasia. Contribuyen a evitar la pérdida de sangre adhiriéndose a zonas vasculares heridas formando una superficie pro-coagulante que estimula la proliferación de trombina y formación de fibrina, iniciando una cascada de eventos moleculares regulados y coordinados responsables de la cicatrización.^{14, 24}

4.4.5 Gránulos alfa.

Los gránulos alfa de las plaquetas contienen numerosas proteínas que influyen poderosamente en la cicatrización de heridas. Entre ellas se encuentran los factores de crecimiento (PDGF, TGF- β , VEGF, EGF, IGF y



FGF). Dichas proteínas producen señales celulares que atraen a macrófagos adoptando un papel de defensa ante agentes exógenos.¹⁴

La activación de los gránulos alfa (degranulación), provoca que las proteínas secretadas (factores de crecimiento) comiencen a enlazarse a los receptores de las células diana. Una vez unidas inicia una secuencia genética que dirige la cicatrización celular, la formación de osteoide, síntesis de colágeno y otras acciones en función al tipo celular sobre las que actúen.⁸

2.5 Factores de crecimiento.

Son una familia de señales peptídicas moleculares es decir, secuencias cortas de aminoácidos que usualmente transmiten señales entre las células modulando su actividad.²⁶ Actúan de manera local estimulando los procesos celulares para la regeneración tisular y la cicatrización (reparación y remodelación) involucrándose en el control del crecimiento y diferenciación²⁷ regulando la migración, proliferación y metabolismo celular.⁷

Se clasifican según su especificidad:

- **Especificidad amplia:** Actúan sobre numerosas clases de células como los fibroblastos, fibras musculares, células epiteliales, etc.
- **Especificidad reducida:** Solo inducen la proliferación en células únicas.²⁶

2.6 Mecanismo de acción.

Para cada factor de crecimiento existe un receptor específico, al unirse a su receptor de membrana comienza su acción biológica.²⁷ Su proceso de señalización esta modulado por un sistema de segundos mensajeros que

activan a varios genes provocando que su mecanismo de acción continúe en el sitio aunque hayan desaparecido del lugar. Poseen efectos pleiotrópicos, es decir que pueden producir distintos efectos en distintas células (cuadro 1).

8, 26

2.7 Factor de crecimiento beta transformante (TGF- β).

El TGF- β es el más abundante. Es considerado el principal factor de crecimiento implicado en la regulación y formación ósea debido a la estimulación de osteoblastos y su elevada concentración en la matriz ósea extracelular.^{19,23}

Estimula la mitogénesis de preosteoblastos y osteoblastos promoviendo su proliferación y diferenciación a osteoblastos maduros. También es considerado como regulador de la inflamación a través de su capacidad de inducir cicatrización y generación de tejido fibrótico.^{19,23}

2.8 Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

Se encuentra en elevadas concentraciones almacenado en los gránulos alfa de las plaquetas, en los macrófagos y en células endoteliales vasculares.^{14,}

^{19,23} Su principal función es promover la quimiotaxis, estimula el reclutamiento, proliferación y sobrevivencia de células mesenquimales, endoteliales y otras células reparadoras. Así mismo inicia la angiogénesis del complejo capilar.^{14, 19,23}



2.9 Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

Se le considera un potente angiogénico, promotor del crecimiento vascular, quimiotaxis y la diferenciación de células epiteliales y fibroblastos.¹⁹

2.10 Factor de crecimiento epitelial (EGF).

Contiene efectos mitogénicos y quimiotácticos sobre fibroblastos y células epiteliales estimulando la epitelización y la formación de tejido de granulación. Los fibroblastos del ligamento periodontal contienen alto número de receptores para el FCE.²⁶

2.11 Factor de crecimiento insulínico (IGF).

Regulan la proliferación y diferenciación de múltiples tipos de células. Es capaz de inducir señales actuando como agente quimiotáctico para las células vasculares endoteliales.^{19,26}

2.12 Factor de crecimiento fibroblástico (FGF).

Entre sus acciones se encuentra la estimulación de la mitosis y migración de células endoteliales, la estimulación de la angiogénesis y coordinación de la mitogénesis de fibroblastos, osteoblastos y células de músculo liso.^{14, 19,26}

Factor	Células productoras	Células Blanco	Efecto biológico
TGF- β	Plaquetas Linfocitos T Macrófagos Osteoblastos	Fibroblastos, células estaminales de la medula ósea, células endoteliales, Pre-osteoblastos.	Estimula la formación de tejido óseo mediante la estimulación de osteoblastos. Promueve la angiogénesis, la síntesis de la matriz extracelular, la quimiotaxis endotelial.
PDGF	Plaquetas Macrófagos Células endoteliales	Fibroblastos, músculo liso, macrófagos, neutrófilos.	Estimula la síntesis de proteínas y ADN en tejido óseo. Efecto mitogénico en células mesenquimales. Inicia la angiogénesis del complejo capilar en células endoteliales. Facilita la formación de colágeno tipo I.
VEGF	Plaquetas	Células endoteliales, células epiteliales renales y células tumorales.	Promueve la quimiotaxis y la diferenciación de células endoteliales. Potente inductor de la formación de vasos sanguíneos.
EGF	Plaquetas Fibroblastos Células endoteliales Macrófagos	Células epiteliales, células endoteliales	Estimula la epitelización a través de quimiotaxis y diferenciación de células epiteliales y fibroblastos. Participa en la formación de tejido de granulación.
IGF	Osteoblastos Macrófagos Monocitos	Fibroblastos, osteoblastos.	Actúa como agente quimiotáctico para las células vasculares endoteliales. Estimula la proliferación de osteoblastos y la síntesis de la matriz extracelular. Incrementa la expresión de proteínas de la matriz ósea. En combinación con PDGF mejoran la calidad de la cicatrización.
FGF	Fibroblastos Plaquetas	Fibroblastos	Aumenta el índice de actividad mitótica y síntesis de ADN. Estimula la mitosis y migración de células endoteliales. Proliferación y diferenciación de los osteoblastos y de fibroblastos. Promueve angiogénesis sobre células endoteliales.

Cuadro 1. Función de los factores de crecimiento. ^{14, 19, 23, 27}



2.13 Señalización y transducción de mensaje.

La comunicación celular se presenta por distintas sustancias químicas llamadas mensajeros, como neurotransmisores, hormonas o factores de crecimiento quienes a través de receptores específicos se unen a otras células promoviendo una cascada de reacciones intracelulares que regulan el comportamiento celular; incluyendo su proliferación, diferenciación, o metabolismo. La comunicación celular es necesaria para regular y coordinar las distintas funciones fisiológicas de la célula.²⁸

2.14 Receptor proteína tirosina – quinasa (RTK).

Los receptores proteína tirosina – quinasa o RTK por sus siglas, representan un grupo llamado *receptores acoplados a enzimas*. Son proteínas transmembrana que en la superficie externa presentan un dominio de unión ligando y en su interior un dominio citoplasmático que actúa como una enzima sea asociado a un conjunto de proteínas o por sí mismo.²⁹

La familia de RTK incluye a los receptores para la mayoría de los factores de crecimiento. Estos receptores de superficie celular se encuentran acoplados a enzimas intracelulares que a través de sus mecanismos biomoleculares de señalización se involucran en el control de crecimiento y diferenciación celular.²⁸

2.15 Organización de los receptores (RTK).

Los RTK están constituidos por tres porciones organizados a través de la célula:

- Espacio extracelular.
- Membrana plasmática.
- Citosol.

Cada receptor está constituido por un dominio N-Terminal de unión ligando localizado en el espacio extracelular, una única hélice transmembrana y un dominio citosólico C-Terminal con actividad proteína tirosina – quinasa.²⁸ Fig. 18.

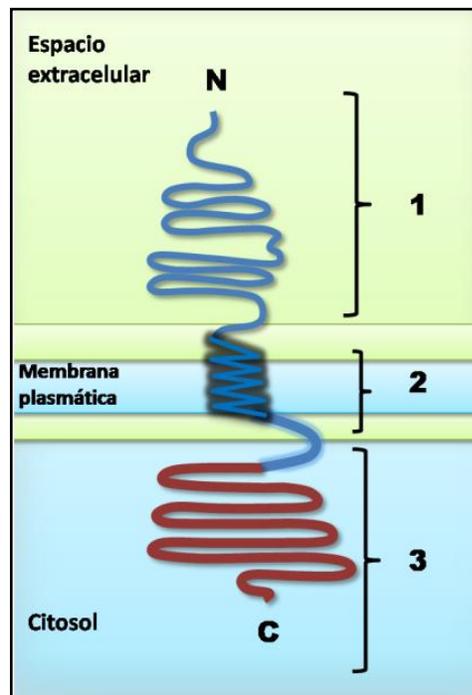


Fig. 18. Organización de los RTK a través de la célula: 1. Dominio N – terminal, 2. Hélice transmembrana y 3. Dominio C – terminal. Fuente directa.

2.16 Proceso de señalización de RTK.

Los factores de crecimiento son cadenas polipeptídicas que regulan procesos celulares específicos, sin entrar a la célula promueven una señal que circula por un camino ramificado desde el receptor de la membrana plasmática a enzimas sensibles localizadas en el citosol y posteriormente al núcleo donde se estimula la transcripción de genes específicos. La señalización inicia cuando un factor de crecimiento se reconoce con su unión ligando, induciendo la unión de dos receptores.³⁰ Este proceso llamado

dimerización desencadena una señal intracelular produciendo la *autofosforilación* donde inicia la actividad Tyr-quinasas, donde cada subunidad de dominio citosólico fosforila tres residuos Tyr.³⁰ Fig. 20 y 19.

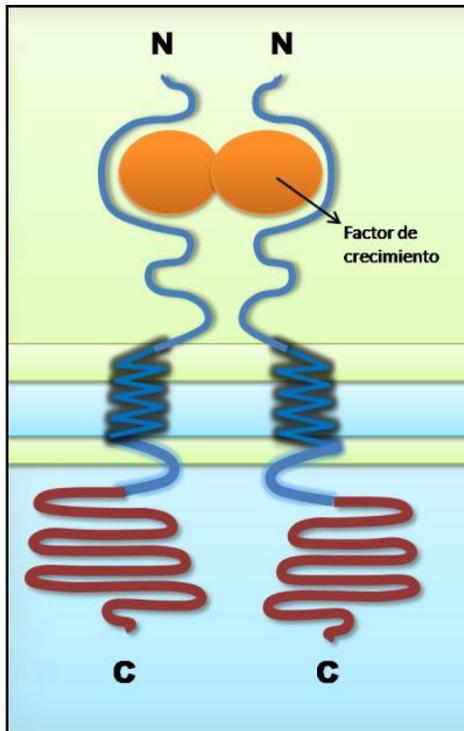


Fig. 19. Dimerización. Fuente directa.

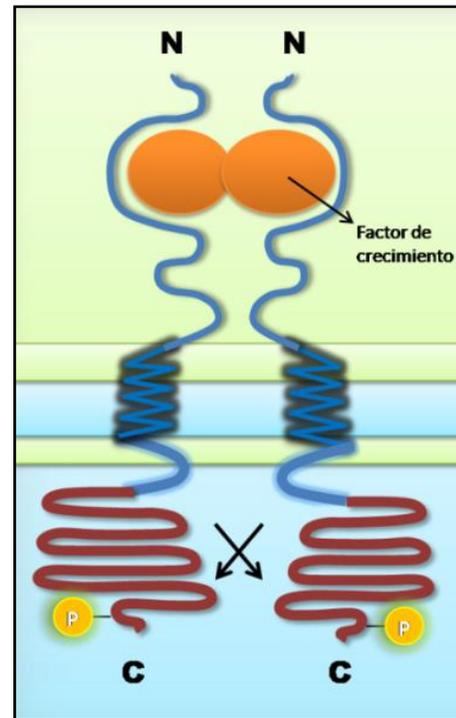


Fig.20. Autofosforilación. Fuente directa.

Esta fosforilación permite que el sitio activo se abra y permita la unión de proteínas diana.³⁰

Los RTK activados reclutan en el citosol distintas proteínas de señalización intracelular específicas, quienes se unen a las tirosinas fosforiladas o Tyr para ser activadas.²⁹ Fig. 21.

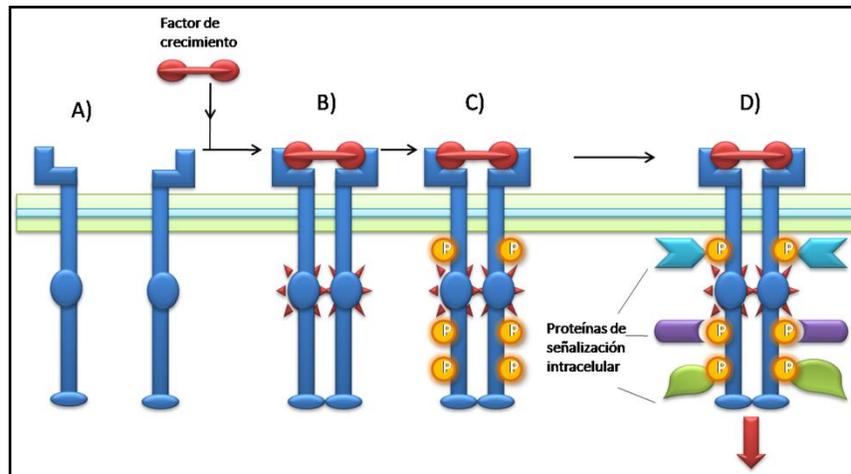


Fig. 21. A) RTK inactivo, B) Actividad cinasa estimulada, C) RTK activado y D) Reclutamiento de proteínas de señalización. Fuente directa.

Una proteína clave en los complejos de señalización reclutada por los RTK es la **GTPasa monomérica** o también nombrada **Ras**, una pequeña proteína de unión GTP unida a la cara citoplasmática de la membrana plasmática por medio de una cola lipídica.²⁹

Ras actúa como un interruptor molecular, se activa cuando está unida al GTP y se inactiva cuando está unida al GDP. Su activación resulta del intercambio de su GDP por un GTP a través de una proteína activadora de Ras.²⁹ Fig.22.

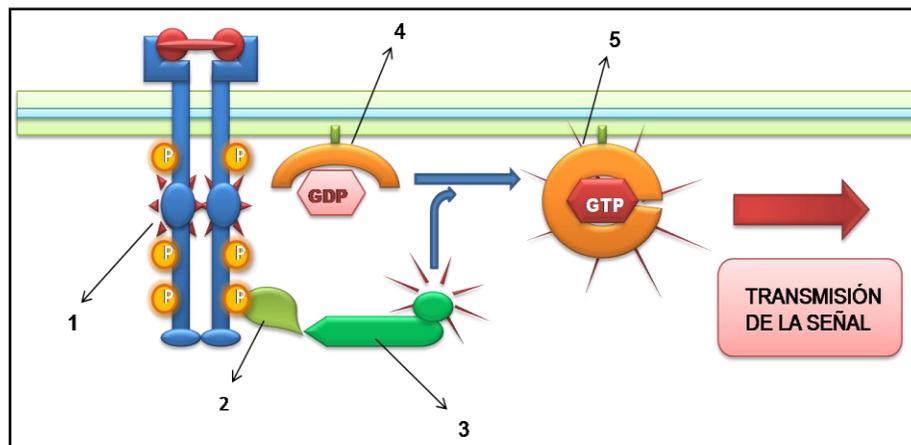


Fig. 22. Transmisión de señal por activación de Ras. 1. RTK activado, 2. Proteína adaptadora, 3. Proteína activadora de Ras, 4. Ras inactiva y 5. Ras activado. Fuente directa.

En su estado activo, **Ras** promueve la activación de una cascada de fosforilación de un módulo de tres cinasas denominado **Cascada de señalización de MAP-cinasas**.²⁹

Ras activa el primer módulo **MAP cinasa-cinasa-cinasa**, la cual es fosforilada y activada a **MAP cinasa-cinasa** que a su vez activa la enzima final de la cascada, **MAP cinasa**. Esta enzima fosforila diversas proteínas reguladoras de la transcripción de genes, la proliferación celular e inducción de diferenciación.²⁹ Fig. 23

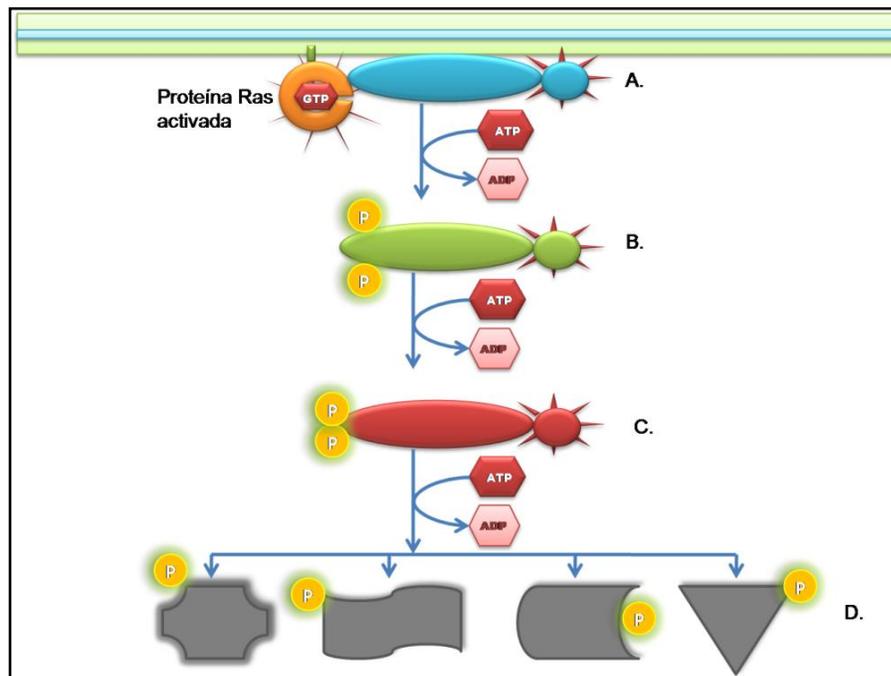


Fig. 23. A. MAP cinasa-cinasa-cinasa activada, B. MAP cinasa-cinasa activada, C. Map cinasa activada y D. Activación de proteínas de señalización específicas. Fuente directa.



CAPÍTULO III. CICATRIZACIÓN Y SUS PROCESOS MOLECULARES.

La reparación de tejidos blandos y duros se presenta por la acción de mediadores químicos y factores de crecimiento a nivel celular, regulados por proteínas de señalización quienes intervienen en el proceso de organización e interacción entre la matriz extracelular y celular.²⁰

Proceso de cicatrización

Diferentes mecanismos celulares y moleculares se manifiestan de manera precisa durante el proceso de cicatrización. Se presentan tres etapas:³¹

- Inflamación.
- Proliferación.
- Remodelación.

3.1 Inflamación.

La fase inflamatoria tiene inicio en el momento de la lesión, constituye un periodo crítico en donde se prepara el ambiente adecuado para la cicatrización. En esta fase se incluye el proceso de **hemostasia** donde participan las plaquetas, y **fases vascular y celular** donde leucocitos, fagocitos y macrófagos llegan al sitio de la herida.³¹ Fig. 24.

La lesión rompe el vaso.
Las células endoteliales
liberan señales químicas

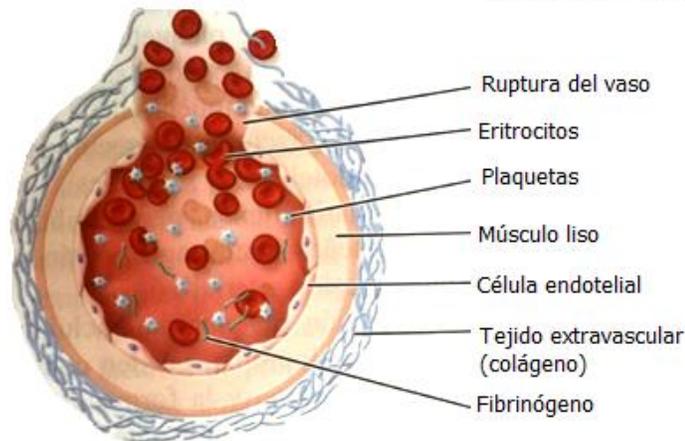


Fig.24. Inicio de la inflamación.²⁰

Hemostasia.

Se define como el proceso fisiológico en respuesta a la lesión vascular con el objetivo de impedir la pérdida sanguínea mediante la formación de un coágulo sanguíneo, en la que participan la vasoconstricción local, la coagulación, adhesión, agregación y activación plaquetaria. Estos mecanismos tienen como resultado la formación de un tapón hemostático.³¹

La hemostasia se divide en 3 etapas:

Constricción vascular.

Su efecto es inmediato a la lesión, disminuyendo temporalmente el flujo sanguíneo y la presión dentro del vaso.³² Esta mediada por mecanismos neurógenos y potenciada por la secreción de endotelina, un potente vasoconstrictor derivado del endotelio.³³ Fig. 25

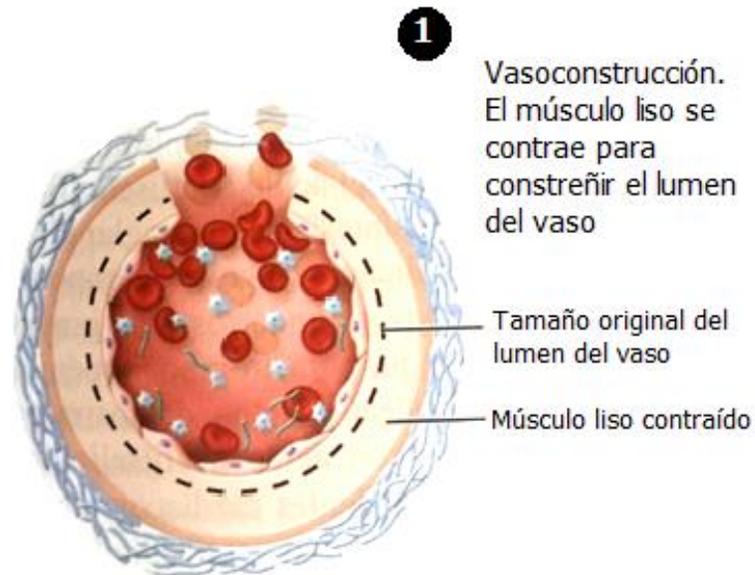


Fig. 25. Vasoconstricción.²⁰

Tapón plaquetario.

La membrana celular externa de las plaquetas está cubierta por proteínas y glicoproteínas que favorecen al proceso de coagulación. Una de las glicoproteínas más importantes es **GPIIb /GPIIIa** que se adhiere al fibrinógeno y une a las plaquetas entre sí para la formación del tapón plaquetario (fig. 26).²⁰

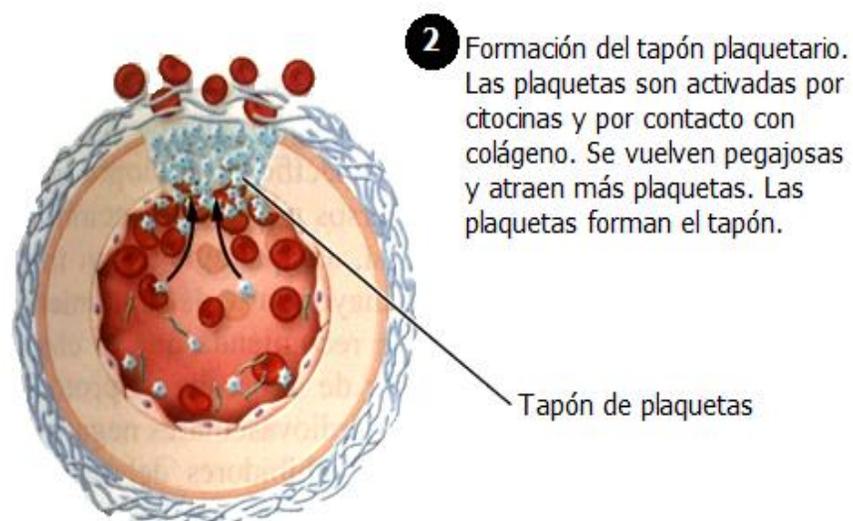


Fig. 26: Formación de tapón plaquetario.²⁰

La formación del tapón plaquetario implica el proceso de adhesión y agregación de plaquetas:

- Adhesión plaquetaria: Se facilita gracias a la liberación del factor de Von Willerbrand.³¹ Este factor proviene de las células endoteliales de los vasos sanguíneos y es liberado tras la lesión del tejido. La adhesión a la capa subepitelial del vaso esta mediada por las interacciones del factor de Von Willerbrand y el receptor plaquetario GPIIb que se unen a las plaquetas y las fibras de colágeno expuestas.²⁰
- Agregación Plaquetaria: Tras la adhesión las plaquetas modifican su estructura y con dicho cambio se acompañan alteraciones en la glicoproteína GPIIb/IIIa quienes aumentan su afinidad por el fibrinógeno.³¹

Durante el cambio de estructura plaquetaria se presenta la fase llamada *activación plaquetaria* donde se libera ADP. La liberación de ADP genera nuevos ciclos de activación plaquetaria denominado reclutamiento. Las plaquetas activadas secretan una prostaglandina llamada tromboxano A2 (TxA2), potente inductor de la agregación plaquetaria.³¹

Ambas acciones conducen a la expansión del agregado plaquetario formando un tapón hemostático primario. El cambio de forma de la glicoproteína GPIIb/IIIa permite la unión del fibrinógeno quien crea puentes entre las plaquetas.³¹

Coagulación.

Consiste en la conversión del fibrinógeno soluble del plasma en un componente polimérico fibrilar insoluble llamado fibrina (fig. 27).²⁰

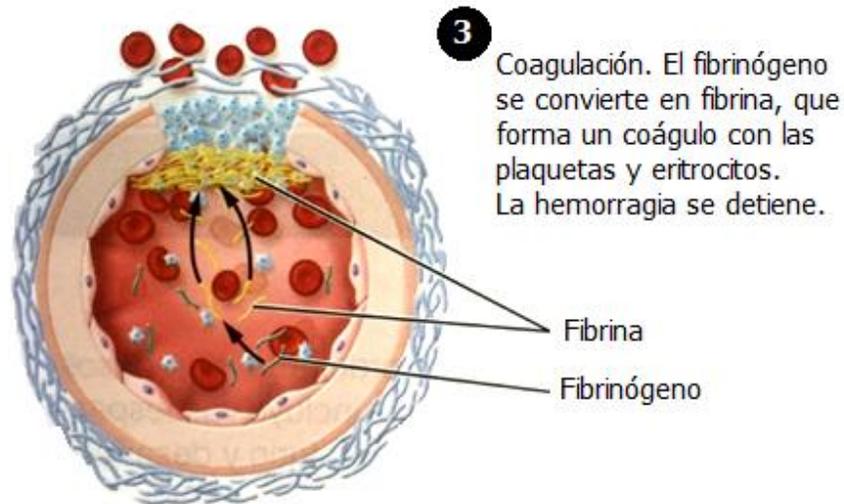


Fig. 27: Proceso de coagulación.

La reacción catabólica de transformación del fibrinógeno a fibrina está controlada por la enzima **trombina**. Las hebras de fibrina insoluble crean una red que adhiere a las plaquetas y otros componentes de la sangre para formar el coágulo.^{20, 31}

Diversos factores de coagulación participan en el inicio de una serie de sucesos enzimáticos enlazados y limitados por inhibidores específicos que controlan la señal inicial hasta la generación final de trombina.^{20, 31}

La activación de un factor de procoagulación está diseñada para activar al factor siguiente de la secuencia creando una reacción de efecto de cascada.

Cascada de la coagulación

Es parte del proceso hemostático donde se promueve la transformación de fibrinógeno en fibrina. Consiste en una serie de reacciones controladas por la activación sucesiva de factores procoagulantes.^{20,30}

En el proceso de coagulación presentan dos vías donde cada sistema se activa cuando la sangre sale del sistema vascular:

- **Vía intrínseca:** Se activa cuando la sangre entra en contacto con el colágeno en una lesión vascular. Tiene inicio en la circulación iniciando su activación con el factor XII.
- **Vía extrínseca:** Se activa tras el traumatismo del vaso sanguíneo, liberando el factor tisular o tromboplastina.

Ambas rutas biomoleculares se unen a una vía común: Activación del factor X y conversión de protrombina en trombina.^{20, 30,31} Fig. 28.

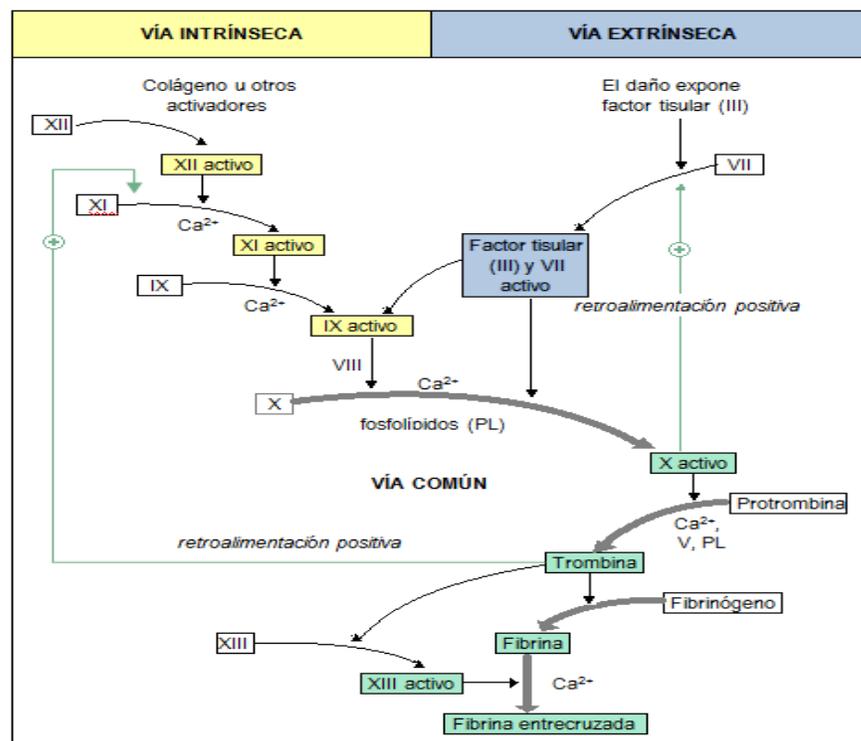


Fig. 28. Cascada de coagulación.³²



Fibrinólisis.

La disolución del coágulo ayuda que el flujo sanguíneo se restablezca permitiendo los procesos celulares de la reparación tisular. La fibrinólisis tiene inicio poco tiempo después de la formación del coágulo.

La proenzima responsable del proceso de fibrinólisis es el *plasminógeno*. Desintegra las hebras de fibrina del coagulo y el fibrinógeno.²⁰

Fase vascular y celular.

Fase vascular.

Se caracteriza por:

- **Vasodilatación:** Es una de las manifestaciones fisiológicas más tempranas de la inflamación inducida por la histamina. Seguida de la vasodilatación se presenta una constricción transitoria que crea una apertura capilar en el área. Como consecuencia la región se congestiona generando un eritema (manifestándose clínicamente como enrojecimiento).^{20,31}
- **Incremento de la permeabilidad vascular:** La unión de mediadores químicos a los receptores del endotelio, y la presencia activa de la *histamina*, provoca la contracción de las células endoteliales, separando las uniones intercelulares e induciendo la fuga vascular.^{20,31}

Se presenta un exudado rico en proteínas hacia los espacios extravasculares originando un incremento de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y factores de

coagulación en la sangre. Esto limita la reproducción de microorganismos infecciosos.^{20, 31}

Fase celular.

Está marcada por cambios en el recubrimiento de células endoteliales y el desplazamiento de los leucocitos hacia el área de lesión.

- **Marginación.** Los leucocitos se concentran adheridos en la pared endotelial, desplazándose en la periferia de los vasos sanguíneos.^{20,31}
- **Adhesión.** Moléculas llamadas selectinas para la adhesión celular se unen a los leucocitos desplazándolos en la superficie de las células endoteliales con un movimiento de rodamiento para después detenerse y adherirse con firmeza al endotelio a través de las moléculas de adhesión intercelular (MAC).^{20,31}
- **Migración.** La adhesión de los leucocitos a las MAC provoca una separación entre células endoteliales, permitiendo a los leucocitos migrar a través de la pared del vaso sanguíneo a los espacios tisulares.^{20,31}
- **Activación leucocitaria.** Monocitos, neutrofilos y macrófagos se activan para degradar a las bacterias y detritos celulares en un proceso llamado *fagocitosis*.^{20,31}

3.2 Proliferación celular.

Tiene inicio en el día 2 o 3 posterior a la lesión presentando una concentración celular con el objetivo de construir tejido nuevo para rellenar el espacio de la herida.

El fibroblasto es la célula con mayor importancia en este periodo de la cicatrización, juega un papel importante en la producción de colágeno necesario para la cicatrización de la herida. Los fibroblastos producen una

familia de factores de crecimiento que inducen la angiogénesis así como la proliferación y migración de las células endoteliales.³¹

Migración celular.

El comienzo de la actividad celular local y la migración de células dentro de una herida es iniciada por mediadores químicos liberados de los gránulos alfa de las plaquetas, entre estos mediadores los de mayor jerarquía son los factores de crecimiento por su importancia en la activación celular.³¹

Las plaquetas activadas liberan factores de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y junto con otras moléculas facilitan la adherencia, la coagulación, la vasoconstricción y la reparación.³¹

Células que migran al sitio de la herida:

- **Leucocitos:** Se adhieren al endotelio activado.
- **Macrófagos:** Fagocitan y establecen el desarrollo del tejido de granulación al liberar citocinas y sustancias quimiotácticas.
- **Fibroblastos:** Se reclutan y propagan mediante factores de crecimiento y productos de degradación de la matriz extracelular.
- **Células endoteliales:** Responden a los factores de crecimiento estimulando la formación de capilares necesarios para el intercambio gaseoso, liberación de nutrientes y el influjo de células inflamatorias.
- **Células epidérmicas:** Se mueven en la superficie de la herida estimulando la cicatrización.³¹

Mecanismos de migración celular.

Esta mediada por receptores de señalización química llamados citocinas. La polarización celular se regula por factores de crecimiento quienes



desencadenan una respuesta al unirse a la superficie celular con sus receptores específicos llamados integrinas; transmiten señales que regulan la supervivencia de células de la herida, la proliferación y diferenciación celular.^{31, 33}

Las integrinas tienen función de organizar y fijar el citoesqueleto donde se forman conexiones intercelulares para determinar la organización y diferenciación celular. Son esenciales para que los factores de crecimiento puedan transmitir su señalización a través de la célula.³³

Tejido de granulación.

Es el órgano transitorio y especializado de la reparación. Está formado por fibroblastos y eritrocitos en su mayoría, seguida del desarrollo de una matriz provisional y capilares permeables.³³

El reclutamiento de monocitos y macrófagos en la matriz dañada es fundamental en este proceso. Los macrófagos activados liberan factores de crecimiento que dirigen el proceso de angiogénesis, activando fibroblastos y queratinocitos.³³

Angiogénesis.

El crecimiento de nuevos capilares es necesario para la comunicación y señalización celular, así como el intercambio de nutrientes y aporte sanguíneo. Las células endoteliales son activadas por la ruptura de la membrana basal donde son liberados citocinas y factores de crecimiento responsables de la regulación capilar, tales como VEGF y FGF.³³

3.3 Remodelación.

Comienza alrededor de la semana 3 después de la lesión y continúa durante 6 meses o más según la extensión de la lesión.²⁰ En esta etapa persiste una remodelación del tejido cicatrizal por la síntesis de colágeno en los fibroblastos que conlleva la arquitectura de la cicatriz. Las *metalproteinas de la matriz (MMP)* son las principales encargadas de la remodelación. Actúan en la activación o inactivación de moléculas bioactivas de señalización, por ejemplo células del sistema inmune y sobre todo factores de crecimiento influyendo en el crecimiento o apoptosis celular (cuadro 2).³³

Señales extracelulares en la cicatrización y reparación de tejidos.			
Fase	Factores	Fuente	Efectos
Coagulación	TGF- α , TGF- β , PDGF, ECGF, FGF.	Plaquetas.	Entrecruzamiento de fibrinas del trombo. Quimiotaxis y activación de células subsiguientes.
Inflamación	TGF- β , PDGF.	Neutrófilos, macrófagos, linfocitos	Atrae monocitos y fibroblastos; diferencia fibroblastos.
Formación del tejido de granulación	FGF, TGF- β , PDGF.	Monocitos y luego fibroblastos.	Varios factores están unidos a la matriz de proteoglicano.
Angiogénesis	VEGF, FGF. PDFG.	Monocitos, macrófagos, fibroblastos.	Desarrollo de vasos sanguíneos. Maduración o estabilización de los vasos sanguíneos.
Reepitelización	EGF.	Macrófagos, plaquetas, fibroblastos, queratinocitos	Proliferación, migración y diferenciación epitelial.
Remodelación	FGF.	Plaquetas, fibroblastos, queratinocitos, macrófagos.	Remodelación al permitir el crecimiento interno de los vasos y la reestructuración de la MEC Balancea los efectos de las MMP en el sitio de reparación afectado.

Cuadro 2. Resumen de los factores de crecimiento y su intervención en las fases de la regeneración de las heridas.



3.4 Cicatrización de tejido óseo.

Ostogénesis: Es la formación de tejido óseo a partir de la estimulación de osteoblastos. Su principal fuente de aportación celular son los injertos autólogos.²⁵

Osteoconducción: Es la capacidad de inducir la proliferación celular para la formación de tejido óseo, ayudando a regular la producción de osteoide así como aislar el defecto óseo de tejidos blandos evitando la formación de tejido conjuntivo dentro del mismo.²⁵

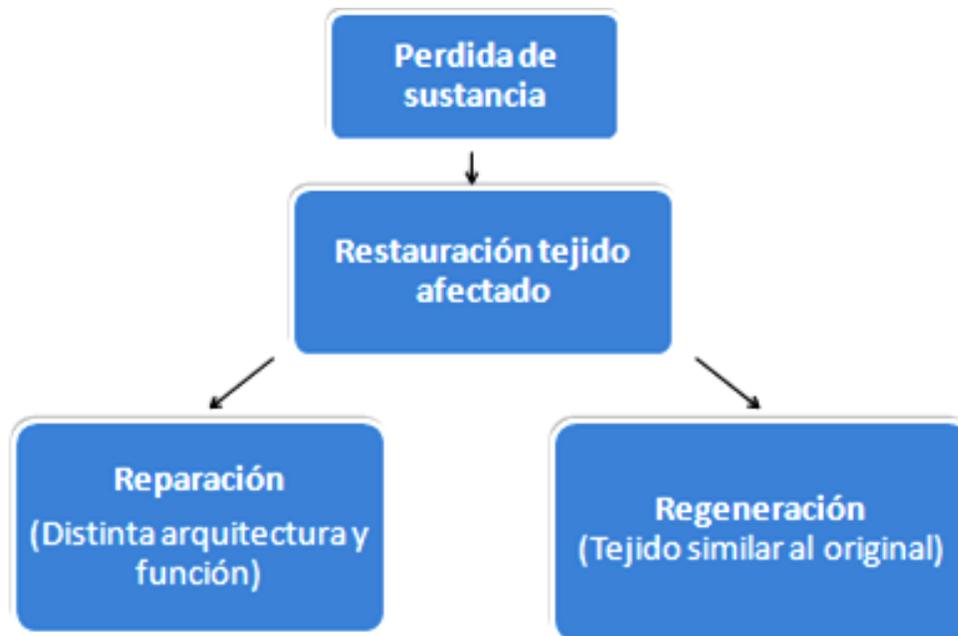
Osteoinducción: Conforman un proceso de señalización de proteínas reguladoras del metabolismo óseo. Dentro de estas se encuentran los factores de crecimiento quienes regulan a través de señalización la producción de nuevo tejido óseo, estimulan el metabolismo de células presentes (osteocitos y osteoblastos) regulando la regeneración de nuevo hueso.^{7,25}

3.5 Cicatrización de tejido blando.

Regeneración y reparación.

Reparación: Tras la pérdida de tejido ante una agresión, el organismo responde con un proceso de restauración. La presencia de un coágulo en el sitio dañado da inicio a un proceso de diferenciación celular del cual resulta la formación de un tejido fibroso apto para limitar la ruptura vascular y rellenar el defecto.⁵ Las nuevas condiciones adoptadas por este nuevo tejido no cuentan con sus características iniciales ya que su función, arquitectura y propiedades son distintas al tejido original.⁵

Regeneración: En algunos procesos de restauración celular se genera un tejido similar al original sin diferencia al circundante manteniendo su función arquitectura y propiedades.⁵ Cuadro 3.



Cuadro 3. Esquema de reparación y regeneración. Fuente directa.

CAPITULO IV. APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO.

4.1 Tejido óseo.

La osteogénesis, la osteoconducción y la osteoinducción son los tres mecanismos celulares que promueven la regeneración ósea. En primer plano se presenta la proliferación celular y la síntesis de osteoide, seguida de la migración celular al defecto y la resorción y remodelado del nuevo tejido óseo.¹⁵

La aplicación de un concentrado sanguíneo plaquetario (PRP o PRFC) aumenta los niveles de factores de crecimiento, debido a ello inicia una proliferación celular más grande y rápida en el tejido óseo o injerto que el de un coágulo sanguíneo normal.¹⁰ La acción iniciada por los factores de crecimiento liberados por las plaquetas es permanente hasta un periodo de 3 a 4 días, y se continua por fases hasta obtener hueso maduro.²⁵

- **Primera fase:** Se presenta durante las primeras tres semanas. Se caracteriza por el incremento capilar dentro del injerto, por el metabolismo, proliferación y una activación celular rápida.¹⁵ El PDGF estimula la angiogenesis y el TGF-B da inicio a la estimulación de la mitogénesis en los osteoblastos.²⁴ Durante este proceso la zona presenta hipoxia, lo cual atrae a los macrófagos quienes en su membrana presentan receptores que perciben concentraciones bajas de oxígeno. La presencia del macrófago es importante en esta fase debido a la gran cantidad de factores de crecimiento que liberan.¹⁵
- **segunda fase:** Se presenta a partir de la tercera semana y culmina aproximadamente en la sexta donde el proceso de cicatrización es propio de los factores de crecimiento.³⁵ Las células osteoprogenitoras

se diferencian y producen osteoide para la unión entre el hueso nativo adyacente y el injerto. El IGF muestra acción sobre las células presentes induciendo la proliferación y diferenciación.³⁵ Los vasos dentro del injerto comienzan su madurez aportando mayor cantidad de oxígeno revirtiendo la hipoxia regulando la inactividad de los macrófagos para evitar una hiperplasia.¹⁵

- **Tercera fase:** Se definirá una arquitectura ósea madura presentándose mecanismos celulares de reabsorción y remodelación dirigida.^{25,35} El osteoide débil es reabsorbido por los osteoclastos y estos a su vez inducen a los osteoblastos a diferenciarse para producir hueso maduro con estructura laminar y sistemas harversianos que no estaban presentes en el osteoide.¹⁵

4.2 Tejido blando.

Las fases de cicatrización del tejido blando presentan similitud al de tejido duro. La diferencia radica en los distintos complejos celulares propios del tejido blando activados en sus fases específicas.

En una herida, las plaquetas dentro del coágulo sanguíneo liberan sus factores de crecimiento presentes en sus gránulos, mientras que las moléculas de fibrina cubren la superficie para ayudar a la migración celular. El VEGF y PDGF inducen una proliferación capilar con la finalidad de aportar componentes nutricionales a la herida. Los TGF- β estimulan la síntesis de colágeno y EGF actúa con las células epiteliales de la herida para promover una proliferación epitelial a través del tejido de granulación.¹⁸ Cuadro 4.

Los factores de crecimiento en las diferentes etapas de la reparación.	
Atracción de monocitos/ macrófagos.	PDGF, FGF, TGF- β .
Atracción de fibroblastos.	PDGF, FGF, TGF- β , CTGF, EGF.
Proliferación de fibroblastos.	PDGF, FGF, EGF, IGF.
Angiogénesis.	VEGF, FGF.
Síntesis de colágeno.	TGF- β , PDGF, IGF.
Migración y proliferación epitelial.	TGF- α , IGF.

Cuadro 4. Factores de crecimiento en la reparación de tejidos.³³



CONCLUSIONES.

La reparación de heridas depende de la activación celular regulada por biomoléculas específicas como los factores de crecimiento, quienes aumentan el potencial reparativo celular.

Existen distintas técnicas para la obtención de un concentrado plaquetario. La diferencia presente entre PRP y PRFC radica solo en su protocolo de obtención, cada uno con su metodología específica pero con una similitud: la acción de los factores de crecimiento.

Es importante conocer el estado de salud y enfermedad de los tejidos periodontales con el objetivo de realizar un buen diagnóstico y adecuado plan de tratamiento de acuerdo a las necesidades del paciente.

Valorando sus capacidades, el cirujano dentista puede hacer uso del PRP y PRFC en su atención general. El uso de aparatos ajenos a la práctica odontológica obliga al odontólogo general a capacitarse para obtener el conocimiento adecuado del manejo y aplicación de dicha técnica regenerativa.

Los factores de crecimiento juegan un papel indispensable en los procesos de cicatrización, debido a que estimulan diferentes procesos celulares como la proliferación y diferenciación celular, así como efectos quimiotácticos indispensables para la regeneración y reparación.

Dentro de un concentrado plaquetario se tiene un número elevado de factores de crecimiento, los cuales que en concentraciones más altas han demostrado beneficios en la inducción y la formación de tejidos duros y



blandos. Este es el motivo por el cual diversas áreas médicas-odontológicas han llegado a utilizar los factores de crecimiento para el tratamiento de heridas quirúrgicas, reportando resultados positivos, pero a pesar de las numerosas publicaciones sobre el tema, pocas son las que indican los protocolos seguidos dando incertidumbre al tema.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ana P. Vargas. Periodontología e implantología. Médica Panamericana, 2016. Pp. 4-24
2. Jan Lindhe. Periodontología e implantología odontológica. 3ª edición. Ed. Médica Panamericana, 2013. Pp. 3-42
3. Fermin A. Carranza. Periodontología clínica, 10ª edición. Ed. Mc. Graw Hill, 2013. Pp. 46-86
4. Gisela Navarrete F. Histología de la piel. Rev Fac Med UNAM 2003; 46(4): 130-133.
5. García García V, Corral I, Bascones Martínez a. Plasma Rico en Plaquetas y su utilización en implantología dental. Periodoncia e Implantol Oral. 2004; 16 (1):81-92.
6. Sánchez M. El plasma rico en plaquetas: ¿Una moda o una realidad? Arch Med del Deport. 2010;27(138):252-4.
7. Raquel B, Ocampo Y, Guadalupe M, González M. Treatment of localized aggressive periodontitis with platelet-rich plasma and bone allograft. Clinical case report. Revista Odontológica Mexicana. 2015; 19(2):106-13.
8. Rodríguez Flores J, Palomar Gallego MA, Torres García-Denche J. Plasma rico en plaquetas: Fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. RevEspCirOral y Maxilofac. 2012; 34(1):8-17.
9. Conde Montero E. Plasma rico en plaquetas: aplicación en dermatología. Actas Dermo- Sifilográficas. 2015; 106(2): 104-111
10. Villaseñor JC. Plasma rico en plaquetas y tendinopatías. RevEspMedQuir. (19) 2014.



11. Bucchi C. Plasma rico en plaquetas y su uso aplicado a implantes dentales. Un estudio de cohorte retrospectivo. *Int. J. Odontostomat.*, 9(1), 2015
12. Toranzo-fernández JM, Pozos-guillén ADJ. Colocación de plasma rico en factores de crecimiento postextracción de terceros molares inferiores: Reporte de un caso. *Revista Odontológica Mexicana.* 2011;15: 109-14.
13. López RGF, Buendía MDCL, González ER. Plasma rico en factores de crecimiento en cirugía bucal: Presentación de caso clínico. *Rev Odontológica Mex.* 2005.
14. Carrillo-Mora y Cols. Plasma rico en plaquetas. Herramienta versátil de la medicina regenerativa?. *Revista cirugía y cirujanos*, Vol. 81, 2013.
15. Schwartz A, Fiorela GC, Sánchez GM. Growth factors derived from platelet and its applications in regenerative medicine. Potential activator ozone. *Revista Española de Ozonoterapia* 2011; 1:54-73.
16. González Ossa Santiago OOG. Plasma Rico en Plaquetas: Una alternativa para acelerar el proceso de cicatrización ósea. *CES Odontol.* 2004; 17(1):71-4.
17. Anitua Aldecoa E, Andia Ortiz I. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea: plasma rico en factores de crecimiento. *Puesta al Día*; 2000. Pp.51-145
18. Marx RE, Garg AK. Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. *Quintessence Pub*; 2005. Pp.31-58
19. Alcaraz-Rubio J, Oliver-Iguacel A, Sánchez-López JM. Plasma rico en factores de crecimiento plaquetario. Una nueva puerta a la Medicina regenerativa. *Rev Hematol [Internet]*. 2015; 16 (2):128-42.
20. Carol M. Porth. *Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos.* 9ª Edición. Ed. Lippincott, 2014. Pp.306-323, 648-654



21. Leslie P. Gartner. Histología básica. Elsevier España, 2011. Pp.
22. Leslie P. Gartner. Texto atlas de histología. 3ª edición. Mc. Graw Hill, 2008. Pp. 219-235
23. Introducción sobre fibrina rica en plaquetas. Hallado en: <http://hpimplantologia.com/wp-content/uploads/2012/11/Introduccion-sobre-Fibrina-Rica-en-Plaquetas-PRF.pdf>.
24. Benito M, Benito M, Piletti G, González M. Plasma Rico en Plaquetas y su Aplicabilidad en Periodoncia. Una Revisión. Cienc.Odontológica. 2011; 8:44-56.
25. Beca T, Hernandez G, Morante S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas. Una revisión bibliográfica. Av Periodoncia. 2007; 19(1):39-52.
26. Murakami E. Tema 3: Factores de crecimiento. Enero 2008. Hallado en: http://eusalud.uninet.edu/apuntes/tema_03C.pdf
27. González M, Arteaga-Vizcaíno M, Benito M, Benito M. Aplicación del plasma rico en plaquetas (PRP) y sus derivados en implantología dental y cirugía plástica. Investig Clin. 2012; 53(4):408-18.
28. Geoffrey M. Cooper. La célula. 5ta edición. Ed. Marban Libros. Madrid España. 2011. Pp.553-557
29. Alberts Bruce. Introducción a la biología celular. 3ª edición. Ed. Panamericana. México, 2011. Pp.389-397
30. Nelson, David L. Lehninger. Principios de bioquímica. 6ª edición. Ed. OMEGA, Barcelona España, 2015. Pp. 346-354
31. Emanuel Rubin. Patología: Fundamentos clínico patológicos en medicina. 6ª edición. Ed. Lippincott, 2012.
32. Dee U. Silverthorn. Fisiología humana, un enfoque integrado. 4ª edición. Ed. Panamericana, 2009. Pp.557-563



33. Vina y Kumar. Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. 9ª edición. Ed. Elsevier, 2015. Pp.100-121
34. Ricardo JH. Healing and Bone Regeneration of the Jaws Cystectomy Post: Case Report and Literature Review. UnivOdontol. 2011; 30 (65):71-8.