UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO EN CIRUGÍA DENTOALVEOLAR.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

VERÓNICA JACINTO DÍAZ

TUTOR: Esp. JACOBO RIVERA COELLO

MÉXICO, Cd. Mx. **2017**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

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

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

A TODOS MIS PROFESORES

Quienes fueron un pilar importante para mi formación académica mostrando el camino ético y profesional junto con todos los conocimientos brindados a lo largo de estos años universitarios.

AL DR. Esp. JACOBO RIVERA COELLO

Por su apoyo, dedicación, compromiso y profesionalismo en su labor con el seminario de Cirugía Bucal. Gracias.

A MIS PADRES: Gerardo e Hilda

Por su constante estímulo por lograr mis objetivos, por no dejarme caer y apoyar mis ideales, por su paciencia y comprensión. Por esos grandes consejos siempre acertados, por estar conmigo incondicionalmente y porque sin ellos no hubiera sido posible éste proyecto. Pero sobre todo por el amor que me han brindado.

A MI HERMANO: Oscar

Por el apoyo incondicional. Por todos esos días en los que me brindo su ayuda sin esperar nada a cambio, por esas preguntas de preocupación y sobre todo por esas palabras de superación.

A MIS HERMANAS: Nayely y Gabriela

Por ser parte importante en mi vida, apoyándome en todo lo necesario, trabajando juntas para lograr nuestros objetivos. Por todos esos momentos buenos o malos, por todas nuestras travesuras, experiencias, convivencias. Pero sobre todo el apoyo incondicional.

A MI ESPOSO: José

Por el apoyo incondicional, la motivación a ser mejor cada día, por permanecer a mi lado cuando más lo necesito, por compartir una vida juntos, por ser mi guía, motivación, sostén.

Por qué cada día que estás conmigo aprendo cosas nuevas, por todo lo que me otorgas, tu amor incondicional, a ti mi compañero, amigo, esposo. Muchas gracias.

A MI PRINCESA: Ximena

Gracias mi niña, por ser el motor que me impulsa cada día a seguir superándome, por estar en uno de mis mejores momentos compartiendo este logro, por esa sonrisa que me brindas a diario, la cual llena de alegría mi vida, por todo lo que significas para mí. Pero sobre todo por tu amor incondicional.

A MI AMIGOS: Dalia, Adrián e Ivonne

Por estar conmigo en los momentos que más los necesitaba, por su apoyo incondicional, por esos consejos tanto en situaciones difíciles como en las mejores situaciones, por los gratos recuerdos y por ser parte de mi vida. Pero sobre todo por el gran cariño brindado.

Para tener éxito, tus deseos de triunfar

deberían ser más grandes que tu miedo de fracasar.

-Bill Cosby.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN 8

II. OBJETIVOS 10

- GENERAL
- ESPECÍFICOS

III. ANTECEDENTES 11

CAPÍTULO 1 GENERALIDADES

1.1 Sangre 14

1.1.1 Eritrocitos 14

1.1.2 Leucocitos 15

1.1.3 Plaquetas 16

1.1.4 Plasma 18

1.2 Fisiología ósea 18

1.2.1 Microestructura ósea 19

1.2.2 Macroestructura ósea 19

1.2.3 Estructura ósea 20

1.2.3.1 Células osteoprogenitoras 20

1.2.3.2 Osteoblastos 21

1.2.3.3 Osteocitos 22

1.2.3.4 Osteoclastos 23

CAPÍTULO 2 REPARACIÓN Y REGENERACIÓN

2.1 Reparación 24

2.1.1 Fases de la cicatrización 25

2.2 Remodelación 26
2.3 Regeneración ósea 27
2.3.1 Osteogénesis 27
2.3.2 Osteoinducción 28
2.3.3 Osteoconducción 29

CAPÍTULO 3 PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO P.R.G.F
3.1 Plasma rico en plaquetas P.R.P 30
3.2 Factores de crecimiento 31
3.2.1 Factor derivado de plaquetas P.R.G.F 35
3.2.2 Factor de crecimiento endotelial vascular V.E.G.F 35
3.2.3 Factor de crecimiento transformador T.G.F-B 36
3.2.4 Factor de crecimiento derivado de insulina I.G.F 37
3.3 Plasma Rico en Factores de Crecimiento P.R.G.F. 38
3.3.1 Técnica de obtención del P.R.G.F. 38
3.3.1.1 Extracción de sangre 39
3.3.1.2 Procesado de la sangre 40
3.3.1.3 Activación y agregación de las plaquetas 44
3.3.1.4 Obtención de fibrina autóloga 45

CAPÍTULO 4 PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO (P.R.G.F.) EN CIRUGIA DENTOALVEOLAR
4.1 Posesos biológicos en zonas post-extracción 46
4.2 Preparación de áreas futuras. Zonas post-extracción 52
4.2.1 Extracción de dientes incluidos 54
4.2.2 Extracción de terceros molares 55

4.3 Rellenos óseos posquistectomia 56
4.4 Defectos periodontales 57
4.4.1 Periodontitis localizada 58
4.5 Regeneración del ligamento periodontal 60
4.6 Elevación del seno 60
4.7 Expansión de cresta maxilar 61
4.8 Cierre de fistulas nasopalatinas 63
4.9 Regeneración alrededor de implantes 64
4.10 Injerto en bloque 65

CONCLUSIÓN 67

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 69

I. INTRODUCCIÓN

La capacidad de respuesta de los tejidos ante una agresión está determinada por una serie de eventos que de manera progresiva, se activan para restablecer las condiciones de integridad que haya tenido el tejido antes de ser afectado. En vista de la importancia del proceso de cicatrización, es necesario estudiar y desarrollar métodos que permitan mejorar el proceso cicatrizal, tan importante luego de que se realizan diversos procedimientos quirúrgicos.

La regeneración tisular ha sido uno de los retos más anhelados en el campo de la cirugía bucal y maxilofacial. Debido a esto se han desarrollado gran cantidad de biomateriales, entre ellos el Plasma Rico en Plaquetas (PRP). Este es un producto biológico, autólogo, no tóxico ni alergénico que contiene las plaquetas tras la centrifugación de sangre anticoagulada.

El plasma rico en plaquetas se diferencia en dos componentes importantes:
Componente celular: dentro del cual las células principales son las plaquetas y los leucocitos
Componente molecular: en el componente molecular caben destacar los factores de crecimiento como:
PDGF: Que activa los macrófagos y la angiogénesis, ayuda a la quimiotaxis de fibroblastos y a su proliferación, aumenta la síntesis de colágeno, ayuda a la proliferación de las células óseas.
TGF: Aumenta la actividad proliferativa de los fibroblastos, estimula la biosíntesis de colágeno de tipo I y fibronectina, induce la deposición de matriz ósea, inhibe la formación de osteoclastos y la resorción ósea.
EGF: Ayuda a la proliferación celular y a la diferenciación celular de las células epiteliales.

VEGF: Creación de luz de los vasos sanguíneos, quimiotácticas para macrófagos, granulocitos y la vasodilatación.

El plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) es un hemoderivado autólogo que promueve mecanismos de reparación tisular como quimiotaxis, proliferación celular, angiogénesis, osteogénesis y remodelación.

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

II. OBJETIVOS

OBJETVOS GENERALES:

- ✓ Practicar la técnica para la obtención de Plasma Rico en Factores de Crecimiento (P.R.G.F.) en la cicatrización y regeneración ósea de las heridas.
- ✓ Conocer las aplicaciones del Plasma Rico en Factores de Crecimiento (P.R.G.F.) en cirugía dento-alveolar.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Explicar de manera general, los componentes de la sangre y hueso; así como los principios básicos de regeneración y cicatrización.
- Identificar los Factores de Crecimiento involucrados en la regeneración ósea y en tejidos blandos.
- Describir la Técnica para la obtención del Plasma Rico en Factores de Crecimiento.
- Conocer la función y aplicación del Plasma Rico en Factores de Crecimiento

III. ANTECEDENTES

Las investigaciones inician con Marshall Urist en 1965 donde describe la importancia de las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) en la regeneración de tejidos.[1]

En los años 80', Matras et. al. describió el adhesivo de fibrina como una sustancia con propiedades selladoras, hemostáticas, que promovía la reparación del tejido y el cierre de la herida. Antoniades en 1981, purificó el factor de crecimiento derivado de las plaquetas a partir de éstas.[1]

El PRP fue reportado por primera vez por M. Ferrari en 1987 como un componente autólogo utilizado en una cirugía cardiaca a corazón abierto con la intención de disminuir el sangrado.[2]

Tayapongsak (1994), concentró su atención en los mecanismos intrínsecos de la respuesta celular, fijándose en un nuevo elemento: la sangre y sus componentes, lanzando así la innovadora idea de añadir lo que denominó fibrina adhesiva autóloga (AFA) a hueso esponjoso para la reconstrucción mandibular, haciendo seguimiento de 33 casos con notable éxito. Obtenía la AFA a partir de una unidad de sangre de la que dejaba una parte de serie roja y todo el plasma, para utilizar en las siguientes 2-3 semanas en forma de un crioprecipitado. Era descongelado por un periodo de 24 horas para obtener de 10 a 15 ml de un concentrado rico en fibrina.[1]

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

contenida en el gel y la resultante liberación de factores de crecimiento favorecían la cicatrización de la herida.[4] También propuso algunas posibles aplicaciones del PRP como reconstrucciones mandibulares, procedimientos de elevación de seno, fístulas palatinas y procedimientos relacionados con la colocación de implantes.[4]

Paralelamente, en los años 90', otro grupo de investigadores dirigidos por Marx (1998),[4-8] estudian el comportamiento del elemento de la sangre responsable de la reparación celular, "las plaquetas", encontrando tres factores de crecimiento. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), Factor de crecimiento transformado B1 (TGFB1) y Factor de crecimiento transformado B2 (TGFB2), en el 2004 este mismo autor Marx, reporta siete factores de crecimiento.[4-7]

Marx y col. y Fennis y col. Demostraron que el PRP mejora la regeneración ósea y que las plaquetas pueden actuar como reguladoras locales del proceso de cicatrización; a su vez, la aplicación del PRP y los FC que contiene, incrementan la microcirculación de la mucosa gingival que rodea la herida.[8]

Anitua (1999) propone utilizar el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), en donde las plaquetas contienen algunos factores de crecimiento, como: Factor de crecimiento transformador B1 (TGF-B1), Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), Factor de crecimiento insulínico (IGF-I); dichas proteínas tienen propiedades, como la migración celular dirigida (quimiotaxis), proliferación y diferenciación celular, todos estos acontecimientos claves en los procesos de reparación y regeneración.[9-11]

La técnica diseñada por él, que ha sido desarrollada por el laboratorio Biotechnology Institute (BTI), que consiste en la extracción de 20 centímetros cúbicos de sangre del paciente. La cual se centrifuga para diferenciar las distintas fracciones de plasma y separar la porción más rica en factores de crecimiento.[10] El Dr. E. Anitua consideró inviable ésta práctica en la cirugía oral y maxilofacial por obvios motivos: volumen de sangre excesivamente grande, utilización de trombina bovina (prohibida en Europa), y su utilización práctica se limitaba solo a nivel hospitalario. Sin embargo, no carecía de interés científico el poder desarrollar una tecnología a menor escala con expectativas prometedoras.

El PRP contiene una mezcla de plaquetas de alto nivel y una concentración de factores de crecimiento. Esta mezcla se le puede añadir injerto óseo autólogo.[11] El primer campo donde se ha puesto en práctica ésta técnica ha sido en la cirugía oral: “Con ésta estrategia se ha conseguido que una extracción dentaria cicatrice en menos de la mitad del tiempo y de forma más indolora, disminuyendo notablemente los riesgos de infección en fumadores, diabéticos, etc.” [13]

Anitua E. (1999) da un paso más al proponer utilizar el P.R.G.F. como preparación de futuros lechos para implantes. Y en el 2002 Kim et. al. describió que el tratamiento con PRP favorece la osteointegración de los implantes dentales.[14]

1. GENERALIDADES

1.1 Sangre

La sangre está formada por células y plasma. Estos componentes se separan mediante centrifugación si se recoge la sangre en presencia de anticoagulantes. Los glóbulos rojos sedimentados representan alrededor del 42%-47% del volumen de la sangre. Este porcentaje de volumen de eritrocitos se denomina hematocrito. Por encima de la capa de eritrocitos se encuentra la capa leucocítica, la cual contiene leucocitos y plaquetas. La fracción traslúcida de sobrenadante situada sobre el concentrado de eritrocitos corresponde al plasma.[15]

1.1.1 Eritrocitos

Los eritrocitos del griego erythros, rojo: kytos, célula. También llamado glóbulos rojos, son células anucleadas bicóncavas con un diámetro de 7,8 μn. Carecen de orgánulos solo están formados por una membrana plasmática, el citoesqueleto (FIG. 1) subyacente, hemoglobina y enzimas glucolíticas.[15]

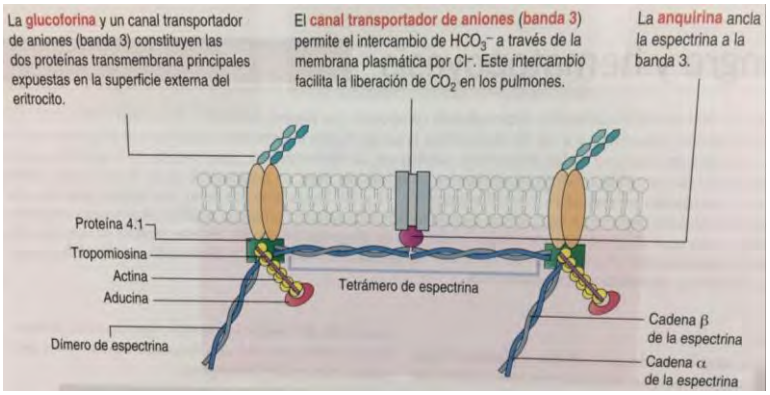


FIG 1. Membrana plasmática del eritrocito.

El número promedio de eritrocitos es de 4 a 6 $x10^6$ por mm^3 que circulan durante 120 días. Son eliminados por fagocitosis o destruidos por hemólisis en el bazo. Los reticulocitos reponen a los eritrocitos en el torrente circulatorio y completan la síntesis de hemoglobina y la maduración 1-2 días después de pasar a la circulación. Los eritrocitos se encargan del transporte de oxígeno y dióxido de carbono limitándose al aparato circulatorio (FIG. 2).[15]

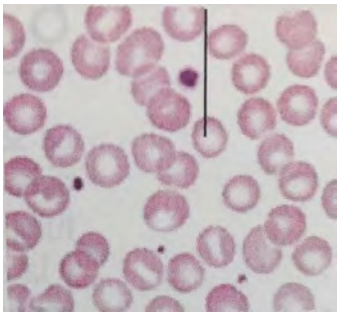


FIG. 2 Eritrocitos.

1.1.2 Leucocitos

Los leucocitos son los encargados de destruir los agentes infecciosos y las células infectadas, y también secretan sustancias protectoras como los anticuerpos, que combaten a las infecciones. Los leucocitos se encuentran de 6 a 10 x 10^3 por mm^3 (Cuadro 1).[15]

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

- Los granulocitos o células polimorfonucleares: son los eosinófilos, basófilos y neutrófilos; poseen un núcleo polimorfo y numerosos gránulos en su citoplasma, con tinción diferencial según los tipos celulares.

- Los agranulocitos o células monomorfonucleares: son los linfocitos y los monocitos; carecen de gránulos en el citoplasma y tienen un núcleo redondeado.

Eritrocitos	$4\text{-}6 \times 10^6$	
Leucocitos	6.000 a 10.000	
Neutrófilos	5.000	(60-70%)
Eosinófilos	150	(2-4%)
Basófilos	30	(0,5%)
Linfocitos	2.400	(28%)
Monocitos	350	(5%)
Plaquetas	300.000	
Hematocrito	42%-47%	

Cuadro 1. Células sanguíneas.

1.1.3 Plaquetas

También llamadas trombocitos, son células sanguíneas que evitan el sangrado de los vasos dañados e inician los procesos de reparación de estos. Se forma en la medula ósea a partir de una célula precursora, el megakariocito. Tras una serie de etapas, las prolongaciones citoplasmáticas de estos megakariocitos se separan dando lugar a las plaquetas, por lo tanto son células anucleadas. Tiene forma discoide de un diámetro de 1 a 3 µm; el contaje normal de plaquetas en individuos sanos oscila entre 150.000 – 400.000 plaquetas por centímetro cúbico de sangre periférica (FIG 3).[14]

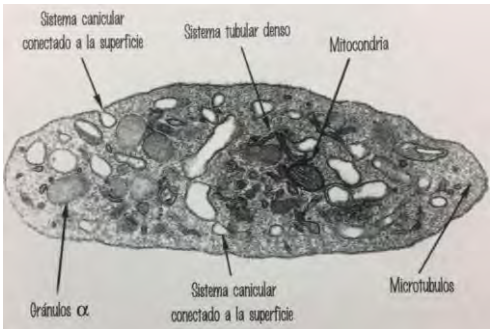


FIG. 3 Microscopia electrónica. Corte longitudinal de una plaqueta.

Una disminución en el número de plaquetas o un funcionamiento defectuoso de estas puede originar un síndrome de sangrado.

Estas células sanguíneas inician un proceso hemostático formado por un tapón en el vaso dañado. Cuando hay una alteración en el endotelio, las plaquetas que circulaban inertes se activan y se origina un proceso de varias etapas que finalizan en un trombo plaquetario.[14]

ADHESIÓN: las plaquetas se adhieren específicamente al subendotelio, que queda expuesto tras el daño de un vaso interaccionado con el factor de von Willerbrand y con las fibras de colágeno. Las plaquetas se pegan anclándose a estas sustancias a través de receptores específicos, principalmente el complejo GP-Ib-IX y la integrina GPIIb-IIIa.

ACTIVACIÓN: La activación de las plaquetas provoca el cambio de forma discoide a esférica con pseudópodos, siendo estos los que permiten el contacto entre las plaquetas. Es un fenómeno complejo de redistribución de los receptores plaquetarios que implica el desplazamiento bidireccional de dichos receptores desde el interior de la plaqueta hacia el exterior y viceversa.

AGREGACIÓN: Una vez empleado el proceso de adhesión se inicia la agregación y el resultado es la acumulación de las plaquetas en la capa inicial; las plaquetas se unen entre si y esta unión depende de la activación de la integrina GPIIb-IIIa a la que se adhiere el fibrinógeno.[14]

Una de las funciones más importantes de las plaquetas es que ayudan a la curación de lesiones gracias a que son muy ricas en tejido conectivo, moderan la respuesta inflamatoria y poseen un elevado número de factores de crecimiento, pero para que contribuyan a la curación de lesiones deben ser activadas previamente.[16]

1.1.4. Plasma

El plasma es el componente líquido de la sangre (FIG 4) Contiene sales y moléculas orgánicas (aminoácidos, lípidos, vitaminas, proteínas y hormonas). En ausencia de anticoagulantes, los elementos celulares de la sangre constituyen, junto a las proteínas plasmáticas un coágulo en el tubo de ensayo. La porción liquida es el suero, formado básicamente por plasma.[15]

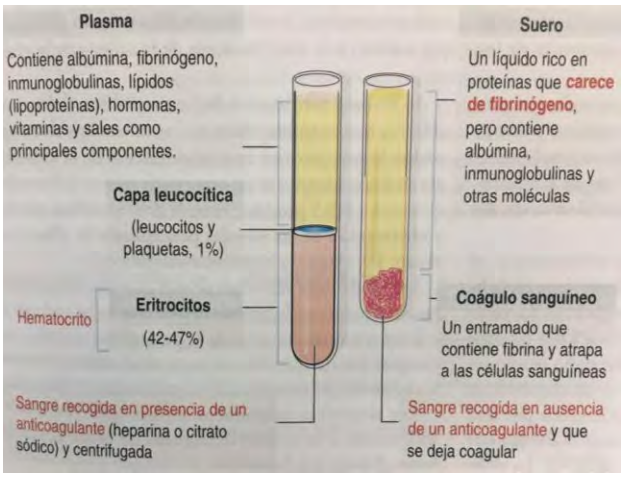


FIG. 4 Sangre: plasma y suero.

1.2 Fisiología ósea

El hueso es un tejido vivo que presenta un continuo recambio celular mediado por las células óseas (osteoblastos y osteoclastos), formando las unidades de recambio óseo. En la remodelación ósea influye una serie de factores humorales que actuaran a nivel sistémico como la hormona paratiroidea (PTH), segregada por la glándula paratiroides y que controla los niveles de calcio y fosforo en la sangre.[17]

Entre los factores que influyen en la remodelación a nivel local están: los factores de crecimiento, las proteínas morfogeneticas óseas (BMP), las citoquinas, las cininas y las prostaglandinas. Mientras los factores de crecimiento y la citoquinas modifican la proporción del hueso preexistente, aumenta la mitosis y la secreción de proteínas de las células presentes, confiere a las células presentes, confieren a las células óseas una limitada capacidad de regeneración; en cambio, las proteínas morfogeneticas óseas son componentes osteoinductivos capaces de promover la formación de nuevo hueso en el sitio donde se implantan, son capaces de generar una cantidad ilimitada de hueso.[10]

1.2.1 Microestructura ósea

Mediante mecanismos, surgen en el embrión las células madre osteoprogenitoras y las células madre mesenquimatosas, y algunas de estas células perecen persistir en el organismo adulto donde contribuyen a la sustitución de los procesos normales de renovación o recambio fisiológico del hueso y en los procesos de reparación de la fractura.[14]

Desde el punto de vista microestructura podríamos clasificar los componentes del hueso en células, matriz inorgánica, matriz orgánica y factores señalizadores solubles.[14]

1.2.2 Macroestructura ósea

La matriz extracelular se dispone en forma de láminas o capas, entre las que se encuentran estas lagunas óseas. Según la disposición de estas laminas el tejido puede ser cortical (denso o compacto) y trabecular (esponjoso). Todos

los huesos tienen las dos variables de tejido óseo pero en distinta disposición y cantidad. El tejido compacto es típico de los huesos largos y de la parte periférica de los huesos cortos y anchos; el tejido esponjoso forma la parte central de los huesos cortos y anchos y la epífisis de los huesos largos.[14]

1.2.3 Estructura ósea

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

Estas células están embebidas en la matriz extracelular, que consiste en una red compleja formada por macromoléculas. La matriz participa activamente en el metabolismo celular y que regula el comportamiento de las células que están en contacto con ella.[14]

1.2.3.1 Células osteoprogenitoras

La célula progenitora ósea, que se diferencian finalmente hacia osteoblastos y osteocitos, se deriva de la célula troncal primitiva. Las células troncales evolucionan hacia adipocitos, mioblastos, fibroblastos u osteoblastos. Las células progenitoras óseas se encuentran en la medula, el periostio y todas las estructuras de sostén dentro de la cavidad medular. No pueden ser identificadas más que por microscopia óptica por su tamaño pequeño y forma específica, estrellada o en hueso. Estas células dan lugar a la formación de osteoblastos.[17]

1.2.3.2 Osteoblastos

Los osteoblastos son células que sintetizan proteínas que producen y mineralizan el tejido óseo. Provienen de sus progenitores mesenquimatosos, que también dan lugar a los condrocitos, los miocitos, los adipocitos y los fibroblastos. Estas grandes células mononucleares y poligonales se encuentran distribuidas de forma lineal a lo largo de la superficie ósea. Debajo de la capa de osteoblastos se encuentra otra más delgada, eosinofílica, constituida por la matriz organiza del hueso que aún no ha sido mineralizado, denominada osteoide.[17]

Cuando el hueso se daña como consecuencia de un trauma, una población de células locales restaura la forma y la función ósea mediante la recapitulación de acontecimientos embriológicos. Las células locales son determinados osteoprogenitores, y por otro lado están las células osteoprogenitoras inducibles como los pericitos que llegan al lugar de la herida de tres a cinco días después de que se ha producido esta, a través de las terminaciones capilares en desarrollo. Estos pericitos se pueden convertir en osteoblastos mediante interacciones endógenas con las BMPs, ya que estas proteínas tienen un papel muy activo en la diferenciación celular.[14]

Los osteoblastos secretan la matriz ósea, que se deposita en láminas encima de la matriz preexistente. La secreción de los osteoblastos se llama osteoide, un producto cuya modificación extracelular origina un sustrato orgánico insoluble que consiste principalmente en colágeno tipo I y se convierte en matriz ósea mineralizada rápidamente por deposición de cristales de fosfato cálcico, más exactamente de hidroxiapatita, Ca_{10} $(po_4)_6(oh)_2$ que se encuentra en el medio extracelular en forma de solución.[14]

Los osteoblastos son células secretoras metabólicamente activas que además de osteoide expresan proteínas como la osteocalcina y osteopontina, la osteonectina y además factores señalizadores solubles (BMPs, TGF-B IGF I y II, interleukina-1 y PDGF).

La vida activa de los osteoblastos humanos se cree que es de 1 a 10 semanas y transcurrido este tiempo, las células pueden desaparecer mediante apoptosis, algunos osteoblastos forman recubrimiento, se les denomina células de revestimiento del hueso y otros aproximadamente un 15% se convierten en osteocitos. Algunos osteoblastos están libres en la superficie del hueso, mientras que otros están fijos, sumergidos en su propia secreción. [14] (FIG. 5)

FIG 5. Osteoblasto.[18]

1.2.3.3 Osteocitos

El osteocito es un osteoblasto que se encuentra completamente inmerso en la matriz ósea y aislada en una laguna (FIG. 6). Los osteocitos depositan pequeñas cantidades de hueso alrededor de la laguna, pero con el tiempo

pierden la capacidad para sintetizar proteínas. Tienen un pequeño núcleo hipercromatico y numerosos procesos que se extienden a través de los conductos óseos denominados canalículos que comunican con aquellos de otros osteocitos y osteoblastos.

Los osteocitos con quizá las células óseas que reconocen y responden a la fuerza mecánica, por lo que son importantes para la regulación del proceso de modelado del hueso.[17]

Son células relativamente inactivas, no se dividen ni secretan matriz, aunque su metabolismo es crucial para la viabilidad del hueso y para el mantenimiento de la homeostasis.[7]

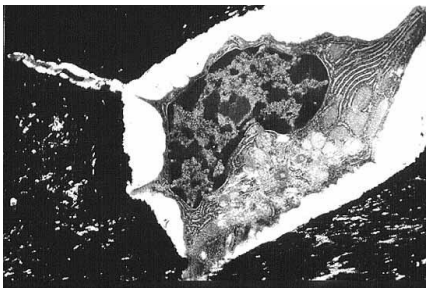


FIG. 6 Osteocito.[18]

1.2.3.4 Osteoclastos

Son macrófagos que se desarrollan a partir de monocitos originados en el tejido hematopoiético de la medula.[19] Estos monocitos se liberan en el torrente sanguíneo y mediante fusión producen células multinucleadas de hasta 100 µn de diámetro con una media de unos 10 a 12 núcleos, conocidos como osteoclastos (FIG. 7). Viajan en el torrente sanguíneo y se recogen

en los lugares de reabsorción del hueso. Los osteoclastos forman cavidades y hacen túneles, crece un vaso capilar por el centro de dicho túnel y las paredes se van poblando de osteoblastos que van haciendo capas óseas concéntricas y así se va modelando el hueso.

Los moduladores más importantes para el desarrollo de los osteoclastos parecen ser las interleukinas-1, -3,-6 y -11 junto con TGF alfa.[14]

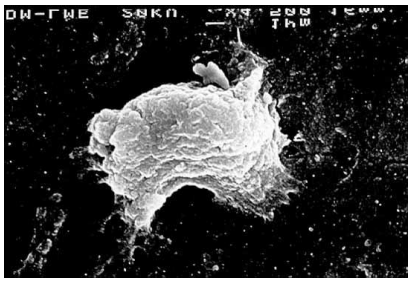


FIG. 7 Osteoclasto.[18]

2. REPARACIÓN Y REGENERACIÓN

2.1 Reparación

Se entiende como reparación de un tejido la restauración de dicho tejido sin que este conserve su arquitectura original ni tampoco su función. Cuando dicho tejido no recupera su estado original, sus propiedades físicas y mecánicas son claramente inferiores a las del tejido original, esta es una transformación que en general ocurre espontáneamente y el resultado es la cicatrización.[14]

2.1.1 Fases de la cicatrización

Se dividen cuatro fenómenos específicos:

COAGULAÓN: Una lesión causa hemorragia por vasos dañados. Casi de inmediato ocurre vasoconstricción por liberación de catecolaminas. Las células cebadas de los tejidos liberan otros diversos compuestos vaso activos como bradicinina, serotonina e histamina, que inician el proceso de diapédesis, el paso de células intravasculares hacia el espacio extravascular dentro del área lesionada.

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

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

FIBROPLASTÍA: Dentro de las 10 horas que siguen a la ocurrencia de la lesión, se sintetiza la proteína fibrosa colágena, enlaces cruzados y depósito

de colágena y otras proteínas de la matriz que le confieren a la herida cicatrizada resistencia e integridad. Además, hay producción importante de sustancia fundamental dentro de la matriz y proliferación de vasos sanguíneos.

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

2.2 Remodelación

El término se utiliza para describir acontecimientos para la reparación del hueso y la homeostasis en los individuos. Tanto el hueso cortical como el trabecular se remodelan constantemente mediante el ciclo específico de actividad celular.

La remodelación del hueso tiene las siguientes etapas:

1.- Activación de las células ontogénicas precursoras
2.- Absorción activa del hueso (reabsorción)
3.- Periodo de descanso
4.- Formación de hueso nuevo.[14]

Los osteoblastos se activan mediante factores de señalización y desocupan una zona del hueso; los osteoclastos son estimulados, se instalan en la zona que han dejado libre los osteoblastos, se unen, se reabsorben y se liberan.

La formación de hueso por los osteoblastos se da en la zona que ha sido absorbida por los osteoclastos; las lagunas de absorción osteoclástica se repueblan por osteoblastos que fábrica osteoide o hueso joven, el cual calcifica, quedando restaurado el hueso.[14]

En humanos el proceso dura entre 6 y 9 meses. El proceso de remodelación de hueso cortical está tipificado por los osteoclastos que se sumergen por el hueso y en cuya estela los osteoblastos coordinan la deposición del hueso.[14]

2.3. Regeneración ósea

La regeneración es comúnmente conocida como la sustitución de un tejido dañado o perdido del organismo por otro de iguales características.

2.3.1. Osteogénesis

Es el proceso de formación y desarrollo de hueso nuevo. Hace referencia a los materiales que pueden formar hueso, incluso sin la presencia de células mesenquimatosas indiferenciadas locales. Los materiales de injerto osteógenos están formados por células óseas vivas, que producen grandes cantidades de factores de crecimiento para el hueso. Un material osteogénico se deriva o bien está formado por tejido implicado en el crecimiento y reparación, ejemplo el hueso autólogo. Las zonas donantes más utilizadas son los de cresta iliaca o injertos óseos locales de la tuberosidad maxilar, la rama ascendente o la sínfisis mentoniana.[14]

2.3.2 Osteoinducción

Es la capacidad que tienen algunos materiales de liberar determinadas sustancias llamadas osteoinductoras capaces de inducir la formación de hueso por un mecanismo endocondral en zonas alejadas del margen del lecho receptor.

La Osteoinducción es el proceso de diferenciación de células mesénquimas a células osteoprogenitoras y finalmente a osteoblastos para la formación de hueso nuevo. Es el proceso de estimulación de la ortogénesis. La regeneración ósea es estimulada por la liberación de proteínas inductivas que facilitan la diferenciación celular.

El hueso se puede reparar por sí solo pero se ha establecido que este hecho no siempre resulta totalmente satisfactorio. Especialmente en caso de grandes defectos donde es necesario colocar un material de relleno que posteriormente será reemplazado por tejido nuevo.

De todos los aloinjertos y sustitutos óseos usados actualmente en medicina quirúrgica el que presenta las mejores propiedades de osteoinducción y osteoconducción es el autoinjerto.

Los factores de crecimiento son ejemplo de agentes osteoinductores de gran potencia. La familia de factores de crecimiento transformante beta (TGF-β) comprende un número de proteínas relacionadas, con algunas capaces de inducir la formación de hueso. Dentro de este grupo, se encuentran los factores de osteoinducción más potentes, las BMP.

Las proteínas BMP-1 a BMP-7 están presentes en los tejidos óseos humanos: Las BMP-2 a BMP-7 tienen propiedades osteoinductivas. Estas

proteinas están de forma natural en el organismo, son liberadas durante la reparación y remodelación ósea.

2.3.3 Osteoconducción

Propiedad de los materiales de injerto que permite el crecimiento mediante la aposición del tejido óseo.
Mecanismo por el que un determinado material proporciona un soporte estructural que favorece la regeneración ósea.[14]

La estructura debe estar compuesta por un material bioinerte o bioactivo. La forma y estructura de sus dimensiones externa e interna deberían favorecer la ocupación del defecto por parte de células osteoprogenitoras.
Para el proceso de osteocunducción es necesario: Presencia de hueso y células mesenquimatosas diferenciadas.
Dentro de los materiales oseoconductivos tenemos:
-Hueso autólogo, además de ser osteogénico
-Fibrina autóloga (P.R.G.F)
-Hidroxiapatita reabsorbible (Bio-Oss)
-Sulfato de calcio (Bone-mousse, tipo I)
-Fosfato tricálcico (Bone-mousse, tipo II)
-Fibrina liofilizada (Tisucol)
-Hueso desmineralizado (DFDBA)
-Cristales cerámicos bioactivos.[14]

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

3.1 Plasma rico en plaquetas P.R.P

Es una preparación que consiste en plaquetas concentradas en un volumen de plasma limitado. Es usado en diversos procedimientos quirúrgicos de regeneración tisular donde los factores de crecimiento plaquetarios realzan la curación de heridas y regeneración.

Es una fracción de la sangre separada por centrifugación de plasma rico en plaquetas en donde se concentra la mayor cantidad de plaquetas del plasma. Se busca la liberación al espacio extracelular de los factores de crecimiento contenidos en los gránulos alfa utilizando Cl2Ca (cloruro de calcio) como agente activador. Estos factores de crecimiento impactan sobre los receptores celulares del tejido diana, produciendo su estimulación con la consiguiente respuesta del tejido diana (Diagrama 1).[3] (Diagrama 2).

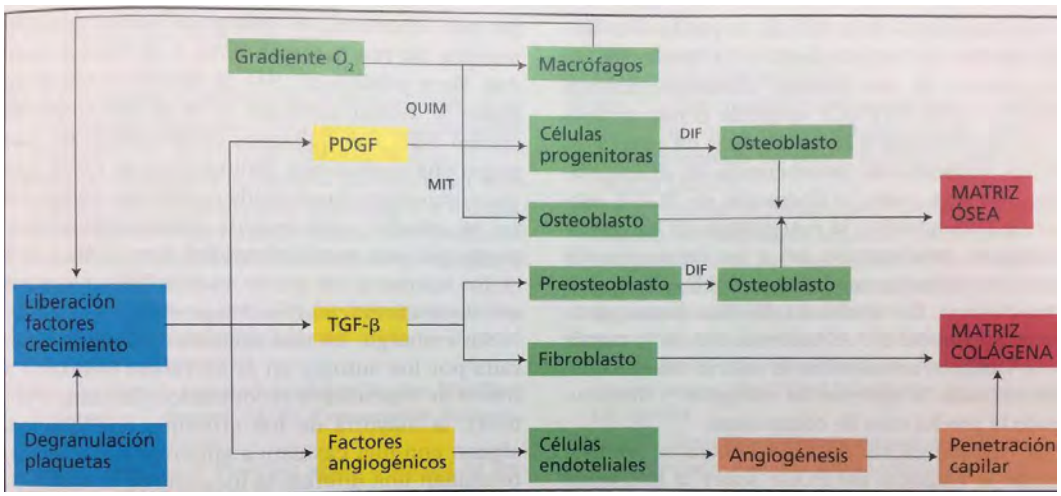


Diagrama 1. Esquema del funcionamiento biológico del PRP.

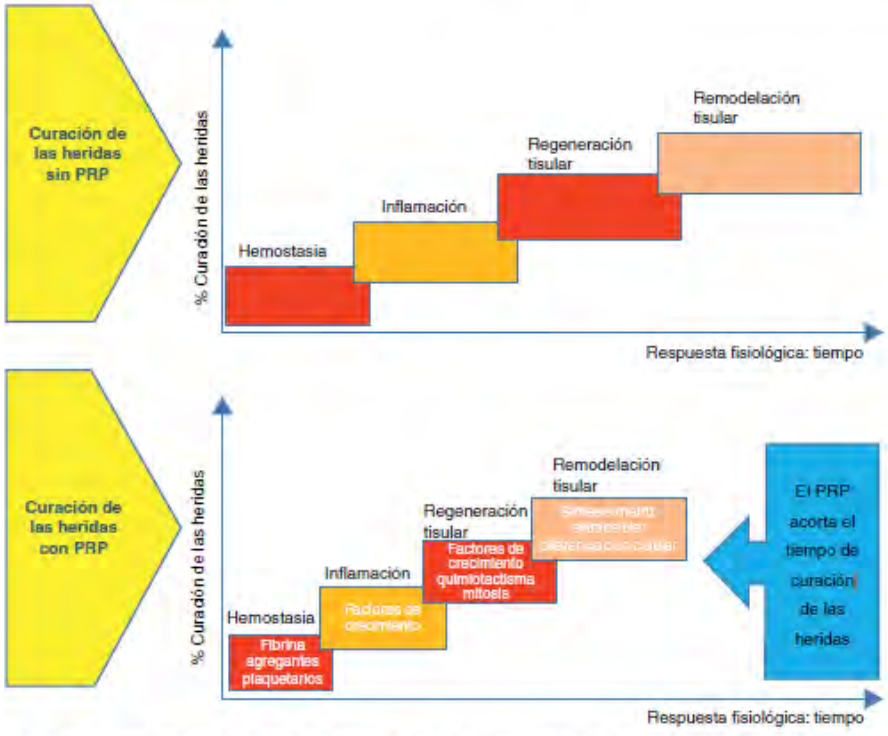


Diagrama 2. Diagrama esquemático del proceso de curación de heridas en condiciones normales y cuando se aplica plasma rico en plaquetas.[20]

3.2 Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento (GFs, growth factors), son un conjunto de sustancias de naturaleza peptídica cuya misión es la comunicación intercelular a nivel molecular. Se definen como un tipo de mediadores que regulan acontecimientos claves en la reparación de tejido; estos acontecimientos son proliferación celular, quimiotaxis (migración celular dirigida), diferenciación celular y síntesis de matriz extracelular. Actúan en la regulación de la fibrosis, la cicatrización de las heridas crónicas

e injertos cutáneos, las vascularizaciones, el aumento de la fuerza de huesos y tendones, después de una reparación.[14]

Los factores de crecimiento estimulan el aumento del tamaño celular al incrementar la síntesis proteica de las células sobre las que actúan.[20]
Estudios previos en lesiones agudas han mostrado como los factores de crecimiento promueven la regeneración e influyen en parámetros tales como la re-epitelialización, angiogénesis y la síntesis de matriz extracelular. Muchas de éstas proteínas las sintetizan las células y se almacenan en la matriz ósea en forma insoluble y se solubilizan cuando son activas (Diagrama 3).[2]

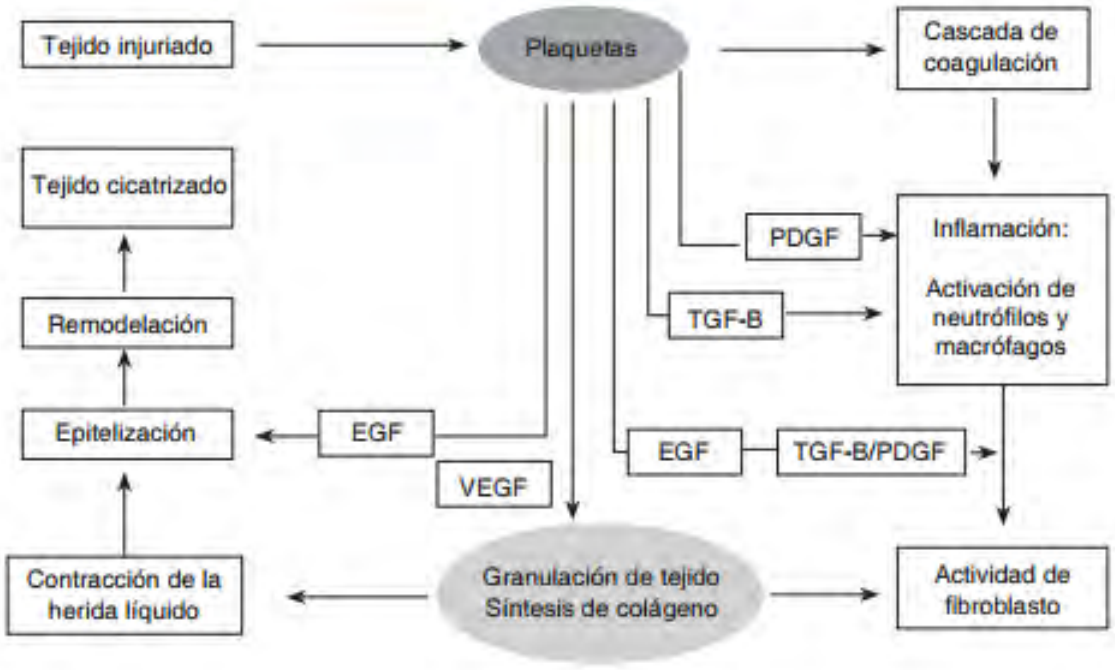


Diagrama 3. Proceso de cicatrización. Intervención de los factores de crecimiento.

Pueden ser:

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

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

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

Intracrinos: se producen en una célula y permanecen activos en la misma célula. (Cuadro 2).[21]

CITOCINA	SÍM-BOLO	ORIGEN	FUNCIONES
Factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGF	Plaquetas, macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, células del músculo liso	Quimiotácticos para PMN, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y células del músculo liso; estimula la producción de MMP, fibronectina y HA; estimula la angiogénesis y contracción de la herida; remodelación; inhibe la agregación de plaquetas; regula la expresión de integrina.
Factor β transformador de crecimiento	TGF-β	Plaquetas, linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, células del músculo liso, fibroblastos	Quimiotáctico para PMN, macrófagos, linfocitos, fibroblastos y células del músculo liso; estimula la síntesis de TIMP, migración de queratinocitos, angiogénesis y fibroplasia; inhibe la producción de MMP y la proliferación de queratinocitos; síntesis de matriz extracelular; remodelación; regula la expresión de integrina y otras citocinas, induce la producción de TBF-β.
Factor de crecimiento epidérmico	EGF	Plaquetas, macrófagos; Riñones, glándula submandibular, glándula lacrimal, glándula de Brunner megakariocitos, saliva, orina, leche, plasma y lágrimas.	Mitógeno para queratinocitos y fibroblastos; síntesis de fibronectina; estimula la migración de queratinocitos y formación del tejido de granulación.
Factor α transformador de crecimiento	TGF-α	Macrófagos, linfocitos T, queratinocitos, células epidérmicas y muchos tejidos.	Similar a EGF
Familia de factor- 1 y -2 de crecimiento de	FGF	Macrófagos, células cebadas, linfocitos T,	Quimiotáctico para fibroblastos; mitógeno para fibroblastos y queratinocitos; estimula la migración de

fibroblastos		células endoteliales, fibroblastos y muchos tejidos	queratinocitos, angiogénesis, contracción de la herida y depósito de matriz.
Factor de crecimiento de queratinocitos	KGF	Fibroblastos	Estimula la migración, proliferación y diferenciación de queratinocitos.
Factor-I de crecimiento similar de insulina	IGF-I	Hígado, macrófagos, fibroblastos, osteoblastos y otros.	Estimula la síntesis de proteoglucanos sulfatados, colágena tipo I, migración de queratinocitos y proliferación de fibroblastos; efectos endócrinos similares a la hormona de crecimiento.
Factor de crecimiento de tejido conjuntivo	CTGF	Fibroblastos de células endoteliales	Quimiotáctico y mitógeno para varias células de tejido conjuntivo
Factor de crecimiento de células endoteliales vasculares	VEGF	Queratinocitos	Incrementa la permeabilidad vascular, mitógeno para células endoteliales, angiogénesis.
Factor de necrosis tumoral	TNF	Macrófagos, células cebadas, linfocitos T y neutrófilos.	Activa macrófagos, mitógeno para fibroblastos, estimula angiogénesis; regula otras citocinas.
Interleukina-1	IL-1	Neutrófilos	Quimiotácticos para fibroblastos; estimulan la síntesis de colágeno y colagenasa.

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

CUADRO 2. Factores de crecimiento.

El interés del agregado de plaquetas se debe a que contiene, entre otras, las siguientes proteínas:

PDGF factor de crecimiento derivado de las plaquetas

VEGF factor de crecimiento endotelial vascular

TGF-B factor de crecimiento transformador tipo beta

IGF-I factores de crecimiento insulinico tipo I.

De esta forma se utilizan las plaquetas como fuente exógenas de factores de crecimiento, que en algunos casos refuerzan las concentraciones ya existentes del hueso, estimulando la actividad de las células óseas y las células epiteliales.[14]

3.2.1 Factor de crecimiento derivado de plaquetas P.D.G.F

Se encuentra en elevadas concentraciones en las plaquetas, en los macrófagos y en células endoteliales vasculares y en menores concentraciones en otros tejidos. El PDGF se encuentra almacenado en los gránulos alfa de las plaquetas liberándose cuando las plaquetas se agregan iniciando la activación del sistema de la coagulación.

La función principal del PDGF es promover la quimiotaxis, es secretado por las plaquetas en el callo en el lugar de la lesión de fractura, además puede estimular el reclutamiento, proliferación y sobrevivencia de células mesenquimales, endoteliales y otras células reparadoras; así mismo, inicia la angiogénesis del complejo capilar en procedimientos que involucran la colocación de un injerto. El efecto mitogénico sobre los osteoblastos es el reflejo de su acción primaria en el hueso.[9]

Aumenta el metabolismo celular favoreciendo la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas. Induce la reparación y la formación de hueso. Promueve la proliferación de fibroblastos.

3.2.2 Factor de crecimiento endotelial vascular V.E.G.F

Se le considera el FC más poderoso. Ejerce un papel directo en el control del comportamiento de las células endoteliales, en lo referente a proliferación, migración especialización y sobrevivencia.

De hecho, la simple presencia de esta citosina es suficiente para dar inicio a la angiogénesis.[9]

Estimula la proliferación celular de aquellos vasos sanguíneos que han sido dañados.[14]

3.2.3 Factor de crecimiento transformador tipo beta T.G.F- β

Se encuentra en muchos tejidos pero su localización más importante es en las plaquetas, en las células mesenquimales pluripotenciales, en osteoblastos y condrocitos y en callos de fracturas. Es el principal factor de crecimiento implicado en la regulación de la formación ósea y cartilaginosa, tras una lesión y de su posterior crecimiento normal y remodelación.

El TGF-b estimula la mitogénesis de preosteoblastos y osteoblastos, aumentando el número de estas células a la vez que promueve su diferenciación hacia osteoblastos maduros; se le considera el agente fibrótico más poderoso y suele inducir la síntesis masiva de moléculas tales como colágeno 1 y fibronectina a partir de osteoblastos y fibroblastos.

Así mismo, a pesar de que su mecanismo de regulación es particularmente complejo, el TGF b -1 puede considerarse como regulador de la inflamación a través de su capacidad de inducir cicatrización y generación de tejido fibrótico.[12]

Promueve la síntesis de matriz extracelular, induce la expresión de receptores tipo beta para PDGF, por tanto si se suministra asociado a PDGF resultan ambos más eficaces, estimula la síntesis de colágeno tipo I, fibronectina y osteonectina, así como la sedimentación de matriz extracelular y la quimiotaxis.

TGF-B1 promueve la resorción del hueso por mecanismos dependiente de la prostaglandina. Su acción es muy compleja pero parece que es uno de los factores de conexión entre la reabsorción y la formación ósea.

3.2.4 Factor de crecimiento derivado de insulina I.G.F

Se sintetiza en el hígado y pasa a las plaquetas sanguíneas donde se acumula en los gránulos alfa, los cuales se liberan luego de la degranulación, se pueden encontrar en buena cantidad en la circulación sanguínea.
Se han descrito dos tipos: IGF-I y IGF-II, se considera que regulan positivamente la proliferación y diferenciación de múltiples tipos de células, lo cual incluye desafortunadamente las células tumorales, sin embargo, tienen un papel clave en el proceso de la apoptosis o muerte celular programada, ya que son capaces de inducir sobrevivencia y enviar señales de protección a diferentes tipos de células no neoplásicas.[9]

El plasma contiene cantidades importantes de IGF-1 sintetizado principalmente en el hígado; también se encuentran niveles considerables de IGF-I en las plaquetas; cuando es liberado por las plaquetas, es un agente quimiotactico potente para las células vasculares endoteliales, originando un aumento en la neovascularización de la herida. En lo relacionado con las células óseas IGF-I estimula la proliferación y la diferenciación de los osteoblastos y tiene mayor efecto combinado con otros factores de crecimiento.[14]

Por lo tanto el Factor de crecimiento insulina-like (IGF)
•Promueve la proliferación y diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento.
• Estimula la síntesis de osteocalcina, fosfatasa alcalina y Colágeno tipo I por los osteoblastos.
•Actúa como agente quimiotáctico para las células vasculares endoteliales.[20]

3.3 Plasma Rico en Factores de Crecimiento P.R.G.F

3.3.1 Técnica de obtención del P.R.G.F

Se realizara la extracción de la sangre al paciente unos minutos antes de comenzar la cirugía.

La cantidad dependerá del defecto a tratar. Para la extracción de una pieza dentaria, serán suficientes entre 10 y 20 cc; para la elevación del seno bastaran 30 cc., nos bastara.[14]

Se utilizan tubos estériles con citrato sódico el 3.8 % como anticoagulante. Se centrifugara el plasma con un equipo digital que nos garantiza que los parámetros tiempo y velocidad son los adecuados.[3]

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

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

Los siguientes 500 ml (fracción 2) corresponderá a un plasma con un número de plaquetas similar al que tiene la sangre periférica.

La fracción del plasma más rico en plaquetas y rico en factores de crecimiento (PRGF) son los 500 ml inmediatamente encima de la serie roja (fracción 3).[14]

3.3.1.1 Extracción de sangre

Con el brazo apoyado y una posición cómoda para el paciente, se coloca el compresor elástico unos 10 cm por encima del área donde vamos a practicar la punción (FIG. 8).[3]

El facultativo se coloca en una posición que le permita la punción de la vena escogida evitando cualquier movimiento posterior. El auxiliar encargado del sistema de extracción debe tener a su alcance todo el instrumental necesario.[3]

FIG. 8 Elección de la vena para extracción de sangre.

Una vez montado el sistema de extracción, (FIG. 9) se coloca una solución yodada a la zona donde vamos a puncionar y se introduce la aguja con el bisel hacia arriba formando un ángulo de unos 15-17 grados.[14] Si estamos en la vena, la sangre fluirá por el tubo de silicona, sujetando entonces con suavidad la palomilla sobre la piel del paciente. Seguidamente el auxiliar procede a acoplar los tubos del sistema Venojet con una ligera presión, comprobando siempre el llenado del tubo hasta que se detenga en la marca de 5 ml.[3]

FIG. 9 Extracción de la sangre.

Una vez extraído el tubo del sistema Venojet se agitara la sangre para que se mezcle con el citrato contenido en el tubo.

Terminada la extracción, se retira el compresor y se coloca un algodón o gasa sobre la zona puncionada; retiraremos la aguja suavemente, presionando unos segundos con el algodón.

Colocaremos el protector de la aguja del sistema Venojet y arrogaremos todo el sistema al contenedor del material desechable.[3]

3.3.1.2 Procesado de la sangre

Se centrifuga el plasma con el equipo digital que garantiza que los parámetros tiempo y velocidad son los adecuados (FIG. 10). El tiempo de funcionamiento será de 8 min, a una vez la centrifugación de 460 g a temperatura ambiente.[3]

FIG. 10 Tubos de plasma después de centrifugación.

Descripción de las fracciones (FIG. 11). El plasma se separa en fracciones mediante un pipeteado. La fracción 1, que es de volumen variable dependiendo del hematocrito del paciente, corresponderá a un plasma con un número de plaquetas similar al de la sangre periférica. Fracción 2 corresponderá a un plasma dos veces más concentrado en plaquetas (PGF). La fracción 3 es el plasma más rico en plaquetas y en factores de crecimiento; se trata de 500 µl (0.5 ml) que se encuentran inmediatamente encima de la serie roja (de 3 a 4 veces más concentrado) (PRGF).[3]

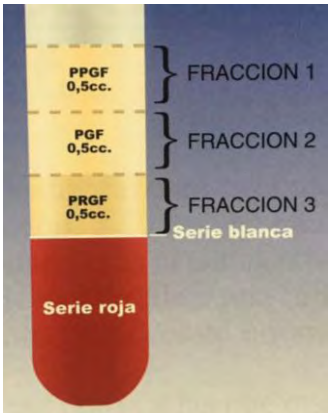


FIG. 11 Tubo una vez extraído de la centrifugadora. Diferentes fracciones obtenidas.[14]

Separación de las fracciones**.**

Con una pipeta de 500 µl (0.5 ml) aspiraremos la fracción superior una o dos veces dependiendo del hematocrito del paciente y la trasladaremos a un tubo de cristal estéril, previamente etiquetado (FIG. 12). Repetiremos lo mismo con el tubo 2. Esta fracción del plasma (F1), de volumen variable según el hematocrito del paciente, contiene un número de plaquetas por unidad de volumen similar a las contenidas en la sangre periférica. B) de nuevo con la pipeta de 500 µl aspiraremos la fracción segunda (F2) de ambos tubos y la trasportaremos a otro tubo de cristal estéril. Esta fracción corresponderá a un plasma dos veces más concentrado en plaquetas que la sangre periférica (FIG. 13). La tercera fracción del plasma (F3) es más importante por su alto contenido de plaquetas. Realizamos un pipeteado más cuidadoso, utilizando para ello una pipeta de 100 µl con el fin de evitar turbulencias y no aspirar los hematíes ni la serie blanca.[3]

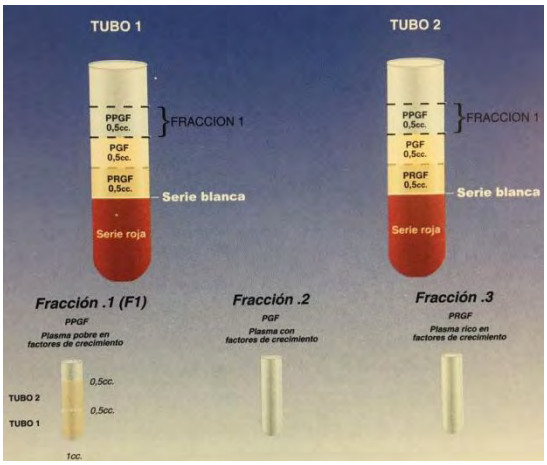


FIG. 12 Tubo de cristal estéril con la fracción superior F_1 (plasma pobre en factores de crecimiento).[14]

La serie blanca consistirá en los últimos 50 µl que se encuentran enzima de la serie roja. Repetiremos el pipeteado 5 veces (0.1 ml x 5 = 0.5 ml) y lo llevaremos a un tercer tubo de cristal estéril; será el plasma más rico (PRGF) (fracción 3). Los 0.2 ml de plasma que están más próximos a la serie blanca y los hematíes son los que tienen un contenido más alto de plaquetas, por lo tanto, en factores de crecimiento. Repetiremos la misma operación con el segundo tubo.[3] (FIG. 14)

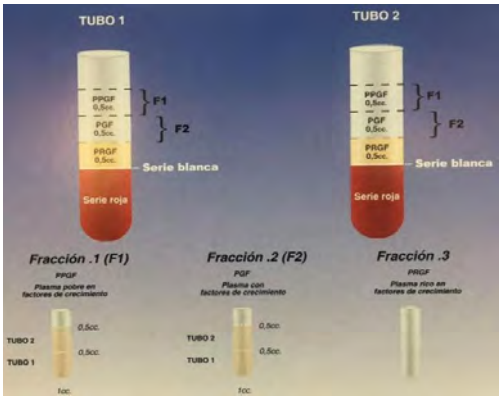


FIG. 13 Tubo de cristal estéril con la fracción superior F_2 (plasma con factores de crecimiento).[14]

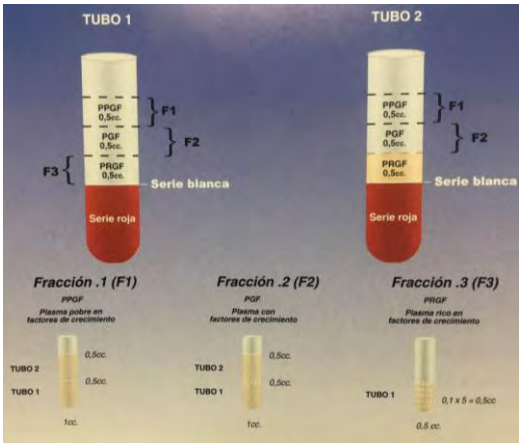


FIG. 14 Tubo de cristal estéril con la fracción superior F_3 (plasma rico en factores de crecimiento).[14]

3.3.1.3 Activación y agregación de las plaquetas

Una vez separada la fracción de plasma que vamos a utilizar, para provocar la formación del coágulo emplearemos el siguiente protocolo.

1.- Añadir 50 ml (0.05 ml) de cloruro de calcio al 10% por cada mililitro de plasma (FIG. 15). Entre 6 y 8 min después de formará el coagulo (FIG. 16). El tiempo variará en relación inversa al número de plaquetas: a mayor número de plaquetas, menos será el tiempo de formación del agregado.[3]

2.- Si vamos a mezclar el plasma con cualquier material de injerto, primero añadiremos el cloruro de calcio para mezclarlo con injerto. Entre 4 y 5 min más tarde se formara el agregado que contendrá el injerto, con una consistencia gomosa fácil de manipular. Si el injerto es de hueso autólogo, el coágulo que engloba el injerto se formara en 2 a 3 min.[3]

FIG. 15 Activador PRGF.

FIG. 16 Coagulo blanco.

3.3.1.4 Obtención de fibrina autóloga

Cuando activamos el PRGF con cloruro cálcico, en unos minutos obtendremos un coágulo; al añadir el calcio provocamos la formación de la trombina endógena y la trasformación de fibrinógeno en fibrina (FIG. 17).[14]

El coágulo recién formado se comporta como una esponja empapada de factores de crecimiento y otras citosinas (FIG. 18). El coagulo que engloba o no un injerto, va a seguir experimentando cambios; el último paso es su retracción. Un coágulo retraído ha eliminado parte de su contenido en factores de crecimiento; las fibras de fibrina están engrosadas y mejor organizadas.[14]

Esta última fase de retracción del coágulo la podemos catalizar manteniendo dicho coágulo a 36-37°.[3]

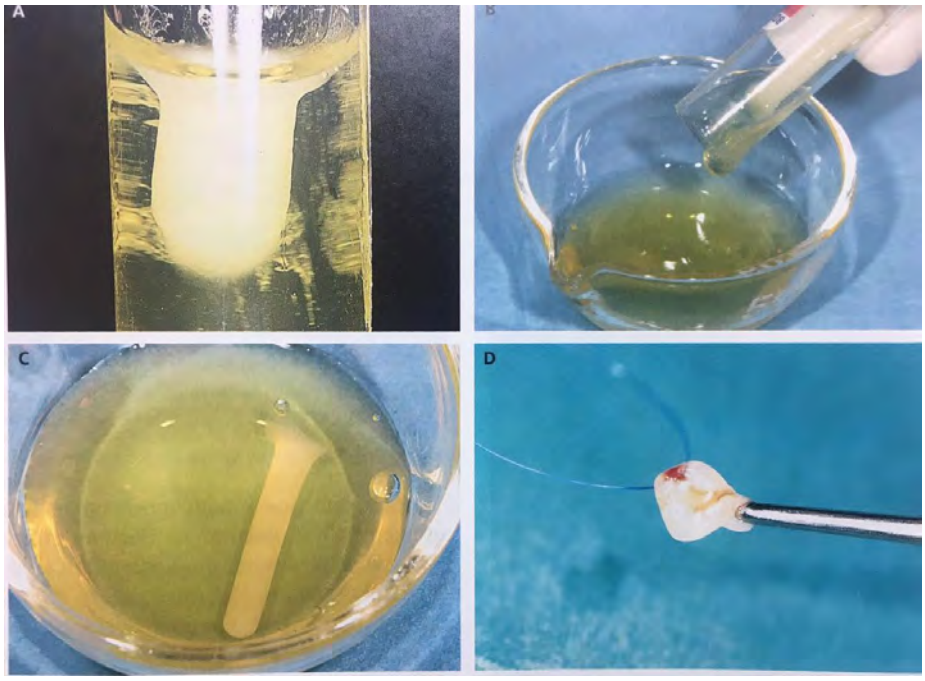


FIG. 17 (A-D) Coágulo retraído después de estar en calor (fibra autóloga).

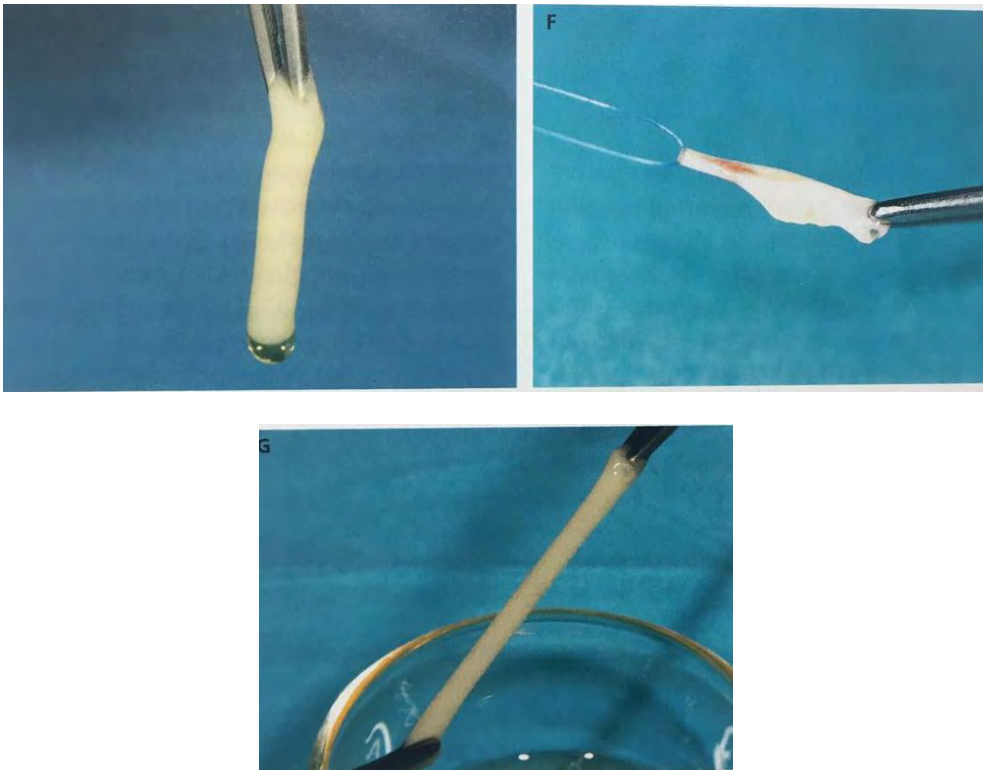


FIG. 18 (E-G) Fibra Autóloga adaptada para membrana bilógica.

4. PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO (P.R.G.F.) EN CIRUGIAS DENTOALVEOLARES

4.1 Procesos biológicos en una zona post-extracción

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

En el supuesto de que todas las paredes de estés conservadas y que se hubiera realizado un colgajo de desplazamiento para obtener un cierre de

primera intención, el alveolo se rellenará de sangre, formando un coágulo de fibrina. En el supuesto de haberlo rellenado con algún material osteoconductor, por ejemplo hidroxiapatita reabsorbible, hueso liofilizado o hueso autólogo, el coágulo englobará estos materiales.

Al agregarse las plaquetas durante la formación del coágulo, cambian de forma, se unen entre ellas por medio de los receptores de superficie de la membrana y liberan el contenido proteico de los gránulos α; entre otras muchas proteínas están los factores de crecimiento. Algunas de estas proteínas tienen propiedades quimiotácticas atrayendo células al lugar de la herida.

Algunos de estos factores más comunes son:

- PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas)
- TGF-β1 (factor de crecimiento transformado - β1)
- VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)
- IGF-I (factor de crecimiento insulínico).[14]

El coágulo de fibrina se encontrará en una situación de hipoxia respecto al lecho receptor bien oxigenado. El pH será ácido (4-6) respecto al lecho receptor pH-7. Por lo tanto, desde los primeros momentos todos estos estímulos van a provocar el comienzo de la revascularización del coágulo, la migración de célula pluripotenciales, de células osteocomponentes, la mitogénesis de las células osteoprogenitoras y de la mitogénesis de los fibroblastos (FIG. 19).[14]

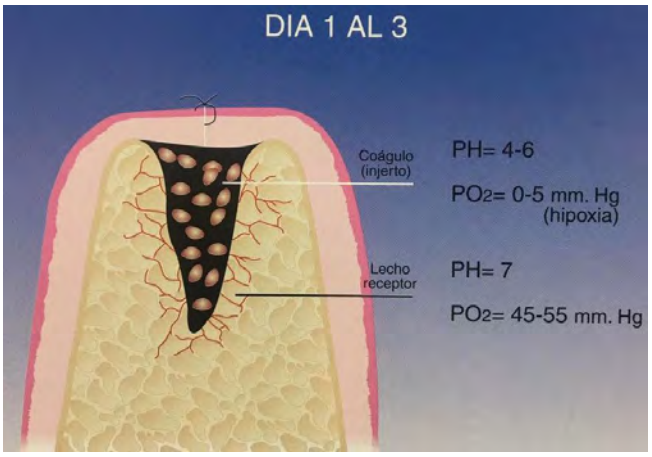


FIG. 19 Células y materiales del injerto, se engloban en el coagulo de fibrina.[14]

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.

La hipoxia en se encuentra el coágulo de fibrina en contraposición con el lecho receptor bien oxigenado crea un gradiente de oxígeno que atrae a los macrófagos (monocitos) que continúan liberando factores de crecimiento (PDGF, TGF-β1, IGF-I, bFGF).

Durante este tiempo continúa de forma muy activa la revascularización del coágulo de fibrina formándose capilares y arteriolas desde el lecho receptor, que tiende a invadir todo el coágulo de fibrina. Durante este proceso continúa la diferencia del pH del coágulo de fibrina (acidosis) respecto al lecho receptor. El tejido conectivo comienza una rápida reparación.[14]

La mitogénesis del tejido conectivo es estimulada por el FGF y es más rápida que la mitogénesis de las células osteocompetentes. Se inicia una carrera para conseguir rellenar espacios. Si las condiciones son óptimas el defecto

se rellenará de células ostecompetentes y obtendremos “regeneración”. Si por el contrario el defecto es muy grande y no se han creado las condiciones idóneas, parte del defecto se rellenará de tejido conectivo y parte del tejido óseo. Por lo tanto, no habremos conseguido la “regeneración total” sino una reparación parcial de tejido cicatrizal (FIG. 20).[14]

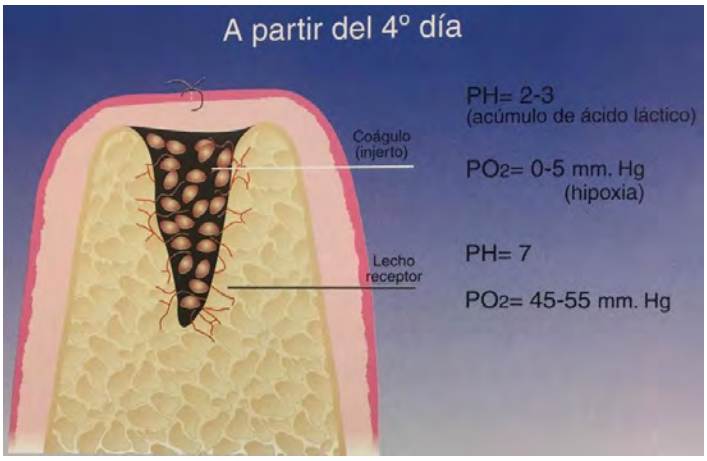


FIG. 20 Migración y proliferación de las células osteocompetentes (osteoblastos, células madre).

A partir del día 10 y hasta el final de la segunda semana podremos decir que el proceso de revascularización se ha completado formándose anastomosis (arteriola-capilar).

Se ha completado el entramado trabecular de colágeno. El coágulo de fibrina (o el injerto que lo contenía) está bien oxigenado equilibrándose el gradiente de oxígeno y frenándose la actividad de los macrófagos. También el pH se ha equilibrado. Se frena la angiogénesis. Los osteoblastos han proliferado desde el lecho receptor comenzando la migración por el nuevo entramado de colágeno. Comienza la formación de matriz extracelular. Los fibroblastos han proliferado sobre la matriz de colágeno para soportar el crecimiento

de los capilares. El tejido conectivo de la herida ha epitelizado por completo (FIG. 21).[14]

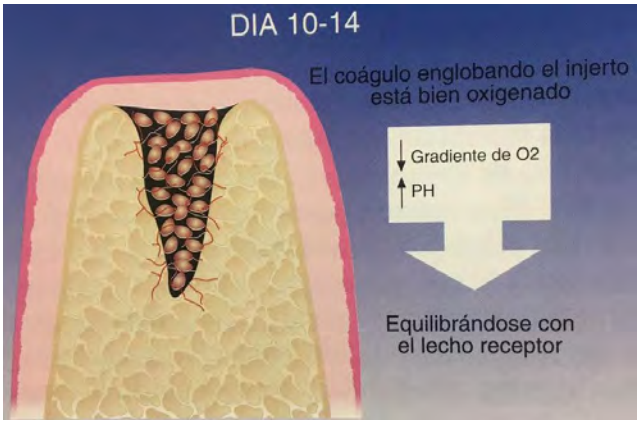


FIG. 21 Se ha completado la revascularización formando anastomosis. La herida ha epitelizado.

Entre la tercera y cuarta semana finaliza la formación de hueso tipo I (inmaduro). El hueso neoformado se consolida, habiendo aumentado en gran medida el número de osteoblastos. La fase de osteoconducción finaliza y podemos dar por finalizada la formación de hueso inmaduro Tipo I. Los osteoblastos se han trasladado desde el lecho receptor a través de todo el entramando y comienza la fase de sustitución progresiva hacia hueso maduro Tipo II (FIG. 22).[14]

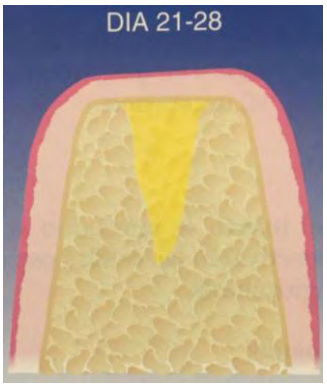


FIG. 22 Fase I. Finalizada.

A partir de la cuarta semana se ha iniciado y se completará la fase de sustitución progresiva. Los monocitos se agregan al injerto, transformándose en osteoclastos.

Histológicamente tendremos todavía un hueso desorganizado con una distribución aleatoria de las trabéculas que se irán ordenando a lo largo de este segundo y tercer mes, hasta completar una estructura de hueso maduro. En este hueso hay menos células y más matriz extracelular, menos osteoblastos y más osteocitos.

El tiempo necesario para que un defecto esté totalmente “regenerado” dependerá de muchos factores como la edad, el tamaño del defecto, el lecho donante y la técnica quirúrgica empleada (FIG. 23).[14]

FIG. 23 Monocitos transformándose en osteoclastos.

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

- Infección: Si el lecho o el injerto se infectan o si se produce un secuestro, se inactivarán las células osteocompetentes y se inhibe la angiogénesis.
- Pérdida del coágulo:

- Por aspiración del propio paciente, succionando la zona del defecto
- Por aplastamiento, no permitiendo la revascularización en todo el espacio que pretendíamos
- Por una epitelización deficiente. Esto puede ser debido a varias causas como una dehiscencia de las suturas o que la lengua no permita la correcta cicatrización. También hay que tener en cuenta que en los fumadores encontramos una peor epitelización.[14]

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

- La salubridad del lecho, para lo que necesitaremos, para lo que necesitaremos:
  - Cobertura antibiótica
  - Legrado meticuloso del tejido infectado del lecho receptor
  - Controlar el hábitat. Control de la flora bacteriana y de los hábitos como el tabaco.[14]
- Proporcionar una vascularización óptima del lecho receptor. Por lo tanto haremos lo necesario para obtener un lecho sangrante, como por ejemplo:
  - Raspado de la cortical receptora del injerto
  - Perforaciones en la lámina cribiforme.[14]

4.2 Preparación de áreas futuras. Zonas post-extracción.

Una de las aplicaciones de las que cualquier dentista general puede comenzar a beneficiarse es la extracción simple. La regeneración ósea será más rápida y completa. Dentro del alvéolo pondremos un coágulo de

P.R.G.F y para contener este coágulo a modo de tapón, con el fin de evitar la realización de un colgajo de desplazamiento, podremos poner un tapón de fibrina. La obtención de fibrina se realizará, provocando la retracción del coágulo de P.R.G.F, o si no tenemos suficiente plasma la podemos obtener de una fracción menos concentrada (P.P.G.F.). La retracción del coágulo se va a producir a 37° en 10-15 minutos y si no, físicamente, con unas pinzas, podemos comprimir el coágulo y provocar su retracción (FIG. 24).[14]

A. Legrado de la zona. B. Relleno del defecto con PRGF. Con tapon de Fibrina. C.Tapon de fibrina

D. Mejor epitelizacion y regeneración ósea.

FIG. 24 (A-D) Preparación de futuras zonas post-extracción.

Los beneficios los vamos a percibir rápidamente, la extracción va a epitelizar más rápido, vamos a obtener regeneración ósea de forma más completa en

menor tiempo, las posibilidades de infección o de una alveolitis seca van a desaparecer. Esta técnica está especialmente recomendada en fumadores o diabéticos que son pacientes que epitelizan peor y mucho más propensos a padecer alveolitis. Siempre que tengamos sospecha u observemos supuración o veamos lesiones periapicales en la radiografía, daremos una cobertura antibiótica. Los pacientes nos suelen indicar en el post-operatorio ha sido muy bueno.[14]

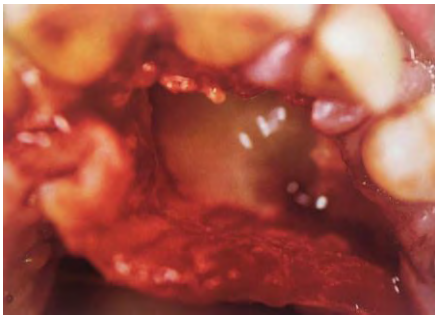
4.2.1 Extracción de dientes incluidos

Se ha incrementado el interés de colocar factores de crecimiento especializados en la regeneración ósea en áreas de alvéolos post extracción con el afán de regenerar las estructuras óseas.[22]

Estudios clínicos han evidenciado una mejora en la curación alveolar cuando se usa PRP, tanto a nivel de la regeneración ósea subyacente como del recubrimiento de partes blandas.[20]

Como el presente caso clínico de un canino incluido superior, una vez realizada su extracción se rellena la cavidad con RPGF con cierre de colgajo sin presión con un seguimiento al mes con excelentes resultados (FIG. 25).[14]

A.Radiografia de la px.



B. terminada la extracción se rellena la cavidad con PRGF.

C. Cierre del colgajo.

D. Resultado al mes.

FIG. 25 (A-D) Caso clínico. Mujer de 42 años con un canino superior izquierdo incluido.

4.2.2 Extracción de terceros molares.

El manejo óptimo de los terceros molares mandibulares impactados continúa desafiando a los clínicos. Se han esbozado numerosas indicaciones para la extracción quirúrgica de terceros molares, una de las cuales es la prevención y / o mejora de defectos periodontales en segundos molares adyacentes. Un tercer molar parcialmente impactado (FIG. 26) expuesto al ambiente oral es más susceptible a la infección periodontal, y por tanto a una mayor pérdida de inserción periodontal.[23]

FIG. 26 Tercer molar impactado.

Las secuelas postoperatorias inmediatas después de la cirugía del tercer molar incluyen dolor, hinchazón y trismo y secuelas retrasadas se ven sobre todo en la superficie distal del segundo molar debido a la pérdida de hueso distal, cuyas concentraciones incluyen sensibilidad prolongada debido a la exposición de raíz o aumento de la profundidad de sondeo. Placas autólogas tales como plasma rico en plaquetas (PRP) y fibrina rica en plaquetas (PRF) se usan ampliamente para cicatrización de este tipo de heridas.[23] (FIG. 27)

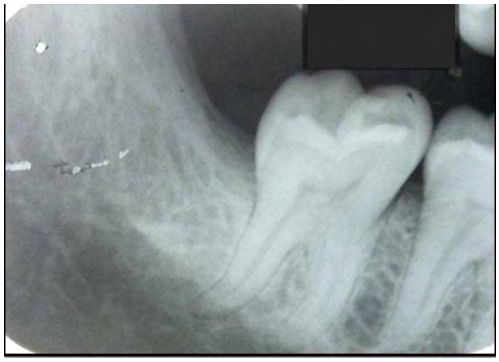
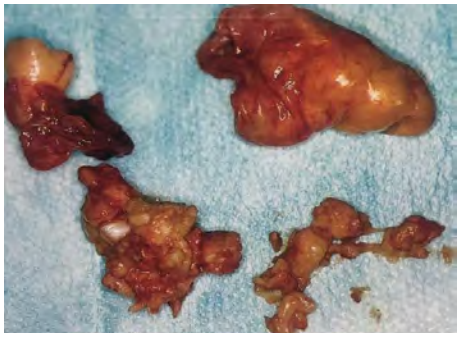


FIG. 27 Extracción del tercer molar inferior. Regeneración ósea.[23]

4.3 Rellenos óseos posquistectomia

El tratamiento de los defectos óseos por quistes periapicales es otra de las indicaciones del PRGF (FIG 28). Mezclado con un biomaterial o con hueso autólogo, en el caso de que la ventana sea muy grande y haya riesgo de colapso. Si la ventana es pequeña solo se puede poner PRGF.[14]

A. Radiografía el paciente.



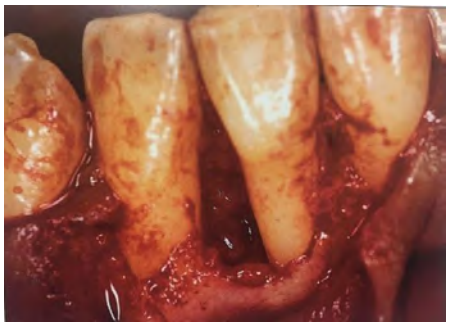
B. extracción del quiste.

FIG. 28 (A-C) Caso clínico. Paciente masculino, extracción de un Queratoquiste.

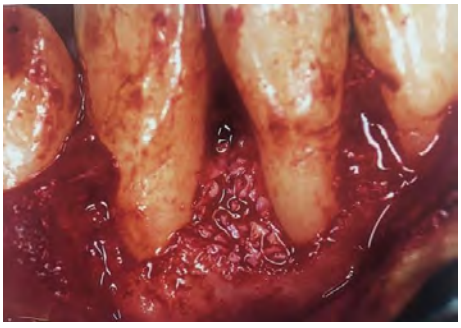
4.4 Defectos periodontales

Okuda y Kawase et al. Demuestran un incremento en la síntesis del ADN durante el proceso de regeneración periodontal en los pacientes tratados con PRP, evaluando la actividad mitógena mediante la incorporación de 5-bromodeoxiuridina, observando un contaje celular significativamente superior en el periodonto de los pacientes tratados con PRP respecto al grupo control.[23]

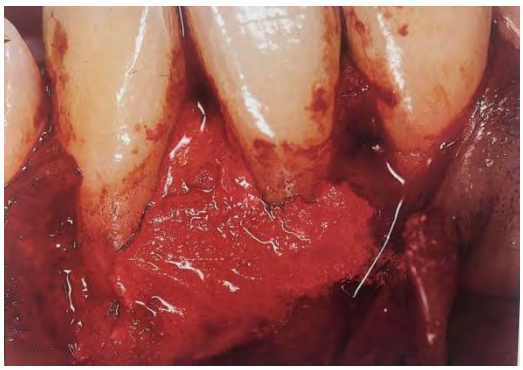
Los defectos periodontales tienen características histológicas diferentes. Por un lado la raíz no es osteoconductiva y hay que regenerar no solo tejido óseo si no también el ligamento periodontal (FIG. 29).[14]



A. Defecto periodontal entre incisivos inferiores. Colgajo.



B. Defecto relleno con Bio-Oss y PRGF.



C. Se colocó Bone Mousse Tipo I. D. Rx. a los 9 meses.

FIG. 29 (A-D) Caso clínico. Paciente masculino, con gran defecto periodontal.

Una de las secuelas más comunes de la extracción del tercer molar retenido puede provocar algunas secuelas posquirúrgicas es la formación de una bolsa periodontal y la pérdida de inserción del segundo molar.

El riesgo de desarrollar defectos periodontales en la porción distal de los segundos molares mandibulares después de la extracción de terceros molares aumenta si se presentan factores tales como edad avanzada, inclinación del tercer molar, el tamaño de la superficie de contacto y presencia de placa dentobacteriana en la porción distal del segundo molar.[2]

En estos casos se puede colocar factores de crecimiento derivado de plaquetas para evitar el defecto periodontal del segundo molar.

4.4.1 Periodontitis localizada

Los factores de crecimiento son los encargados de ordenar la regeneración y reparación de los tejidos. Estudios recientes sobre el PRP, han demostrado su eficacia, cuando es combinado con materiales sustitutos de hueso.

Las enfermedades periodontales son infecciones endógenas mixtas causadas por microorganismos que colonizan y producen la destrucción progresiva de los componentes del periodonto, provocando la formación de bolsas, recesiones o ambas. El plasma rico en plaquetas ha emergido como una alternativa en la terapia periodontal.

En este caso clínico se utilizó en los sitios de mayor pérdida ósea varias capas de PRP coagulado (a manera de membrana). Permitiendo que los factores de crecimiento se filtren fuera del coágulo y penetren en el injerto (FIG. 30 y 31).[2]

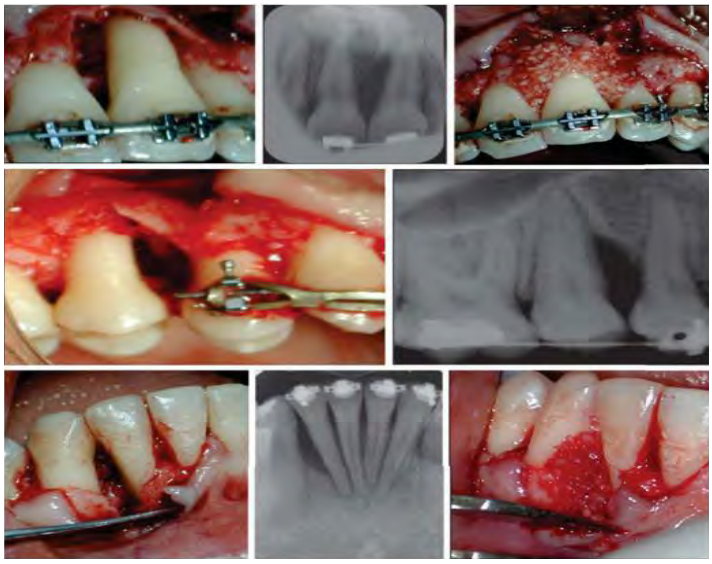


FIG. 30 Caso clínico. Se trató la Periodontitis con PRGF.

Fig. 31 Radiografia 1 año despues.

4.5 Regeneración del ligamento periodontal

En el campo de la periodoncia, el uso del PRP se ha descrito como adyuvante de la terapia regenerativa. Algunos autores encontraron que se daba un aumento significativamente mayor del ligamento periodontal, cuando los sitios lesionados eran tratados con PRP.[12]

Otros estudios de Kawase y Okuda et al. Observan las propiedades potenciadoras de la regeneración de los fibroblastos gingivales y de las células del ligamento periodontal, así como de su capacidad reguladora de la síntesis de colágeno en la matriz extracelular.[20]

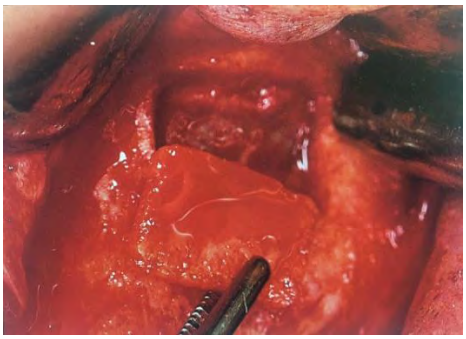
4.6 Elevación del seno

La elevación de piso de seno maxilar es un procedimiento quirúrgico predecible que se realiza con la finalidad de aumentar verticalmente la cantidad de hueso en la región posterior del maxilar para poder realizar una rehabilitación protésica.[24]

Se han realizado estudios para evaluar la hipótesis de que el PRP potenciaría la nueva formación ósea y la remodelación ósea después del injerto del seno maxilar (FIG. 32), si se agrega a una mezcla de biomaterial y del hueso autógeno.[14]

A. Rx. inicial del paciente.

B. Ventana ósea.



C. Se levantó la ventana ósea.

D. Relleno el seno con Bio-Oss y PRGF.

E. Radiografía a los tres años

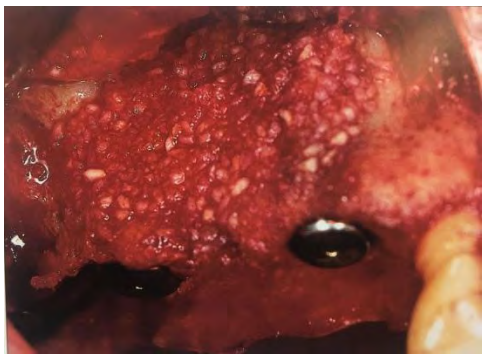
FIG. 32 (A-E) Caso clínico. Elevación del seno maxilar.

4.7 Expansión de cresta maxilar

La expansión de la cresta con osteotomos o la disyunción de cresta con cinceles y osteotomos son técnicas satisfactorias. Hoy en día la utilización de osteotomos en el maxilar superior se he convertido en una técnica rutinaria. Y poco a poco junto con la utilización de plasma para compactar los injertos se convertirá en una técnica de todo cirujano implantologo.

En la expansión de una cresta atrófica al utilizar el injerto con hueso antólogo compactado con PRGF favorece la cicatrización y la regeneración ósea (FIG. 33).[14]

A. Perforaciones para favorecer vascularizacion del injerto



B. Se cubrio el defecto con hueso autologo compactado con PRGF.

C. 5 meses después se observa una expansión y sobre corrección de 4 o 5 mm.

FIG.33 (A-C) Caso clínico. Paciente femenina 49 años con cresta fuertement e reabsorbida, para colocación de implantes.

4.8 Cierre de fístulas nasopalatinas

Las fístulas palatinas representan un desafío importante en el tratamiento del paladar hendido. En la literatura se describe que la recurrencia de fístulas palatinas primarias es de hasta el 76% y las recurrentes es de aproximadamente el 100%.

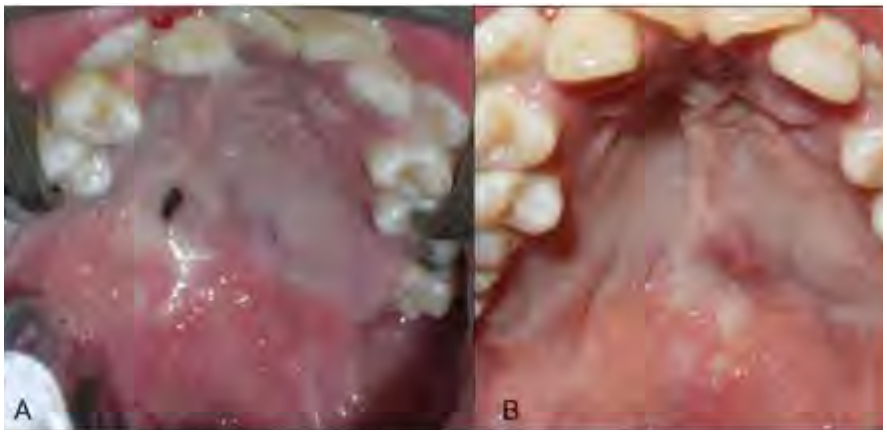
El cierre de fístulas palatinas se ha hecho tradicionalmente con el uso de colgajos mucoperiósticos locales, sin embargo, la recurrencia de la misma se presenta en uno de cada tres a 4 pacientes. Por lo que el uso de PRGF mezclado con injerto óseo autólogo parece ser una alternativa eficaz, segura y de bajo costo para el cierre de fístulas palatinas, sin embargo su estudio debe ser ampliado.

En este caso clínico se colocó injerto óseo autólogo mezclado con PRGF. (FIG. 34). Con un seguimiento de 6-24 meses, se demostró el cierre completo de las fístulas.[25]

A. Fisura nasopalatina.

B. Gel de plasma rico en factores de crecimiento.

C. Hueso mezclado con PRGF en el defecto óseo.



D. Foto quirúrgica antes de la cirugía y 4 meses después de la cirugía.

FIG. 34 (A-D) Caso clínico. Paciente con fístula nasopalatina tratado con PRGF.

Los resultados del estudio fueron satisfactorios, ya que se logró disminuir el porcentaje de recurrencia comparado con otros descritos en la literatura.[25]

4.9 Regeneración alrededor de Implantes dentales

En el campo de la Implantología, se reporta el uso del PRP en la preparación del hueso maxilar para colocación de implantes; así se describe que en los alvéolos a los cuales se les coloca PRP muestran una mayor anchura ósea bucolingual/palatina, acompañado de mayor densidad ósea y una cobertura tisular más rápida, en comparación con pacientes en los cuales no se usó este compuesto[12]

Anitua et al publican un gran número de estudios, la mayoría de ellos en el campo de la Implantología dental, en los que demuestra mejores resultados de regeneración ósea, osteointegración y ganancia de partes blandas cuando se usa el preparado de PRP de manera aislada y/o combinado con otras sustancias como los sustitutos óseos.[20]

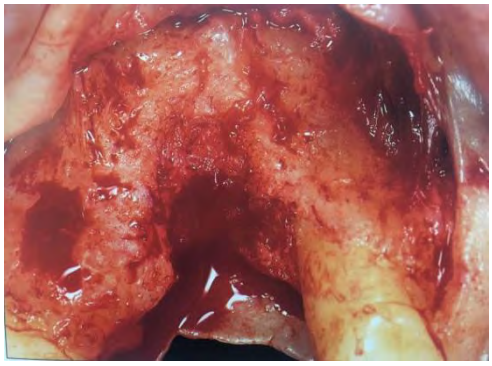
Estabilizar los injertos, estimular la quimiotaxis, diferenciación y proliferación de las células osteogenicas, es el gran reto de la implantología por lo que se comenzó a usar el PRGF.

Al utilizar membranas la cantidad de hueso regenerado ha sido mejor y sin complicaciones, sobre todo el riesgo de exposición de las membranas, sobre todo si son reabsorbibles, utilizando P.R.G.F es mucho menor.

4.10 Injerto en bloque

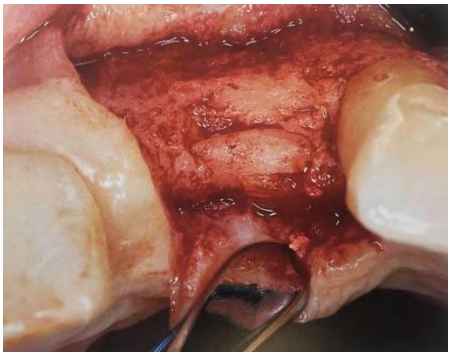
Los injertos en bloque ya sea en defectos grandes o pequeños se deben realizar con hueso y la utilización de P.R.G.F (FIG. 35), en estos injertos está indicada para un mejor remodelado del hueso.[14]

A. Traumatismo central sup. izquierdo.

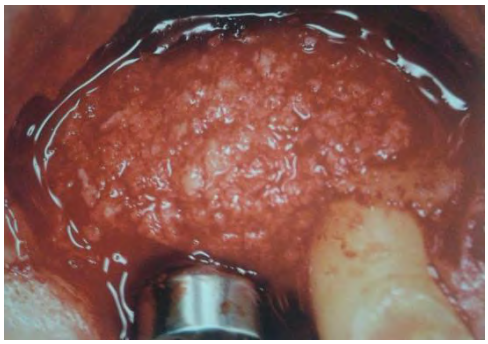


B. Extracción del central.

C. Colocación y adaptación de los bloques con hueso particulado y PRGF.



D. 5 mese déspues se obtiene 7 mm de regeneración ósea.



E. Colocación de implante con hueso autólogo y PRGF.

F. Resultado a los siete meses del tratamiento.

FIG. 35 (A-F) Caso clínico. Paciente femenina de 46 años. Traumatismo mal tratado en incisivo central superior.

CONCLUSIÓN

El plasma rico en plaquetas (PRP) se ha utilizado clínicamente para diversas aplicaciones, incluyendo la cirugía oral y maxilofacial, ya que contiene varios factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante, factor de crecimiento endotelial, factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento de fibroblastos, y factor de crecimiento epidérmico.

Los factores de crecimiento que se liberan de PRP promover la síntesis de la angiogénesis, facilitan la remodelación, la epitelización, y puede aliviar el dolor de los sitios donantes

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

Con esta estrategia se ha conseguido que una extracción dentaria cicatrice en menos de la mitad de tiempo y de forma más indolora, disminuyendo notablemente los riesgos de infección en pacientes diabéticos y fumadores. La molestia del paciente es mínima ya que las muestras sanguíneas van de 5 cc a 40 cc reportados en técnicas de P.R.P dependiendo de la lesión.

La preparación del Plasma Rico en Factores de Crecimiento en tiempo es muy corto, ya que puede ser obtenido en tan sólo 15 min. Puede ser aplicado sólo o con material de injerto (hidroxiapatita, hueso autólogo, etc.).

Como ya mencionamos el Plasma Rico en Factores de Crecimiento (P.R.G.F.), es empleado en Cirugía bucal para acortar el tiempo de curación de la herida ocasionada en el momento de extracciones dentales, en el tratamiento de; defectos óseos periapicales, defectos periodontales, injertos en bloque, elevación del seno, expansión de cresta, en fístulas nasopalatinas, en la regeneración alrededor de implantes entre más procedimientos ya mencionados.

Aunque los especialistas consideran que la técnica puede llegar a emplearse en numerosos campos. Ya se ha conseguido estimular la osteogénesis después de la extirpación de quistes gracias al empleo del plasma rico en factores de crecimiento. Además, puede resultar de gran ayuda en la fijación de implantes de cadera y rodilla, al crear una interface proteica entre el hueso y la prótesis. Otras posibles aplicaciones de la técnica serán la consolidación de fracturas y la cicatrización de quemaduras.

Existen numerosos resultados exitosos con el uso de ésta técnica, pero aún se sigue evaluando su eficacia por muchos otros investigadores, desarrollando numerosos procedimientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TAYAPONGSAK P, O´BRIEN DA, MONTEIRO CB, ARCEO-DIAZ LL. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate. Cancellous bone and marrow. J Oral Maxillofac Surg 1994; 52; 161-6.
2. YÁÑEZ OCAMPO BR., MARÍN GONZÁLEZ MG. Tratamiento de periodontitis agresiva localizada con plasma rico en plaquetas y aloinjerto óseo. Un caso clínico. Revista Odontológica Mexicana Vol. 19, Núm. 2 Abril-Junio 2015. Pp 106-114.
3. MARTIN VILLA L. MARTIN VILLA JM. Técnicas de injerto del seno maxilar y su aplicación en implantología. Ed. Masson. 2006 Barcelona España. Pp. 90-111
4. MARX RE, CARLSON ER, EICHSTAEDT RM, SCHIMMELE SR, STRAUSSJE, GEORGEFF KR. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, OralRadio, Endod 1998; 85: 638-46.
5. SOFFER E, PIERRE J, ANAGNOSTOU F. Fibrin sealants and platelet preparations in bone an peridontal healing. Oral Surgery Oral. Medicine Oral Pathology oral Radiology 2003; 95: 521-528.
6. HERRRERA F, SAPIA M, SCADDING G. Regeneración ósea. Plasma rico en plaquetas. Escuela superior de implantología-Bs.As. Argentina. www.esiargentina.com.ar/trab_plasma.htm
7. ANITUA EMP DDS. The use of plasma rich growth factors (PRGF) in oral surgery. Pract Proced Aesthet Dent 2001; 13: 487-493.
8. ANITUA E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Journal of Oral and maxillofacial Implants 1999; 14: 529-535.

9. GONZÁLEZ M. Aplicación del plasma rico en plaquetas (PRP) y sus derivados en implantología dental y cirugía plástica. Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. Invest Clin 53(4): 408 - 418, 2012
10. M. PEÑARROCHA D. Factores de crecimiento y proteínas que influyen en el crecimiento óseo: aplicaciones en implantología oral. Periodoncia, vol. 11, núm. 3, julio-septiembre 2001. Pp. 205-213
11. NEWMAN, TAKEI, KLOKKEVOLD, CARRANZA. Periodontología Clínica. Décima edición. Ed. Mc Graw Hill 2010. Pp. 1159-1160
12. ARRUGA ARTAL, ALBERTO, GOMEZ CASAL, FRANCISCO, MORENO CHULILLA, JOSÉ ANTONIO, MARIN MELERO, SONIA, CATIVIELA OTAL, ENCARNACIÓN. Evaluación de la adherencia de células hematológicas periféricas a implantes dentales de titanio sistema Intri. Estudio in vitro. http://www.aiip-online.com/articuloTxt.html
13. CASTRO CONTRERAS CHRISTIAN. Obtención del plasma rico en plaquetas 22 jul. 2015 https://www.youtube.com/watch?v=9NNrkvsomTA
14. ANITUA ALDECOA E. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento (P.R.G.F). Puesta al día publicaciones, S.L. Victoria-Spain 2000. Pp. 17- 275
15. KIERSZENBAUM ABRAHAM L. Histología y Biología Celular. Introducción a la anatomía patológica. Cuarta edición. Elsevier España, S.L 2016. Pp. 181-193.
16. FRAGUA BLANCA R. MARTÍNEZ NOVA A. Infiltraciones con plasma rico en plaquetas en la fascitis plantar, una revisión de la literatura. Rev Esp Podol. 2016;27(1):27---32.

17. ROBBINS Y COTRAN. Patología estructural y funcional. Octava edición. Ed. Elsevier España. 2010. Pp 87-90
18. RECH ORTEGA C., VALENCIA. XVIII Promoción Máster en Implantología y Rehabilitación oral. http://www.esorib.com/trabajos_mes/FIBROINTEGRACI%C3%93N.pdf
19. ROBBINS Y COTRAN. Patología estructural y funcional. Novena edición. Ed. Elsevier España. 2015. Pp 18-20
20. FLORES RODRÍGUEZ J., PALOMAR GALLEGO MA., TORRES GRACIA J. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial 2012 SECOM. Published by Elsevier España. 34(1):8-17
21. SHWARTS. Principios de Cirugía. 7ª edición. Editorial McGraw-Hill. 2000. Pp. 289-299
22. SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ C. Eficacia del uso del plasma rico en factores de crecimiento en defectos periodontales distales de segundos molares inferiores, posterior a la extracción de un tercer molar mandibular. Revista Española de Cirugía Oral Maxilofacial. 2 0 1 6
23. KUMAR N, PRASAD K, LALITHA- RM, RANGANATH K, DEXITH J, CHAUHAN A, “Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet rich fibrin: a randomized controlled clinical study”, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (2015). 2014.11.013.
24. HERNÁNDEZ TEJEDA N. Elevación de seno maxilar y colocación simultánea de implantes utilizando plasma rico en factores de crecimiento (PRFC), hidroxiapatita y aloinjerto. Reporte de un caso de siete años. Revista Odontológica Mexicana. Vol. 17, Núm. 3 Julio-Septiembre 2013. Pp 175-180.

25. GONZÁLEZ SÁNCHEZ JG., JIMÉNEZ BARRAGÁN K. Cierre de fístulas nasopalatinas recurrentes con plasma rico en factores de crecimiento en pacientes con paladar hendido. Acta Otorrinolaringol Esp. 2011;62(6):448---453.
26. FERNANDEZ LOPEZ RG., LÓPEZ BUENDÍA MC., RUÍZ GONZÁLEZ E. Plasma rico en factores de crecimiento en cirugía bucal. Presentación de un caso clínico. Revista odontológica mexicana Vol.9. Núm. 3 Septiembre 2005. Pp. 141-146.
27. FERNÁNDEZ-LÓPEZ ROCIO GLORIA; ZARZA CADENA GUILLERMO; HERMOSILLO MORALES OSCAR; BARRAGÁN FILIGRANA VALERIA. “Plasma, aplicaciones clínicas en factores de crecimiento”. En Visión Dental, un Nuevo enfoque para el profesional. Volumen 3 Número 16. 2006.
28. HERRERA F., SAPIA M., SCADDING G. Tras una lesión, incluidas la extracción de un diente o la inserción de un implante, el hueso puede reconstruirse por remodelación y cicatrización. http://www.odontologiaonline.com/publicaciones/implantesdentales/102-regeneracion-osea-plasma-rico-en-plaquetas.html
29. MEZA G, CASTILLO L, DÁVILA D, CARRERO A, GONZÁLEZ A. Estudio comparativo ultraestructural del plasma rico en plaquetas obtenido mediante centrifugación individual y doble centrifugación. Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes. Rev Venez Invest Odont IADR 2013.