



**Fundación
Juan José Carraro**

"Investigar y concientizar, respecto a la salud de los tejidos periodontales"

Martes, 29 de Julio de 2014

Consultas y comentarios

Regístrate

Home



INSTITUCIONAL

Dr. Juan José Carraro
Objetivos
Comisión Científica

EVENTOS

Congresos
Conferencias
Cursos

PUBLICACIONES

Revista
Instrucciones Autores

ENTREVISTAS

INSTITUCIONES
ODONTOLÓGICAS

SOC. CIENTÍFICAS
DE PERIODONCIA

UNIVERSIDADES DE
LATINOAMERICA

REVISTAS
INTERNACIONALES

Me gusta { 16 }



PUBLICACIONES

REVISTA

Año 7 N°16 Octubre 2002

“FACTORES DE SEÑALIZACIÓN” PILARES FUNDAMENTALES EN REGENERACIÓN ÓSEA.

Dr. Luis Alejandro Bueno Rossy

Odontólogo - Docente de la Cátedra de Periodoncia de la Facultad de Odontología- Montevideo – Uruguay

Palabras clave: Regeneración, Factores de crecimiento, Plasma rico en plaquetas, Proteínas morfogenéticas óseas.

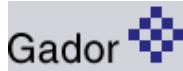
RESUMEN

El objetivo de este artículo es que el lector se familiarice con la biología ósea y con los aportes que ha realizado la ciencia en cuanto a regeneración ósea a partir de componentes orgánicos del propio paciente como son los factores de señalización. Hoy día a partir de biología molecular y bioingeniería se obtienen factores de crecimiento a través de recombinaciones del DNA con el fin de generar órdenes de inducción en mecanismos biológicos óseos. La terapéutica con factores de crecimiento es una técnica específica para casos específicos.

1. INTRODUCCIÓN
2. FACTORES SOLUBLES DE SEÑALIZACIÓN
3. PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSEAS (BMPs)
4. FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS (PDGF)
5. FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL (VEGF)
6. FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMADO (TGF alfa y beta)
7. FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO (IGF I Y IGF II)
8. FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO ÁCIDO Y BÁSICO (FGFa - FGFb)
9. FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGF)
10. PLASMA ENRIQUECIDO EN PLAQUETAS (PRGF)
11. ACTIVACIÓN Y AGREGACIÓN PLAQUETARIA
12. APLICACIONES CLÍNICAS
13. CONCLUSIONES
14. BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

El hueso a pesar de su rigidez no es un tejido permanente e inmutable, es un tejido dinámico que mantiene su estructura gracias a un equilibrio entre actividades opuestas, reguladas por la actividad de citoquinas (1). Es capaz de sufrir una lesión (2). Su crecimiento, adaptación y reconstrucción dependen de una serie de factores como el código genético, la función para la que es requerido y las condiciones ambientales en la que se realiza esta función (3). Se encuentra en un proceso de continua renovación a partir de células madres osteoprogenitoras (3), células que sufren diferenciación, papel en el cual las proteínas morfogenéticas (BMPs) y los factores de crecimiento (GFs) son fundamentales. Conhein en 1867 sugirió la presencia de células pluripotenciales de origen mesenquimático (médula ósea), pilares fundamentales en el proceso de regeneración (4). Es en la década de los ochenta que se estableció que se diferencia in vitro en osteoblastos, condrocitos y adipocitos (5). Hoy día se está en vías de lograr lo que se llama terapia celular que se basa en el crecimiento in vitro de células pluripotenciales y su posterior implante, por lo cual debemos tener muy claro que factores intervienen en su diferenciación y hacia que líneas celulares lo pueden hacer (6). Frente a un daño del hueso por trauma, células locales restauran forma y función ósea mediante la recapitulación de acontecimientos embriológicos (5). Las células locales son determinados osteoprogenitores y también los pericitos que llegan a la herida 3-5 días a través de terminaciones capilares en desarrollo (6). Estos pericitos se pueden convertir en osteoblastos por interacciones endógenas con BMPs. El fenotipo a adquirir por estas células es variado; condrocitos u osteoblastos, dependiendo de la presencia de señales en el entorno, del suministro



de energía, de factores de crecimiento específicos, capilaridad y estabilidad mecánica(7). Cumplen su función solo en vecindad de vasos sanguíneos (no más de 300 micras de un vaso)(5), la reducción de oxígeno cambia la expresión genética en dirección a tejido fibroso o fibrocartilaginoso (7). Se ha demostrado que los osteoprogenitores derivados de médula ósea sufren diferenciación osteoblástica en respuesta a BMPs y otros factores de crecimiento. Los activa de osteoblastos es de 1-10 semanas y luego desaparecen por apoptosis. Se anclan en la matriz por proteínas específicas y una vez sujetas en la matriz madura, las células no tienen oportunidad de secretar matriz ni de dividirse, ellas se denominan osteocitos(6), su metabolismo es crucial para la vida del hueso y la homeostasia(5). Osteoblastos, osteocitos, y osteoclastos juegan un papel importante en la regulación del calcio y en la homeostasis ósea, procesos fundamentales de remodelación del hueso(83). Los moduladores para el desarrollo de los osteoclastos parecen ser Interleucinas 1,3,6,11 y Factor de Crecimiento transformando alfa (6). Las células que forman el tejido son las que determinan las propiedades secretando más o menos número de macromoléculas que a su vez son los que determinan las propiedades del tejido. Las células organizan la matriz extracelular y recíprocamente una matriz extracelular ordenada influye en la orientación, organización, y comportamiento de las células que contiene(5). La matriz extracelular proporciona señales reguladoras e instrucciones ofreciendo una superficie de anclaje para factores solubles como BMPs y factores de crecimiento. La unión de estos factores a la matriz puede facilitar su liberación controlada en respuesta a demanda local. Los mecanismos homeostáticos que rigen el funcionamiento de las BMPs y factores de crecimiento, su almacenamiento, protección, cinética de liberación e inactivación implica a la matriz y a las células así como a sus receptores que son los que responden a dichas proteínas (5,6,8,9). Para lograr regeneración son fundamentales las células, la sustancia fundamental insoluble, las moléculas solubles, el entorno mecánico y vascular (6). Existen tres mecanismos relacionados con el éxito de la regeneración ósea y son la osteogénesis, la osteoinducción y la osteoconducción. La osteogénesis da lugar a la formación y desarrollo del hueso nuevo, el material osteogénico se deriva del tejido implicado en el crecimiento y reparación: hueso autólogo(10,11). Las células osteogénicas pueden promover el crecimiento óseo, incluso en otros tejidos. La osteoinducción es el proceso de estimulación de osteogénesis(2,11). Los materiales osteoinductivos se pueden utilizar para mejorar la regeneración ósea y el hueso puede crecer o extenderse por una zona donde normalmente no se encuentra. La osteoconducción proporciona la estructura o matriz física apropiada para deposición de hueso (2,3). La regeneración ósea es estimulada por la liberación de proteínas inductivas que facilitan la diferenciación celular. Los materiales osteoinductivos son el hueso autólogo que en la fase de reabsorción libera BMPs. El plasma rico en plaquetas (PRGF) libera factores de crecimiento que estimulan la quimiotaxis, la diferenciación y la proliferación celular. A menudo los tres mecanismos osteoformadores básicos participan en la regeneración ósea (11). El proceso de reparación ósea se produce a partir de células osteoprogenitoras del propio huésped. Existen similitudes entre los mecanismos de embriogénesis y de regeneración donde las células precursoras, los factores de crecimiento y BMPs juegan un papel importante (6). Para la regeneración es fundamental el potencial de división celular y solo se dará si existe daño óseo que es lo que estimula la liberación de sustancias osteoinductivas (2). Las etapas de remodelación del hueso implican la actividad de células osteogénicas precursoras, reabsorción, período de descanso y formación de nuevo hueso. Para que la neoformación ósea sea lograda debe haber una amplia red vascular y mecanismos de soporte e inmovilidad (12). La acción iniciada por factores de crecimiento plaquetarios será continuada a partir del tercer o cuarto día por factores de crecimiento liberados por macrófagos, los cuales son atraídos al foco por PDGF(139). La diferencia de gradiente de oxígeno entre coágulo y lecho receptor bien oxigenado atrae macrófagos ricos en PDGF, TGFbeta I, IGF-1 T y beta FGF, luego el coágulo es invadido por neovasos, durante este período células osteocompetentes. Desde el día 10 hasta final de la segunda semana ocurre la revascularización con anastomosis. Se completó el entramado trabecular de colágeno. Existe buena oxigenación equilibrándose el gradiente de oxígeno limitando así la actividad de macrófagos. El pH se ha equilibrado, se frena la angiogénesis, los osteoblastos migran por la trama colágena y comienza así la formación de matriz extracelular. La epitelialización se ha completado. A la tercera y cuarta semana se ha formado un hueso tipo 1 inmaduro. la fase de osteoconducción finaliza, comienza formación de hueso tipo II maduro. A la cuarta semana se inicia y completa la fase de sustitución progresiva, los monocitos se agregan transformándose en osteoclastos. Todavía el hueso es desorganizado, las trabéculas se van ordenando durante el segundo y tercer mes hasta completar hueso maduro. En este hueso existe menos células y más matriz extracelular, menos osteoclastos y más osteocitos. El tiempo necesario para que un defecto este totalmente regenerado depende de muchos factores como son la edad, tamaño del defecto, lecho donante, técnica quirúrgica empleada, entre otros. La respuesta positiva a la regeneración por parte del organismo puede alterarse en diferentes situaciones como son infección por inactivación de células osteocompetentes e inhibición de la angiogénesis, pérdida del coágulo por aspiración por parte del paciente, aplastamiento limitando la revascularización, epitelialización deficiente debido a inestabilidad de la sutura, fumar, respuesta inmune disminuida, etc.(5,6).



FACTORES SOLUBLES DE SEÑALIZACIÓN

Son las BMPs y los factores de crecimiento. Contribuyen en menor medida al volumen global de hueso, pero en gran medida a su función biológica. Se definen como un tipo de mediadores o modificadores de la respuesta biológica que regulan acontecimientos claves de la reparación de un tejido, estos acontecimientos son mitogénesis, proliferación, quimiotaxis, diferenciación celular y síntesis de matriz extracelular (26,27). Sus nombres reflejan su actividad u origen. La señalización de los factores de crecimiento esta dada por receptores de membrana (28). Se reconocen como multifuncionales ya que estimulan ciertas células e inhibe otras. Además de estos factores de crecimiento existe una superfamilia de proteínas también implicadas en la señalización celular de tejido óseo llamadas BMPs. Algunos de los factores de crecimiento que se encuentran en tejido óseo y en aquellos tejidos implicados en regeneración son: PDGF, VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial); TGFbeta (factor de crecimiento transformado beta); aFGF y bFGF (factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico); IGF I IGF II (factor de crecimiento insulínico I y II); EGF (factor de crecimiento epidérmico). Los GFs interactúan entre sí, se pueden hacer múltiples combinaciones y las posibilidades son ilimitadas. Sin embargo los experimentos in vitro e in vivo en animales son los que avalan la elección de GFs concretos, las dosis así como la elección del vehículo más idóneo para su liberación en el lugar de la reparación. Los ensayos típicos para evaluar la acción de GFs consiste en establecer ensayos de proliferación de densidad celular, se trata de medir la capacidad que tienen los GFs para estimular el crecimiento de diferentes líneas celulares. Gracias a la biología molecular podemos identificar ADN que codifica proteínas concretas, en nuestro caso BMP y GFs (con sus receptores), se sabe la localización exacta, en que cromosoma y en que segmento de éste se encuentran los genes que codifican PDGF, TGF beta, o sus receptores(6).



PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSEAS(BMPs)

animales en zonas carentes de hueso inducían la formación de nuevo hueso y cartilago (10,17,19,21). Fue en 1982 que Urist y colaboradores aislaron una de estas proteínas de matriz de hueso desmineralizado y la llamó proteína morfogenética ósea (bone morphogenetic protein) (14,15). Muchos factores de crecimiento se han añadido a la superfamilia de BMPs basándose en la homología de su secuencia de aminoácidos como es el caso de la familia de proteínas TGFbeta(1a5). El término BMPs describe la función de morfogénesis pero sabemos que tienen efecto en proliferación, apoptosis, y diferenciación celular. Extraer cantidades sustanciosas de BMP es difícil, Wozney y colaboradores en 1988 obtuvieron 40mg de BMP de 40 kg. de hueso bovino(15). Sin embargo aunque fuera posible aislar dicha proteína en grandes cantidades y de modo sencillo nos sería imposible rellenar un defecto óseo con dicha proteína ya que debido a su solubilidad se dispersa inmediatamente y como resultado obtendremos una escasa inducción ósea (16,17). Se identificaron 15 BMP. En base a estudios de secuencia de aminoácidos se observó que la BMP-2 a la BMP-9 pertenecen a la familia de las TGFbeta. Las BMP se pueden dividir en familias en fase a secuencia de aminoácidos: BMP-2 y BMP-4; BMP-3-osteogenina; BMP-5 a BMP-8-proteína osteogénica 1; BMP-7 a BMP-8 proteína osteogénica 2; BMP-8 proteína osteogénica 3; BMP 9. La superfamilia de TGFbeta se divide en TGFbeta 1 a TGFbeta 5 y 12 BMP excluyendo BMP1, GDF 1 a GDF10 (factores de diferenciación que son una subclase de BMP(14,15). BMP-2 induce la diferenciación de los osteoblastos capaces de producir proteínas de la matriz ósea (2,17). BMP-3 estimula preferentemente la formación de cartilago antes de la formación ósea (2). Las BMP 5, 6, 7 actúan sobre la BMP-2 potenciando la formación ósea in vivo (2,17). Sin embargo estas tres proteínas en forma individual poseen poca capacidad de inducir formación ósea (2). BMP-2 se considera de importancia en tratamientos de defectos óseos periimplantarios como estimulador de formación ósea(19), Nevins en un estudio realizado en cabas donde se realizó levantamiento sinusal colocando esponja de colágeno con BMP-2 obtuvo a los 3 meses mayor radiopacidad en el estudio tomográfico que frente al solo uso de esponja de colágeno. por otra parte el estudio histológico mostró formación de mayor cantidad de hueso (2). Iguales resultados encontró Boyne(10). Se ha observado que BMP-1 inicia la formación ósea en casos de levantamiento sinusal maxilar humano(20). Se ha visto que BMP2 induce la formación ósea en lugares ectópicos como músculo y piel en ratas(17,21). No existe respuesta inmune a estos preparados(10). La BMP2 estimula como vemos la osteogénesis y la cementogénesis(22), se ha visto que es uno de los factores de crecimiento más potentes que estimulan la diferenciación osteoblástica y formación ósea(23). La propiedad de inducción ósea de la matriz de hueso demineralizado parece ser específica para cada especie animal (2) donde la información genética es diferente. La BMP2 a concentraciones de 50 ng-ml estimula significativamente la actividad de la fosfatasa alcalina y hormona paratiroides(24). Los autores sugieren que en ciertos casos el uso de membranas con BMP puede ser una alternativa al uso de injertos óseos(25).



FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS (PDGF)

Llamado así por encontrarse primero en las plaquetas pero lo producen otras células como macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, fibroblastos y músculo liso(13,29). Es una proteína que se almacena en gránulos alfa de las plaquetas y se libera cuando las plaquetas se agregan y se inicia la cascada de la coagulación. Antoniades, H. En 1981 lo purificó partiendo de las plaquetas y lo aisló mediante electroforesis de poliacrilamida. Esta técnica separa las proteínas en función de su tamaño; identificó dos formas de PDGF que llamó PDGF-I y PDGF-II, ambos formados por dos cadenas de aminoácidos de peso molecular diferente. Unos años más tarde se definió su estructura. Se trata de una proteína cuyo peso molecular es 30 Kda, es un dímero formado por dos cadenas de aminoácidos A y B. Estas dos cadenas tienen similitud en 60% de su estructura. Cada cadena está codificada por un gen diferente, el gen que codifica A se encuentra en el cromosoma 7 y el que codifica la B en el cromosoma 22. La combinación de estas dos cadenas origina 3 formas de PDGF: AA, AB y BB (13). Las tres isoformas juegan un papel importante en el desarrollo embrional. El contenido de las diferentes formas de PDGF es diferente según el tipo celular (139). PDGF fue el primer factor de crecimiento con función quimiotáctica para monocitos y macrófagos(10). Para que las diferentes isoformas de PDGF ejerzan su acción deben interactuar con sus receptores específicos. El receptor alfa se une a dos cadenas A y B mientras que el beta se une solo a la cadena B. Ambos receptores inducen respuestas mitógenas, el receptor beta esta implicado en quiotaxis y el alfa no (6). Las células que tienen receptores solo beta responden a PDGF BB y las células que poseen los dos tipos de receptores responden a las tres isoformas. El PDGF-BB es el estimulador más potente de la mitogénesis seguido por PDGF-AA y PDGF-AB(26), actúan como factores de crecimiento de competencia (10). Los osteoblastos poseen gran cantidad de receptores de PDGF y responden a PDGF-AA y PDGF-BB, son capaces de producir PDGF-AA pero no PDGF-BB(26). Se ha observado que PDGF estimula la actividad mitógena y quimiotáctica de osteoblastos y células indiferenciadas del ligamento periodontal (10,30), también tiene fuertes efectos sobre la angiogénesis y actúa sobre otros factores de crecimiento (13). Las isoformas de PDGF son mitógenas para células del tejido conjuntivo, quimiotáctico para fibroblastos, células musculares lisas, neutrófilos y mononucleares (6). Estimula la degranulación de neutrófilos y monocitos, fagocitosis por neutrófilos, síntesis de colágeno, actividad y secreción de colagenasa. La PDGF AA se secreta por fibroblastos, células musculares lisas, osteoblastos, astrocitos. La forma BB se asocia con macrófagos. Las plaquetas producen A y B. Un 65% esta en forma AB, 23% BB, 12% AA. La presencia de receptores alfa y beta en la superficie de la membrana citoplasmática de diferentes células será la que determinará si los diferentes PDGF se asociarán o no con ellos (2). Los fibroblastos presentan ambos receptores. Estimula la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas. Induce la reparación y formación ósea, promueve la proliferación fibroblástica(6). Estudios de regeneración tisular usando membrana de PTFE-e más PDGF-BB en comparación al solo uso de membrana se vio que la primer opción da lugar a una regeneración de tejidos más rápida y efectiva que el solo uso de membrana (31). El uso combinado de PDGF con IGF-I es efectivo en cuanto a neoformación ósea en comparación a sitios tratados sin factores de crecimiento (10,32). Se ha visto con estudios radiográficos e histométricos que la densidad ósea es superior frente al uso de factores de crecimiento plaquetarios (33). Además del PDGF otro factor de crecimiento presente en las plaquetas y con similar estructura es el factor de crecimiento vascular.



FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL(VEGF)

Es una proteína homodimérica cuya secuencia de aminoácidos tienen una similitud del 24% con PDGF pero se une a diferentes receptores que el PDGF e induce diferentes efectos biológicos. Es un mitógeno potente y selectivo para células endoteliales. PDGF y VEGF tienen una estructura similar pero sus receptores son diferentes. Tiene una acción angiogénica y es mitogénico para fibroblastos, células vasculares, del músculo liso, células epiteliales y granulosa(6).



FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMADO (TGF alfa y beta)

Cuando se identificó se vio que promovía la transformación de fibroblastos en cultivos celulares, el TGF alteraba su fenotipo y los transformaba en células tumorales, Resultó de una mezcla de dos proteínas TGF alfa y TGF beta. Pertenecen a la superfamilia de proteínas que incluye TGF beta 1 hasta beta 5 y proteínas óseas morfogenéticas. El TGF alfa tiene su origen en las células epiteliales y estimula a dicho tejido (6). El TGF beta tiene su origen en hueso y plaquetas, sus efectos son proliferativos, antiproliferativos, diferenciadores, antiferenciadores dependiendo del tipo y madurez celular(2). TGFb tiene su principal fuente en las plaquetas y en tejido óseo. TGFb1 promueve la síntesis de matriz extracelular, induce la expresión de los receptores tipo b para PDGF(6). Estimula la síntesis de colágeno tipo 1, fibronectina, osteonectina, disminuye la síntesis de metaloproteinasas y del factor activador de plasminógeno. Inhibe a los osteoclastos pero promueve la reabsorción por un mecanismo que depende de las prostaglandinas (13). Tiene un efecto mitótico menor que PDGF en fibroblastos(34), y regula la respuesta mitótica de este último(34). La respuesta es dosis dependiente (2). Casi todas las células sintetizan TGF beta 1 y todas expresan receptores para TGF, es así que TGF afecta de alguna manera a todos los procesos fisiológicos. Modula la proliferación celular generalmente como supresor(2) y mejora la deposición de matriz extracelular aumentando la síntesis e inhibiendo la degradación. Estudios realizados de regeneración ósea utilizando IGF-I FGF beta y TGF beta en una esponja de colágeno como grupo experimental y utilizando la esponja de colágeno como grupo de control se observó que la esponja de colágeno sola dio lugar a regeneración ósea no así el grupo experimental, por lo cual los autores concluyen que combinar factores de crecimiento es delicado y complicado para lograr beneficios en regeneración ósea (35), por lo cual su estudio y análisis es fundamental.



FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO (IGF I Y IGF II)

Son una familia de proteínas séricas de cadena simple que muestran una secuencia homóloga en un 49% a la proinsulina (8). Son sintetizados por el hígado, músculo liso, páncreas (26), hueso y sangre (14). IGF-1 es el más abundante factor de crecimiento en matriz ósea, es quimiotáctico para las células endoteliales, actúa de forma sinérgica con PDGF, da lugar a proliferación y diferenciación de osteoblastos. Es producido por osteoblastos, estimula la formación de hueso induciendo proliferación celular, diferenciación y biosíntesis colágeno I (10,13,26,36). Actúa como factor de crecimiento de progresión estimulando la síntesis de ADN(10,14). Howell en 1997 utiliza por primera vez la combinación de PDGF BB con IGF-I en un caso de regeneración de tejidos periodontales con resultados favorables pero aún faltan estudios (37). Se ha visto que la combinación de PDGF con IGF-I estimula la regeneración ósea periimplantaria (37), otros estudios evaluaron sus efectos combinados con membrana de PTFE-e y grupos control solo con membrana y se vio mejores resultados en calidad y cantidad de hueso alrededor de implantes inmediatos en el grupo de factores de crecimiento más la membrana(29). El factor insulínico I junto al factor de crecimiento fibroblástico básico estimulan la diferenciación osteoblástica y formación de células precursoras en áreas de distracción osteogénica en mandíbulas (24).



FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO ÁCIDO Y BÁSICO (FGFa - FGFb)

Son proteínas de cadena simple que se unen a la heparina y ejercen efectos mitógenos y quimiotácticos sobre las células de origen mesodérmicas y neuroectodérmicas como ser células endoteliales, fibroblastos, osteoblastos, condrocitos, células musculares lisas, mioblastos esqueléticos (14,26). Son importantes en la regeneración tisular, estimulando las células endoteliales, fibroblastos, queratinocitos, condrocitos y mioblastos(6). Existen siete formas pero los más comunes son el FGF alfa y beta (26). Estimulan la formación de tejido óseo, la regeneración periodontal, la angiogénesis y al TGF beta(2,10,14,40). Actúan como factores de crecimiento de capacidad y necesitan la acción sinérgica de factores de crecimiento de progresión para estimular al máximo la síntesis de ADN y el crecimiento celular(38). Se almacenan en la matriz ósea por lo cual juegan un importante rol en la regulación de osteoblastos(26). Estudios realizados utilizando autoinjertos más FGF beta se ha visto que la cicatrización y el restablecimiento del contorno mandibular y la formación de márgenes corticales fue mejor que el grupo control que era solo autoinjertos(26). Otro estudio realizado en cerdos enanos utilizando injertos de hueso bovino subperiósticos con y sin FGF beta, se observó que hubo crecimiento óseo en ambos independiente del uso de FGF beta (39). El FGF básico induce migración celular. Tanto los osteoblastos como fibroblastos sintetizan FGF.



FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGF)

La molécula precursora de este factor de crecimiento es una glucoproteína de membrana de gran tamaño que por proteólisis origina un fragmento de 53 aminoácidos, su estructura es similar al FGF alfa, se une a los mismos receptores que este con acción similar. EGF aumenta la migración, división celular y también la síntesis de fibronectina(6). Ambos estimulan la mitosis de fibroblastos, de queratinocitos, y acelera el cierre de heridas(6). Se sintetiza en riñón, glándula submandibular, glándula lacrimal, megacariocitos, y está presente en saliva, lágrimas y

orina. Estimula la reparación aumentando la migración y división de células epiteliales y la síntesis de fibronectina(2). Tiene efectos quimiotácticos en fibroblastos y suprime la síntesis de colágeno(2). Es dosis dependiente (30). Estimula la producción de prostanglandinas e induce la reabsorción ósea en cultivos celulares(2).



PLASMA ENRIQUECIDO EN PLAQUETAS (PRGF)

Provee factores de crecimiento además de otras proteínas importantes en biología ósea como fibronectina (adhesina) (41). Las plaquetas o trombocitos son células sanguíneas que evitan el sangrado de vasos dañados e inician su reparación (43). Su origen es en los megacariocitos medulares(43). Sus gránulos alfa contienen PDGF, VEGF, TGF β , EGF, IGF I (6). Las interacciones de estos factores de crecimiento varían dependiendo del tipo de célula (osteoblastos, fibroblastos) y su madurez (6). Se ha visto aumento en proliferación y diferenciación osteoblástica en humanos y aumento de síntesis de la matriz extracelular cuando se cultivan osteoblastos en factores de crecimiento plaquetarios. Una opción a la trombina bovina que como sabemos crea anticuerpos antitrombina, es el cloruro cálcico dando lugar a la coagulación del plasma rico en plaquetas (6). La separación del plasma se hace por centrifugación, nos interesa una centrifugación suave de tal modo de concentrar las plaquetas lo más cerca de los hematíes. Obtendremos así 8 veces más concentrado en plaquetas que en sangre periférica y la fracción siguiente es de 4, y menos a medida que nos alejamos de los hematíes. Al realizar el centrifugado plaquetario y luego mezclar con trombina o cloruro cálcico coagula y entonces las plaquetas se agregan y degranulan liberando proteínas, entre ellas factores de crecimiento.



ACTIVACIÓN Y AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Una vez que ya obtuvimos la porción de plasma a usar por pipeteado, añadimos cloruro cálcico al 10% y a los 5-8 minutos se formará el coágulo, el tiempo va en relación inversa al número de plaquetas, esto es importante porque existen variaciones individuales fisiológicas de las plaquetas en número de 150.000 a 400.000 por mm cúbico. Debemos recordar que la vida útil plaquetaria es de 15 a 120 minutos. Hay casos clínicos que merecen la mezcla de este centrifugado plaquetario con injertos, lo primero es activar el centrifugado con cloruro cálcico como vimos y luego añadir el injerto obteniendo así una consistencia gomosa. Si utilizamos trombina bovina (antigenicidad) o humana la agregación es inmediata. La desventaja que plantea esto es la rápida liberación del contenido de los gránulos alfa (41).



APLICACIONES CLÍNICAS

El plasma rico en plaquetas se puede utilizar en diferentes situaciones clínicas como son el manejo de áreas postextracción, en regeneración peri-implantaria, en tratamiento de cavidades óseas, post-tratamientos de quistes u otras patologías, en combinación con injertos en bloque, tanto para zona receptora como donante, elevaciones sinusales, expansiones de cresta alveolar, en defectos periodontales, en injertos de tejidos blandos(44). Como vemos es una técnica específica para problemas específicos de gran predecibilidad clínica a largo tiempo como lo demuestra la bibliografía.



CONCLUSIONES

- 1- La epitelialización al utilizar factores de crecimiento es más rápida(44).
- 2- El tejido óseo es más compacto, trabecular, mejor organizado y con mayor regeneración en defectos óseos.
- 3- Los factores de crecimiento estimulan a nivel del ligamento periodontal y hueso alveolar la quimiotaxis, proliferación, diferenciación y angiogénesis(10).
- 4- En cuanto a la obtención de estos factores de crecimiento vemos que puede ser a partir del propio paciente o como sugiere la bibliografía a través de bioingeniería realizando recombinaciones de DNA con el fin de generar órdenes de inducción en mecanismos biológicos óseos(27).
- 5- Debemos incluir en nuestros planes de tratamiento con implantes el uso de estos.....los IGF intervienen en la actividad de diferenciación celular(42)
- 6- Falta este punto
- 7- Los PDGF demostraron in vivo favorecer la regeneración ósea.
- 8- Su uso en combinación con injertos aumenta la tasa de éxito.
- 9- No existe riesgo de transmisión de enfermedades por ser tomados del propio paciente.
- 10- El costo para el paciente es bajo.



BIBLIOGRAFÍA

- 1- Schierano, G; Bassi, F, Gassino, G, et al. Cytokine production and bone remodeling in patients wearing overdentures on oral implants. J. Dent. Res, 2000 sep,79(9):1675-1682
- 2- Salazaray Lambert, V;Lozada, J. Técnica de Elevación Sinusal, Madrid, 1994.
- 3- Robbins, C. Patología estructural y funcional, Vol. II, 4ta. Ed, 1990,cap.28.
- 4- Spector, M. Basic principles of tissue Engineering. En: Lynch, S;Genco, R, Marx, R. Tissue Engineering, Quintessence Publishing co, China, pp 3-16.

- 5- Anitua Aldecoa, Eduardo. Un Nuevo Enfoque en la Regeneración Ósea. Plasma rico en factores de crecimiento. Vitoria. España, 2000, Cibensa, Capítulo 1.
- 6- Anitua Aldecoa, Eduardo. Un Nuevo Enfoque en la Regeneración Ósea. Plasma rico en factores de crecimiento. Vitoria. España, 2000, Cibensa, Capítulo 2.
- 7- Anitua Aldecoa, Eduardo. Un Nuevo Enfoque en la Regeneración Ósea. Plasma rico en factores de crecimiento. Vitoria. España, 2000, Cibensa, Capítulo 3.
- 8- Guyton, A. Tratado de Fisiología Médica, 9º ed, Técnica Interamericana, 1998, Cap.79.
- 9- Spiekerman, Hubertus. Atlas de Implantología, Masson, 1995, Barcelona, 91-124.
- 10- Cochran, D;Wozney, J. Biological mediators for periodontal regeneration. Periodontol 2000,1999 feb, 19:40-58.
- 11- Lindhe, j.Periodontología Clínica e Implantología Odontológica, 3er. Ed, julio 2000,cap.32.
- 12- Buser, D;Dahlin,C;Schenk, R.Guided bone regeneration in implant dentistry, 1994, Quintessence Publishing co, cap.3.
- 13- Lynch, S;Genco, R; Marx, R. Tissue Engineering, 1999, Quintessence Publishing co, chapter 4, pp 71-82.
- 14- Laurie, Mc;Cauley, Martha;Somerman, J. Modificadores biológicos en la regeneración periodontal. Clínicas Odontológicas de Norteamérica, Avances en Periodoncia; 2-1998:377-404.
- 15- García De La Fuente,A,Cundin, E; Aguire, J. Actualización sobre el uso de factores de crecimiento y proteínas en el tratamiento regenerativo periodontal. Periodoncia y Osteointegración. 2000,10(1):27-36.
- 16- Saito, H,Takata,T;Saintani, H; et al. Effect of polylactic acid on osteoinduction of desmineralized bone preliminary study of the usefulness of polylactic as a carrier of bone morphogenetic protein. J. Oral Rehab, 1994,21:431-438.
- 17- Woxney, J. Studies of the surgical application of osteoconductive and osteoinductive materials. En: Lynch, S;Genco, R, Marx, R. Tissue Engineering,1999,Quintessence Publishing co, China, chapter 6,pp 103-124.
- 18- Cochran, D; Nummikoske,P; Jones, A et al,Radiografic analysis of regenerated.....748.
- 19- Cochran, D;jones, A;Fiorellini, J, et al. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein 2 in oral applications including the use of endosseous implants:3 year results of a pilot study in humans. J. Periodontol, 2000 aug,71(8): 1241-1257.
- 20- Van Den Bergh, J; Bruggenkate, C; Groeneveld, B. Recombinant human bone morphogenetic protein 7 in maxillary sinus floor elevation surgery in 3 patients compared to autogenous bone grafts. A clinical pilot study. J. Clin. Periodontol,2000 sep,27(9):627-663.
- 21- Okubo, Y; Bessho, K; Konishi, Y. Osteoconduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 at intramuscular, subcutaneous and intrafatty sites. Int-J-Oral- Maxillofac-Surg,2000 feb,29(1):62-66.

[Ver ediciones anteriores](#)[Suscribirse](#)[^ arriba](#) | [<< atrás](#)