



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE ESTOMATOLOGIA

EFEECTO DE LA FIBRINA RICA EN PLAQUETAS (PRF) EN LA
REGENERACIÓN ÓSEA DE ALVEOLOS DENTARIOS POST
EXODONCIA EN PACIENTES DEL CENTRO DE SALUD JAVIER LLOSA
GARCÍA. HUNTER. AREQUIPA 2016.

Tesis presentada por:
SILVIA MILAGROS MELÉNDEZ LOZA
para optar el Título Profesional de
Cirujano Dentista

AREQUIPA – PERÚ
2016

A Dios por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida, protegerme durante todo mi camino y darme fuerzas para superar obstáculos y dificultades.

A mi madre Luz Loza Barboza por su incansable fortaleza y su apoyo incondicional.

A mi padre Rosendo Eduardo Meléndez Guillen por sus consejos, su paciencia, su ayuda y por enseñarme a ser perseverante.

A todos mis maestros por enseñarme a valorar esta apasionante carrera.

A Dios por su bendición.

A Bach. Elvis Jonathan Neyra Ríos quien sin dudar me apoya siempre y que cada día me demuestra su inmenso amor.

Al CD Fernando Macedo Rodríguez, CD Grober Guzmán Hidalgo, CD Norma Mendoza Villena por su conocimiento y ayuda desinteresada en este proyecto.

INDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN.....	3
Título:	4
Justificación e importancia del estudio:	4
Problema de investigación:.....	5
Área del conocimiento:	5
Objetivos:.....	5
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	7
Marco teórico.....	8
Antecedentes investigativos	67
Hipótesis:.....	70
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	71
Ámbito de estudio.....	72
Tipo y diseño de investigación.....	73
Unidades de estudio.....	74
Población y muestra	74
Técnicas y procedimientos	76
Producción y registro de datos	78
Técnicas de análisis estadístico.....	81
Recursos	82
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	85
Presentación de resultados	86
Discusión.....	104
Conclusiones.....	108

Recomendaciones.....	109
Referencias bibliográficas.....	110
ANEXOS	124
ANEXO N° 1, Ficha de recolección radiográfica	125
ANEXO N° 2, Matriz de datos.....	126
ANEXO N° 3, Consentimiento informado.....	127
ANEXO N° 4, Documentación sustentatoria	129
ANEXO N° 5, Secuencia fotográfica y/o radiográfica	132
ANEXO N° 6, Glosario de imágenes	146

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue demostrar que existe un mayor efecto en la regeneración ósea comparando radiográficamente la densidad ósea entre alveolos dentarios post exodoncia con Fibrina Rica en Plaquetas (PRF) y otro grupo control. Es de gran importancia por ser un tratamiento eficaz, económico, sencillo, autólogo y de fácil manipulación, permitiendo realizar procedimientos de rehabilitación con mayor éxito.

El registro de datos se hizo por observación indirecta, se tomaron radiografías panorámicas digitales a las dos horas y a los tres meses después de la aplicación de PRF y se analizaron bajo una Ficha de recolección radiográfica; así mismo nuestra investigación fue de tipo experimental, con un diseño longitudinal, de campo, prospectivo y comparativo. Fueron seleccionados 15 pacientes que acudieron al Centro de Salud Javier Llosa García de Hunter y que tenían como condición el presentar dos piezas dentarias homólogas de la misma arcada con indicación de exodoncia, aplicándose en un alveolo el PRF y en el otro se siguieron los procedimientos estandarizados.

Los resultados mostraron que en el grupo experimental la densidad ósea alcanzó en promedio de (96.62%) píxeles; en tanto, en el grupo control el promedio alcanzado fue de (87.16%) píxeles, las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas; es decir, el grupo experimental fue mejor que el control, por lo que podemos concluir que la Fibrina Rica en Plaquetas es efectiva para la regeneración ósea.

Palabras Claves: *Fibrina Rica en Plaquetas, Densidad Ósea, Regeneración Ósea.*

ABSTRACT

The aim of this study is to demonstrate that there is a greater effect on bone regeneration radiographically comparing bone density among post extraction sockets with Platelet-rich fibrin (PRF) and a control group. It is of great importance as an effective, economical, simple, autologous and easy handling treatment, rehabilitation procedures allowing to make more success.

The data recording was made by indirect observation, digital panoramic radiographs at two hours and three months were taken after the application of PRF and analyzed under a sheet of radiographic collection; moreover our research is experimental, applying a longitudinal, field, prospective, comparative, design. They were selected 15 patients who came to the health center Javier Llosa García. Hunter and presented two teeth counterparts in the same arcade indicating extraction, in a socket PRF was applied and the other not.

The results showed that in the experimental group bone density reached on average (96.62%) pixels; while in the control group the average was achieved (87.16%) pixels, the differences were statistically significant, ie, the experimental group was better than the control, so we can conclude that platelet rich Fibrin is effective for bone regeneration.

Keywords: Platelet-rich fibrin, Bone Density, Bone Regeneration.

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

1. TÍTULO:

Efecto de la Fibrina Rica en Plaquetas (PRF) en la regeneración ósea de alveolos dentarios post exodoncia en pacientes del Centro de Salud Javier Llosa García. Hunter. Arequipa 2016.

2. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO:

Diferentes situaciones pueden hacer necesaria la exodoncia dental; caries avanzadas, traumatismos, lesiones endodónticas, defectos del desarrollo, periodontitis avanzadas, entre otras. Como consecuencia, se produce una reabsorción ósea dando lugar a la atrofia de la cresta alveolar y un colapso de los tejidos blandos.

Esta situación puede provocar problemas estéticos y funcionales, además del impedimento o menor éxito en la rehabilitación oral del paciente.

En este contexto, es intención de la presente investigación comprobar radiográficamente si la Fibrina Rica en Plaquetas (PRF) logra una mayor regeneración ósea a través de las cualidades de este aditamento quirúrgico sobre el tejido óseo al compararlo respecto a aquellos alveolos dentarios que no recibieron ningún aditamento. La PRF posee también otras propiedades como la disminución del tiempo de cicatrización, mantenimiento de la altura ósea, disminución del dolor post operatorio y control infeccioso e inflamatorio por lo que se recomienda su uso.

La Fibrina Rica en Plaquetas tiene una fuerte base biológica y científica debido a que estimula la quimiotaxis, angiogénesis, proliferación, y diferenciación celular para una regeneración más rápida y eficaz de tejidos duros y blandos. La PRF entonces busca

elevar el nivel de plaquetas en el sitio de la herida, permitiendo una temprana migración celular al sitio afectado.

La presente investigación favorece a la sociedad por ser un tratamiento económico, sencillo, autólogo y de fácil manipulación, permitiendo que esta técnica sea aplicada por la mayoría de la comunidad odontológica.

Se considera viable, debido a que se cuenta con los recursos necesarios para realizar la investigación.

3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es el efecto de la Fibrina Rica en Plaquetas (PRF) en la regeneración ósea de alveolos dentarios post exodoncia en pacientes del Centro de Salud Javier Llosa García. Hunter. Arequipa 2016?

4. AREA DEL CONOCIMIENTO:

- A. Área: Ciencias de la salud
- B. Campo: Odontología
- C. Especialidad: Cirugía y microbiología
- D. Línea: Fibrina Rica en Plaquetas
- E. Tópico: Regeneración ósea

5. OBJETIVOS:

- Determinar la densidad ósea a las dos horas después de la aplicación de Fibrina Rica en Plaquetas (PRF) en alveolos post exodoncia en pacientes del Centro de Salud Javier Llosa García. Hunter. Arequipa 2016.

- Determinar la densidad ósea a los tres meses de la aplicación de Fibrina Rica en Plaquetas (PRF) en alveolos post exodoncia en pacientes del Centro de Salud Javier Llosa García. Hunter. Arequipa 2016.
- Comparar la densidad ósea a las dos horas y a los tres meses de la aplicación de Fibrina Rica en Plaquetas (PRF) en alveolos post exodoncia en pacientes del Centro de Salud Javier Llosa García. Hunter. Arequipa 2016.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

1. MARCO TEÓRICO

1.1. FISIOLÓGÍA ÓSEA

El tejido óseo es un tejido conectivo especializado, caracterizado principalmente por su matriz orgánica mineralizada. Lejos de ser una sustancia inerte, es un tejido vivo con importantes funciones para el organismo, como la provisión e integridad mecánica para la *locomoción*, siendo el lugar de inserción de los músculos. Ofrece una eficaz *protección* mecánica al cerebro, médula espinal, órganos del tórax y abdomen (27); asimismo es de suma importancia su implicación en las vías metabólicas asociadas con la homeostasis mineral sirviendo como reservorio de iones Calcio, Fósforo, Potasio y otros. Además, el hueso es el principal lugar de hematopoyesis ya que acoge en su seno a la médula ósea hematopoyética (90), y recientes descubrimientos sostienen su importante papel como componente del sistema inmune (5,126).

Son características especiales su fortaleza y resistencia con un mínimo peso, así como su gran elasticidad (67). Está estructurado en laminillas de matriz osteoide calcificada, la disposición de estas laminillas es la que determina que el hueso sea cortical o esponjoso, ambos están constituidos por osteonas. El hueso cortical o compacto se estructura en conductos de Havers recubiertos de laminillas en disposición concéntrica donde se sitúan los osteocitos. El hueso esponjoso o trabecular lo constituyen laminillas óseas en forma de red que delimitan cavidades areolares en cuyo interior se encuentra la médula ósea (124).

Tanto el hueso cortical como el esponjoso contienen células especializadas, matriz orgánica y fase mineral (44).

1.1.1. Histología ósea

El tejido óseo está formado por una fase orgánica y otra inorgánica. El 70% en peso es mineral, del 5% al 8% es agua y el resto corresponde a la fase orgánica. El 98% de la fase orgánica es colágeno tipo I y algunas proteínas no colágenas, lo que formará la matriz ósea; las células forman el 2% restante (41).

a. Células óseas

En el estroma de la cavidad medular de los huesos se halla un tejido conectivo que sirve de base estructural para la hematopoyesis, ya que contiene células multipotenciales, que pueden diferenciarse en células mesenquimales, incluyendo a los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos que son las principales células del hueso (44).

– Osteoblastos

Son las células formadoras de hueso ya que sintetizan el componente orgánico de la matriz ósea: colágeno tipo I, proteínas no colágenas y factores de crecimiento (ver Fig. 1 en Anexo N° 6). El osteoblasto se caracteriza por su tamaño (20-30 μm), morfología cúbica, núcleo redondo en la base de la célula (opuesta a la superficie del hueso en nueva formación), un citoplasma fuertemente basófilo, rico en una isoenzima específica de la fosfatasa alcalina (119), y al ser una célula típicamente secretora, su retículo endoplasmático rugoso presenta amplias cisternas de contenido granular denso, y un prominente aparato de

Golgi circular localizado entre el núcleo y el ápice celular (53).

Su función principal es sintetizar y secretar la matriz ósea orgánica (57), adicionalmente unir de forma precisa las fibras del ligamento periodontal en continua remodelación al hueso alveolar (68), a la vez que controlan el depósito de las sales minerales, también inician la reabsorción ósea. Se originan a partir de la célula pluripotencial, CFU/F, que se puede diferenciar hacia una amplia línea mesenquimal celular: osteoblastos, adipocitos, condrocitos y mioblastos (66) (ver Fig. 5 en Anexo N° 6).

En las zonas donde hay formación ósea los osteoblastos forman una capa de células cilíndricas bajas, parecido a un epitelio, y están en contacto entre sí por medio de prolongaciones cortas y finas, el citoplasma es fuertemente basófilo y contiene cantidades importantes de fosfatasa alcalina, es un marcador que se considera crítico en la iniciación de la mineralización. A medida que la matriz ósea, secretada por los osteoblastos, va siendo mineralizada, las células se diferencian en osteocitos que quedarán rodeados por la misma. La evolución de osteoblasto a osteocito dura de 3 a 5 días. Al detenerse la formación ósea los osteoblastos retornan al estado de osteoprogenitoras, y simultáneamente se disminuye el contenido de fosfatasa alcalina (53).

– Osteocito

Los osteocitos son las células más abundantes del hueso (10 veces más que los osteoblastos). Poseen forma estrellada y su cuerpo se sitúa en el interior de lagunas u osteoplasmas, los procesos citoplasmáticos se comunican entre sí a través de los conductos calcóforos que están llenos de fluido óseo extracelular. Los osteocitos constituyen el estadio final desde la línea osteoblástica y son incapaces de renovarse (44) (ver Fig. 2 en Anexo N° 6).

Los osteocitos también participan en la síntesis y mineralización de la matriz osteoide, pero se cree que su función principal es la de controlar el remodelado óseo, detectando las variaciones mecánicas de las cargas, fenómeno denominado mecanotransducción (72).

– Osteoclasto.

Las células encargadas de la reabsorción son los osteoclastos. Se trata de células grandes (100 μm), multinucleadas, ricas en mitocondrias y vacuolas (44) (ver Fig. 3 en Anexo N° 6). Es un miembro de la familia monocito –macrófago y se origina a partir de la célula madre de los granulocitos y macrófagos en la médula ósea (CFU-GM) (84), que se diferencia primero en las células progenitoras de osteoclastos. Estas llegan hasta el tejido óseo por el torrente sanguíneo, se ubican allí y se diferencian en preosteoclastos, células mononucleadas. Varias de ellas se fusionan formando así los osteoclastos multinucleados maduros (53).

Los osteoclastos empiezan a desintegrar la matriz mineral y la matriz osteoide por medio de la fosfatasa ácida y enzimas proteolíticas, liberando mineral óseo y fragmentos colágenos, quedando unos vacíos llamados lagunas a las cuales se desplazarán los osteoblastos para producir nuevamente hueso (119).

b. Matriz ósea extracelular

Está formada por un componente orgánico y otro inorgánico o mineral. Se encuentra mineralizada en un porcentaje muy elevado de su volumen (99%) y es la responsable de las propiedades biomecánicas del hueso (53).

El **componente orgánico** juega una amplia variedad de funciones, determinando la estructura y las propiedades mecánicas y bioquímicas del tejido. Consta de sustancia fundamental que representa un 10-20% y el 80-90% restante corresponde a fibras de colágeno (53).

La *sustancia fundamental* está formada por carbohidratos y proteoglucanos entre los cuales están condroitín-sulfato y ácido hialurónico, y por otras moléculas proteicas secretadas por los osteoblastos que se encuentran en pequeña proporción (10-15%) como osteocalcina, sialoproteína ósea y osteonectina (implicadas en la adhesión celular), osteopontina, y factores de crecimiento (115). La osteocalcina y la sialoproteína ósea son exclusivas del tejido óseo mineralizado; las libera el hueso durante la desmineralización, reflejando así su asociación con la fase mineral (111).

La osteocalcina representa menos del 15% de las proteínas no colágenas; se modifica de forma característica por la vitamina K lo que hace que esté ligada a los factores de la coagulación. Están estimuladas por hormonas osteotrópicas, vitamina D3 activa y Paratiroidea (PTH) ambas implicadas en la activación osteoclástica (111). La sialoproteína ósea se expresa coincidiendo con la aparición del primer cristal mineral en cemento y hueso (91) y parece que interviene en la iniciación de la formación de estos cristales. Su expresión está favorecida por factores que estimulan la formación ósea como los miembros de TGF β (Factor de Crecimiento Transformante β) y glucocorticoides (112). La osteopontina, en contraste, es un potente inhibidor del crecimiento de cristales de hidroxiapatita, y como su transcripción está también estimulada por la vitamina D3, esta proteína queda implicada en el proceso de reabsorción ósea. Pero su expresión está asimismo activada por los miembros de TGF β y glucocorticoides, de manera que se implica en la formación ósea (112). La osteonectina es una glicoproteína adhesiva que se une a las superficies celulares, a la hidroxiapatita, trombospondina I y colágeno. Tiene la capacidad de inhibir el crecimiento de cristales de hidroxiapatita y posee también elevada afinidad por los lugares de fijación del calcio. Parece muy implicada en la remodelación rápida de tejidos, modula las interacciones de las células con la matriz extracelular (95). A parte de las proteínas producidas por las células formadoras de hueso, también hay proteínas derivadas de la sangre como albúmina, glicoproteína e inmunoglobulinas (111).

Entre los factores de crecimiento y citoquinas se encuentran el Factor de crecimiento Transformante β (TGF β), Factor de crecimiento tipo Insulina (IGF), los Factores de Necrosis Tumoral (TNFs), las Interleukinas (IL) y las Proteínas Morfogenéticas Óseas (BMP); estas proteínas tienen importancia en la regulación de la diferenciación, activación, crecimiento y recambio de las células óseas. Asimismo, estos factores de crecimiento sirven como factores que encadenan los procesos de formación y remodelación ósea.(53)

Las *fibras colágenas* están constituidas por varios tipos de colágeno distribuidos en las siguientes proporciones: tipo I en alrededor del 95%, tipo V en menos del 5% y tipos III y XII en menos del 1 % (63, 77). El colágeno tipo I forma haces de fibras que son la estructura básica de los tejidos conectivos. El colágeno tipo III está entremezclado con fibras de tipo I (111) para formar las fibras de Sharpey, que unen el periostio con el hueso (66) y en el caso de los maxilares se insertarán desde el ligamento periodontal en el hueso laminar uniéndose al alvéolo para conferir estabilidad a la unión con el diente (53).

La expresión del colágeno tipo XII está relacionada con el esfuerzo mecánico (111) y la alineación de las fibras colágenas, como se demuestra en la maduración del ligamento periodontal (99). Mientras que los tipos I, V y XII se expresan por los osteoblastos, el tipo III y algo del XII los producen los fibroblastos durante la formación en maxilares del ligamento periodontal (53).

En el hueso de rápida formación, hueso plexiforme, primario, no laminar o reticular, como el que se produce

durante el desarrollo o en los lugares de reparación, las fibras se extienden sin orden dejando un gran volumen de espacio interfibrilar que se ocupa por cristales minerales y proteínas ácidas asociadas. En el hueso maduro, hueso laminar, secundario o haversiano, las fibras colágenas forman láminas altamente organizadas en cuyas sucesivas capas las fibras están orientadas perpendiculares unas a otras con pequeños espacios interfibrilares que también quedarán ocupados por cristales minerales y proteínas (53).

El colágeno proporciona al hueso las propiedades elásticas (flexibilidad) y de resistencia a la tracción. Además, en condiciones normales, limita el movimiento de otros componentes del tejido y la matriz, regula la deposición de cristales de hidroxapatita en el hueso, y desempeña un importante papel en la regulación y diferenciación de varias células y tejidos (53).

El **componente inorgánico**, es decir, las sales minerales representan el 75% del peso seco de un adulto. La mayor parte, aproximadamente el 95%, son depósitos cristalinos de fosfato de calcio, impregnados por impurezas que componen el restante 5%. Estos cristales son casi idénticos a los del mineral hidroxapatita, y están dispuestos en varas finas y paralelas, en estrecha relación con las fibras de colágeno. Confieren al tejido óseo la dureza, rigidez y resistencia a la compresión (85), también hay algo de fosfato de calcio amorfo, además, el mineral de los huesos contiene numerosos iones diferentes, entre ellos magnesio, potasio, sodio, carbonato y citrato. La hidroxapatita suele presentar, aunque en pequeña proporción, sustitución de algunos grupos fosfato por

carbonato e hidroxilos por cloruros o fluoruros lo cual modifica las propiedades físicas de la fracción mineral lo que puede tener importantes efectos biológicos y ser crítico en el normal funcionamiento del tejido (62); habitualmente el hueso laminar se encuentra más densamente mineralizado que el plexiforme (53).

Aquella parte de la matriz ósea que no se encuentra mineralizada se denomina osteoide, está organizada en forma de finos ribetes que tapizan la superficie de algunas trabéculas y cavidades intracorticales, y constituye menos del 1% del volumen total del hueso (53).

c. Factores De Crecimiento Óseo

Los factores de crecimiento (FC) son, generalmente, proteínas pequeñas que las células secretan en el espacio intercelular y que desempeñan un papel fundamental como mediadores biológicos en la regulación de la migración, diferenciación y proliferación celular (53).

Los factores de crecimiento con mayor importancia en la regeneración ósea son (53) (Tabla 1):

PDGF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.
IGF: Factor de crecimiento análogo a la insulina.
TGF- β : Factor de crecimiento transformante tipo β (entre los que se encuentran las BMPs).
FGF: Factor de crecimiento fibroblástico.
VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.
EGF: Factor de crecimiento epidérmico.

Tabla 1

Entre los tipos celulares productores de factores de crecimiento implicados en la regeneración ósea (89) están los fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales y leucocitos (especialmente macrófagos). Además existen lugares de almacenamiento, como son las plaquetas y el hueso (Tabla 2).

FACTOR DE CRECIMIENTO	PROCEDENCIA
PDGF (AA y BB)	Plaquetas, macrófagos, matriz ósea, células epiteliales, células endoteliales*, células musculares lisas
IGF-I	Plasma, células epiteliales, células endoteliales, fibroblastos*, células musculares lisas*, osteoblastos, matriz ósea
TGF- β (1 y 2)	Plaquetas, macrófagos, osteoblastos, linfocitos T, condrocitos inmaduros*
bFGF	macrófagos, células endoteliales, osteoblastos*, condrocitos maduros e inmaduros, matriz ósea
EGF/ TGF- α	Plaquetas, macrófagos, células epiteliales, eosinófilos

Tabla 2

El modo de transportar los factores de crecimiento al lugar donde se necesita promover la regeneración ósea constituye un dilema por el que se investigan diferentes alternativas: El EDTA (etilen diamino tetra acetato): parece aconsejable ya que sobre superficies tratadas con este producto y factores de crecimiento PDGF-BB y BMP-2, se promovió la regeneración periodontal mediante un incremento tanto de la proliferación como de la diferenciación celular (125). Las esponjas de quitosán con fosfato tricálcico (TCP): están avaladas por los resultados de un estudio que indican que el PDGF-BB cargado en la esponja de quitosán/TCP produce un efecto osteogénico en la regeneración ósea *in vivo* (125). Posteriores estudios sobre PDGF se basan en el uso de la *ingeniería*

genética, como medio para transportar los factores de crecimiento a los tejidos (50).

Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF)

Se le denominó de esta manera por encontrarse por primera vez en los gránulos alfa de las plaquetas (4), aunque también puede encontrarse en otros tipos celulares como monocitos y fibroblastos (3), macrófagos, células endoteliales, células epiteliales y en la matriz ósea (79). En la sangre se encuentra en una proporción de 0.06ng /10⁶ plaquetas.

Es muy abundante en la matriz ósea donde se ha encontrado en tres formas (4): PDGF-AA, PDGF-BB y PDGF-AB. Existen dos receptores para el PDGF: el receptor PDGF α para PDGF-AA, PDGF-BB y PDGF-AB y el receptor PDGF β para PDGF-BB y PDGF-AB. La capacidad de ciertas estirpes celulares de interactuar con los diferentes PDGF depende de la presencia de receptores α ó β en su membrana. Como en todos los factores de crecimiento, su actividad está mediada por una proteína tirosínquinasa. Ambos receptores inducen respuesta mitogénica; pero el receptor β , a diferencia del α , interviene en la estimulación quimiotáctica. El PDGF-BB, como quimiotáctico, es el doble de potente que el PDGF-AA para las células del tejido conectivo (53).

El PDGF estimula células de origen mesenquimatoso como las células óseas, los fibroblastos, las células de la microglia y células musculares lisas (19).

Al encontrarse dentro del coágulo, lidera la revascularización, la síntesis de colágeno, y la regeneración ósea. Va a producir una serie de efectos positivos (89) en la curación de la herida, como son el aumento de la mitogénesis (por lo que habrá mayor número de células de cicatrización) y de la angiogénesis, potenciación de la función de fibroblastos y osteoblastos así como de la diferenciación celular, sinergismo con otros factores de crecimiento acelerando sus efectos celulares (89).

Factor de Crecimiento análogo a la Insulina (IGF)

Los factores de crecimiento análogos a la insulina (IGFs) son una familia de proteínas séricas de cadena simple que presentan una secuencia homóloga en un 49% a la proinsulina (53). Estos factores de crecimiento son sintetizados por diferentes tejidos, como el hígado, tejido muscular liso y placenta, transportándose en el plasma como un complejo con proteínas específicas de adhesión (IGF BP) (117). Entre sus acciones biológicas se puede destacar su capacidad para estimular la síntesis de matriz ósea ya que tiene un efecto directo sobre los osteoblastos, estimulando su proliferación y diferenciación, a la vez que produce un aumento de la proliferación de las células osteoprogenitoras (89).

Factor de Crecimiento Transformador (TGF)

Se le denominó de esta forma ya que se aisló por primera vez en tejidos transformados, en concreto, de sarcomas, únicos de los que inicialmente se podía extraer. Existen

dos tipos de factor de crecimiento transformante, $TGF\alpha$ y $TGF\beta$ (14).

TGF α : Entre sus acciones biológicas destaca el aumento de la proliferación y migración de células epiteliales unidos a la inhibición de la actividad de los osteoblastos, liberación de iones calcio del hueso y efecto angiogénico. Asimismo, interviene en el desarrollo tumoral tanto de una forma autocrina como paracrina (14).

TGF β : Produce tanto inhibición como estimulación de la proliferación de células mesenquimales, endoteliales y transformadas. Así mismo, mejora la deposición de matriz colágena extracelular aumentando la síntesis e inhibiendo la degradación, al tiempo que influye en la activación de la quimiotaxis y mitogénesis de osteoblastos precursores (28). Dentro del Factor de Crecimiento Transformante se encuentran englobadas las Proteínas Morfogenéticas Óseas (BMPs) cuyas funciones biológicas son muy variadas. En general, su principal efecto es la osteoinducción, ya que inducen la diferenciación de células multipotenciales que producen cartílago y hueso. Poseen acción sinérgica con IGF I en la diferenciación y proliferación de osteoblastos (10) (Tabla 3).

Tipo de BMP	PROPIEDADES	FUNCIONES	LOCALIZACIONES
BMP-1	Proteinasa de procolágeno C	-Activa otras BMPs	
BMP-2	Osteoinductiva	-Embriogénesis -Diferenciación de osteoblastos, condrocitos y adipocitos -Puede influenciar en la actividad de osteoclastos -Puede inhibir la cicatrización ósea	huesos bazo riñones cerebro hígado corazón placenta
BMP-3 osteogenina	Osteoinductiva	-Promueve el genotipo condrogénico	pulmones riñones cerebro intestino
BPM-4	Osteoinductiva	-Embriogénesis	pulmones riñones hígado meninges
BMP-5	Osteoinductiva	-Embriogénesis	pulmones riñones hígado
BMP-6		-Embriogénesis -Maduración neuronal -Regula la diferenciación condrocítica.	pulmones riñones cerebro útero músculos piel
BMP-7 proteína osteogénica 1	Osetoinductiva	-Embriogénesis -Reparación de huesos largos y alveolar -Diferenciación de osteoblastos, condroblastos y adipocitos	huesos glándulas adrenales pulmones riñones vejiga cerebro ojos corazón placenta bazo músculos
BMP-8 proteína osteogénica 2	Osteoinductiva	-Embriogénesis	
BMP-9	Osteoinductiva	-Estimula la proliferación, crecimiento y función de hepatocitos	
BMP-12 y 13		-Inhiben la diferenciación terminal de mioblastos	

Tabla 3

Las BMPs, aunque forman parte de la subfamilia del factor de crecimiento beta transformador, actúan de diferente forma a cómo actúan otros factores de crecimiento (53) (Tabla 4).

	Factores de crecimiento	BMP
Actúan sobre	Células ya existentes	Células precursoras
Acción	Aumentan mitosis	Forman hueso donde se implantan
Función	Formación limitada de hueso	Formación ilimitada

Tabla 4

Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF)

Es una familia de polipéptidos cuya misión es la de controlar funciones celulares, entre ellas la proliferación y diferenciación, en aquellas células derivadas del mesodermo y neuroectodermo. Aunque existen siete formas de FGF, se han descrito extensamente dos de ellas (51):

- El Factor de Crecimiento Fibroblástico Ácido (FGF- α).
- El Factor de Crecimiento Fibroblástico Básico (FGF- β).

Entre sus acciones biológicas se encuentran la estimulación de la angiogénesis por un mecanismo directo, al promover la mitosis y migración de células endoteliales; y tanto la estimulación como la coordinación de la mitogénesis de múltiples tipos celulares durante el crecimiento, mantenimiento y reparación tisular (53). Aunque produce disminución de la cantidad de matriz producida, incrementa el número de osteoblastos, por lo que finalmente su efecto es beneficioso en la formación ósea (10), con la acción sinérgica de otros factores de crecimiento, va a estimular al máximo la síntesis de ADN y el crecimiento celular (15).

Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF)

Se aisló originalmente a partir de cultivos celulares de hipófisis. Se trata de una proteína homodimérica, se une a distintos receptores va a inducir diferentes efectos biológicos. Es un mitógeno potente y selectivo para las células endoteliales con importante acción angiogénica *in vivo* (9). Parece involucrado en el inicio de la gingivitis y su paso a periodontitis, pero no en la consecución de la misma (53).

Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)

Se ha comprobado que el EGF estimula la síntesis de ADN y el crecimiento celular de gran variedad de células incluyendo a las células epiteliales, endoteliales y de origen mesodérmico (23). Entre sus acciones biológicas se encuentran sus efectos mitogénicos y quimiotácticos en fibroblastos y células epiteliales, la estimulación de la formación de tejido de granulación, y la inhibición de la liberación de ácido por la mucosa gástrica (53).

1.1.2. Histología del hueso alveolar

La particular formación de la apófisis alveolar obedece a su función futura, ya que acogerá a las piezas dentales, algo único en el organismo; en ella no se insertarán músculos sino solamente el ligamento periodontal; exteriormente está cubierta por mucosa oral (53). Está constituida por un tejido óseo laminar, cuyas laminillas corren paralelas a la superficie alveolar (74), en ella se insertan y la atraviesan numerosos haces de fibras provenientes del ligamento periodontal, *fibras de Sharpey*, que se encuentran empaquetadas y

considerablemente calcificadas (75). Además está perforada por múltiples foraminas, por las que pasan vasos y nervios hacia y desde el ligamento periodontal, que se pueden considerar como conductos de Volkmann (104).

El resto de tejido óseo del reborde alveolar, se denomina *hueso de sostén* o *hueso alveolar* (75). Es de origen mesenquimático, y está constituido por tejido óseo esponjoso o medular que se encuentra muy desarrollado en los tabiques o septos alveolares, y se presenta también en algunas de las tablas vestibulares y linguales, está compuesto por trabéculas, espículas y espacios medulares, por lo que presenta gran variedad en la densidad radiográfica. Las trabéculas están compuestas por tejido óseo laminar, con finas fibras colágenas aunque, las más anchas, pueden contener sistemas de Havers (74). El tamaño y forma de las trabéculas está determinado genéticamente, aunque se ven también influenciados por la actividad alveolar a lo largo de la vida. Se orientan de manera que puedan resistir apropiadamente las fuerzas que soporta el maxilar.

Según su imagen radiográfica, se distinguen dos tipos de trabéculas:

- *Trabéculas de tipo I*: son regulares, gruesas y de disposición horizontal; típica de la mandíbula.
- *Trabéculas de tipo II*: son finas, delicadas y de disposición irregular; común en el maxilar superior (46).

En el maxilar superior es más abundante el hueso trabecular mientras que en la mandíbula del adulto suele serlo el hueso cortical (53). Este va a resistir las fuerzas de tensión y torsión, y el trabecular las de compresión (85); a la vez que el crecimiento y desarrollo de los maxilares determina la posición de los dientes, una parte de reposicionamiento de los

mismos se da por las fuerzas oclusales y hábitos parafuncionales (46). A lo largo de la vida, se modificará la posición de las piezas dentarias en el plano vertical al continuar la erupción, y en el horizontal por la migración fisiológica hacia mesial que ocurre en los humanos y cualquier traslación de la pieza dentaria, deberá ser acompañada íntimamente por la unidad anatómica formada por la pared alveolar y el hueso de soporte que la rodea (104).

1.1.3. Remodelado óseo

Es un proceso de sustitución del hueso recién formado y del antiguo por una secuencia de reabsorción- producción en la que participan dos linajes celulares diferentes, los osteoblastos y los osteoclastos, su objetivo es acondicionarse continuamente a las necesidades, reparar las lesiones microscópicas óseas y mantener la homeostasia del calcio en el organismo (53). Este fenómeno equilibrado permite, en condiciones normales, la renovación de un 5-10% del hueso total al año (24). Durante el crecimiento óseo se mantiene aproximadamente la forma externa del hueso, esto se debe a que continuamente se produce una remodelación de la superficie del hueso, puesto que se deposita y se reabsorbe tejido óseo en distintas zonas (120).

El remodelado óseo se divide en las siguientes fases (ver Fig. 4 en anexo N° 6):

- **Fase Quiescente:** en esta fase el hueso está en reposo. Los factores que comienzan el proceso de remodelado aún no son conocidos (119).

- **Fase de Activación:** es el primer fenómeno que ocurre previo a la reabsorción, ocurre por medio de la reducción de los osteoblastos maduros existentes en la superficie endóctica. Al quedar en exposición la superficie mineralizada se produce la atracción de osteoclastos circulantes que provienen de los vasos próximos (56).
- **Fase de reabsorción:** Seguidamente, los osteoclastos comienzan a disolver la matriz mineral y a descomponer la matriz osteoide. Este proceso es acabado por los macrófagos y permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz, fundamentalmente TGF- β (factor transformante del crecimiento β), PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), IGF-I y II (factor análogo a la insulina I y II) (45).
- **Fase de formación:** Simultáneamente en las zonas reabsorbidas se produce el fenómeno de agrupamiento de preosteoblastos que son atraídos por factores de crecimiento que fueron liberados de la matriz y producen la quimiotaxis y además estimulan la proliferación celular. Los preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se va a unir el nuevo tejido, y expresan proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), responsables de la diferenciación. A los pocos días, los osteoblastos ya diferenciados van a sintetizar la sustancia osteoide que rellenará las zonas (45).
- **Fase de mineralización:** A los 30 días del depósito de osteoide comienza la mineralización, que finalizará a los 130 días en el hueso cortical y a 90 días en el trabecular. Y de nuevo empieza fase quiescente o de descanso (45).

1.2. REGENERACIÓN OSEA

Cuando un tejido del cuerpo humano sufre un daño estructural, pueden ocurrir tres fenómenos; puede ser que el tejido sufra un proceso de *necrosis* con pérdida del mismo, de *reparación*, en donde se produce la restauración de dicho tejido sin que éste conserve su arquitectura original ni tampoco su función (tejido cicatricial), o puede experimentar un fenómeno de *regeneración* originándose un nuevo tejido que posee todas las propiedades indistinguibles del tejido original (70). El objetivo terapéutico, una vez que se produce daño tisular, será la regeneración (53) (Fig. 6). El hueso es el único tejido del organismo capaz de regenerarse, permitiendo la restitutio ad integrum tras el trauma. Cuando se produce una fractura, se coloca un implante osteointegrado o se realiza un injerto para aumentar el sustrato óseo, lo que se pretende es la regeneración ósea, es decir, la formación de hueso nuevo que, tras un proceso de remodelado, sea idéntico al preexistente (44). Las estrategias de que disponemos para conseguir la regeneración tisular ósea se basan en la utilización de biomateriales artificiales o naturales, y proteínas que aporten las señales estimuladoras que desencadenen los acontecimientos necesarios para la regeneración (70).

1.2.1. Activación de la regeneración ósea

Cualquier tipo de lesión activa un proceso de regeneración ósea local. Ante una agresión que supone una pérdida de sustancia o una extracción dentaria, se produce una respuesta inflamatoria y un hematoma inicial, con hematíes, plaquetas y fibrina. Las células del coágulo liberan interleuquinas y factores de crecimiento, originando la migración de linfocitos, macrófagos, precursores de osteoclastos y células mesenquimales pluripotenciales. Estas

señales moleculares promueven la diferenciación hacia células endoteliales, fibroblastos, condroblastos y osteoblastos, dando origen a un nuevo tejido fibrovascular, que reemplazará al coágulo inicial. Todo ello está regido por una serie de complejas interacciones entre factores de crecimiento, hormonas y citoquinas. En este proceso va a ser fundamental el aporte vascular, la síntesis proteica y la mineralización (44).

La principal fuente de células precursoras que intervienen en la regeneración es la médula ósea, estas células tienen la capacidad de diferenciación en distintos tipos celulares: osteoblastos, condroblastos, fibroblastos, mioblastos y adipocitos. Las células osteoprogenitoras se dividen en *determinadas e inducibles como precursoras osteogénicas* (70); las primeras poseen una capacidad intrínseca para proliferar y diferenciarse a osteoblastos, y se hallan en la médula ósea, endostio y periostio; mientras que las células inducibles son células mesenquimáticas en otros tejidos u órganos, que mediante estímulos específicos pueden convertirse en células formadoras de hueso. Las células osteoprogenitoras principales son los pericitos (células perivasculares de forma estrellada), pertenecientes a los vasos que penetran en la masa ósea durante su formación (53). También se ha demostrado la importancia de los factores de crecimiento y de las proteínas morfogenéticas (BMPs) en los procesos de proliferación, diferenciación y migración celular (53).

Algunos factores pueden interferir en la formación de tejido óseo después de la lesión (119):

- a. Falta de proliferación de vasos sanguíneos en la lesión.
- b. Estabilización incorrecta del coágulo y tejido de granulación en el defecto.
- c. Crecimiento en el interior de la lesión de tejidos "no óseos" con actividad proliferativa elevada.
- d. Contaminación bacteriana.

1.2.2. Etapas de la regeneración ósea post exodoncia

a. Formación de un coágulo de sangre:

Inmediatamente después de la extracción dental, la sangre de los vasos sanguíneos seccionados llena la cavidad. Las proteínas derivadas de los vasos y de las células dañadas inician una serie de acontecimientos que llevan a la formación de una red de fibrina. Las plaquetas forman agregados (agregación plaquetaria, trombo) e interactúan con la red de fibrina para producir un coágulo sanguíneo que tapona eficazmente a los vasos seccionados y detiene el sangrado (37).

El coágulo de sangre actúa como una matriz física que dirige los movimientos celulares y que contiene sustancias importantes para la continuación del proceso de curación. En efecto, el coágulo contiene sustancias que: 1) influyen sobre las células mesenquimáticas y 2) afectan a las células inflamatorias. Estas sustancias inducen e intensifican la migración de diversos tipos de células y también su proliferación, diferenciación y actividad sintética dentro del coágulo. Aunque el coágulo sanguíneo es esencial en la fase inicial de la curación de la herida, su eliminación es imprescindible para posibilitar la formación de tejido nuevo. Así, pocos días después de la extracción

dental el coágulo sanguíneo se empieza a degradar, es decir, comienza la "fibrinólisis" (105).

b. Limpieza de la herida:

Neutrófilos y macrófagos migran hacia la herida, engloban bacterias y tejido dañado que limpian el sitio antes de que se inicie la formación de tejido. Los neutrófilos ingresan tempranamente en la herida, mientras que los macrófagos entran en escena un poco más tarde. Los macrófagos no solo se ocupan de la limpieza de la herida; también liberan varios factores de crecimiento y citocinas que promueven adicionalmente la migración, proliferación y diferenciación de las células mesenquimáticas. Una vez eliminados los detritos y "esterilizada" la herida, los neutrófilos sufren una muerte programada (es decir apoptosis) y son eliminados del lugar por acción de los macrófagos, que luego se retiran de la herida (119).

En el alvéolo posextracción, una parte del hueso traumatizado que mira hacia la herida experimenta necrosis y es eliminada mediante actividad osteoclástica, de este modo, también los osteoblastos pueden participar en la fase de limpieza de la herida de la curación ósea (86).

c. Formación de tejido:

Células mesenquimáticas similares a fibroblastos, que migran hacia la herida desde la médula ósea, por ejemplo, empiezan a proliferar y depositan componentes de la matriz en una localización extracelular. De esta forma, un tejido nuevo, el tejido de granulación, sustituye

gradualmente al coágulo sanguíneo. El tejido de granulación puede ser dividido con fines didácticos en dos porciones: 1) tejido de granulación temprano y 2) tejido de granulación tardío. El tejido de granulación temprano está formado por gran cantidad de macrófagos, algunas células mesenquimáticas, pequeña cantidad de fibras colágenas y brotes de vasos. El tejido de granulación tardío contiene pocos macrófagos, gran cantidad de células similares a fibroblastos y vasos sanguíneos neoformados, en una matriz conectiva (86).

Las células similares a fibroblastos continúan: 1) liberando factores de crecimiento, 2) multiplicándose y 3) depositando nueva matriz extracelular que guía el ingreso de nuevas células y la diferenciación adicional del tejido. Los vasos neoformados proporcionan el oxígeno y los nutrientes que son necesarios para el número creciente de células en este nuevo tejido. La intensa síntesis de componentes de la matriz que exhiben estas células mesenquimáticas se denomina fibroplasia, mientras que la formación de nuevos vasos se llama angiogénesis (86).

Por la combinación de fibroplasia y angiogénesis se establece un tejido conectivo provisional. La transición de tejido conectivo provisional a tejido óseo ocurre a lo largo de estructuras vasculares. De este modo, las células osteoprogenitoras migran y se congregan cerca de los vasos. Luego se diferencian en osteoblastos que producen una matriz de fibras colágenas que adoptan un patrón reticular. De este modo se forma osteoide y se inicia el proceso de mineralización en las porciones centrales. Los osteoblastos continúan depositando osteoide y ocasionalmente quedan atrapadas células en la matriz y

se convierten en osteocitos. El tejido óseo neoformado se denomina hueso reticular (105).

El hueso reticular es el primer tipo de hueso que se forma y se caracteriza por: 1) su rápido depósito a lo largo del recorrido de los vasos, 2) su matriz colágenas poco organizada, 3) por la gran cantidad de osteoblastos atrapados en la matriz mineralizada y 4) su capacidad reducida de carga. El hueso reticular se forma como proyecciones en forma de dedo a lo largo de los vasos neoformados. Las trabéculas de hueso reticular están conformadas de modo que circundan al vaso. Las trabéculas se engruesan por intermedio del depósito de más hueso reticular; las células (osteocitos) quedan atrapadas y se organiza el primer grupo de ostiones primarios. En ocasiones, el hueso reticulado es reforzado por el depósito del denominado hueso con fibras paralelas, cuyas fibras colágenas se organizan no en un patrón reticular sino en uno concéntrico (105).

d. Modelado y remodelado del tejido:

La formación inicial de hueso es un proceso rápido. En el término de algunas semanas, todo el alvéolo posextracción estará ocupado por hueso reticular o por esponjoso ósea primario, como también se denomina a este hueso.

El hueso reticular ofrece: 1) un armazón estable, 2) una superficie sólida, 3) una fuente de células osteoprogenitoras y 4) una rica irrigación sanguínea para el funcionamiento de las células y la mineralización de la matriz.

El hueso reticular, con sus osteonas primarias, es reemplazado gradualmente por hueso laminar y médula ósea mediante el proceso de modelado y remodelado, como ya se describió, en el proceso de remodelado, las osteonas primarias son reemplazadas por osteonas secundarias (119).

Primero, el hueso reticular es recorrido hasta un cierto nivel por actividad osteoclástica. Este nivel del frente de resorción establece la llamada línea de reversión, que es también el punto de partida para la construcción del nuevo hueso que compone una osteona secundaria, aunque el modelado y el remodelado pueden comenzar temprano, la sustitución de todo el hueso reticular del alvéolo posextracción por médula ósea y hueso laminar insume varios meses (105).

En síntesis, después de la extracción dental, las primeras 24 horas se caracterizan por la formación de un coágulo de sangre y por el comienzo de la hemólisis. Dos o tres días después, el coágulo se contrae y lo reemplaza la formación de un tejido de granulación, vasos sanguíneos y fibras colágenas, una superficie sólida, una fuente de células osteoprogenitoras y una rica irrigación sanguínea para el funcionamiento de las células y la mineralización de la matriz (119).

El remodelado de los alvéolos comienza con la presencia de osteoclastos que inducen la resorción ósea, una semana después de la extracción, el alvéolo se caracteriza por un tejido de granulación que consiste en una red avascular, tejido conectivo joven, formación de osteoide en

la porción apical y recubrimiento epitelial de la herida; un mes después de la extracción, el alvéolo se caracteriza por un tejido conectivo denso que yace sobre el alvéolo residual, que ahora está relleno de tejido de granulación, comienza a emerger un patrón de hueso trabecular (105).

El recubrimiento con epitelio de la herida es completo, dos meses después de la extracción, la formación de hueso en el alvéolo está concluida. La altura ósea de los alvéolos originales todavía no se ha alcanzado y el patrón trabecular todavía está sometido a remodelado (119).

1.2.3. Requisitos para la regeneración ósea

- Aporte de células formadoras de hueso (osteoblastos) o de células con capacidad para diferenciarse en osteoblastos.
- Presencia de estímulos osteoinductores para iniciar la diferenciación de células mesenquimáticas en osteoblastos.
- Presencia de un ambiente osteoconductor que forme un andamiaje sobre el cual pueda proliferar el tejido invasor y donde las células osteoprogenitoras estimuladas puedan diferenciarse en osteoblastos y formar hueso (86).

La regeneración ósea es posible de obtener mediante la combinación de tres elementos: células viables, matriz extracelular y sustancias reguladoras insolubles (factores de crecimiento); sin dejar de mencionar factores locales que también son influyentes, como los entornos mecánicos y vasculares (20).

1.2.4. Mecanismos relacionados al éxito de la regeneración ósea

a. Osteogénesis:

Es el proceso de formación y desarrollo de hueso nuevo (53). Los osteoblastos vivos son trasladados desde otras zonas del organismo hacia el lugar donde se necesitan. Este mecanismo es el que se produce en los injertos de *hueso autólogo*, en donde se establece una actividad de remodelado, que simultáneamente lleva a la reabsorción del material injertado y el reemplazo por hueso neoformado, para llegar a conseguir la incorporación total del injerto (53).

b. Osteoinducción:

Es el proceso de formación de hueso durante el desarrollo embrionario, el crecimiento y la reparación en tejidos donde originalmente no existe. Se trata del proceso de estimulación de la osteogénesis, se produce merced a la liberación de proteínas osteoinductivas (BMPs) que favorecen la diferenciación celular, haciendo posible la transformación del tejido conectivo (fibroblastos) en cartílago (condroblastos y condrocitos) que posteriormente será calcificado, invadido por vasos y finalmente reemplazado por hueso (53).

Son ejemplo de materiales osteoinductivos: el hueso autólogo en la fase de reabsorción que libera proteínas morfogenéticas; el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) que estimulan la quimiotaxis, diferenciación y proliferación celular y las proteínas morfogenéticas (99).

c. Osteoconducción:

Consiste en la creación de un andamiaje o matriz física apropiada para la entrada de osteoblastos precursores en el defecto; este proceso suele continuarse con la reabsorción progresiva del material insertado (53). Los materiales osteoconductores son guías para el crecimiento óseo y permiten que se deposite el hueso nuevo, el cual se formará por sustitución progresiva. Son ejemplos de materiales osteoconductores: hueso autólogo, fibrina autóloga, hidroxiapatita reabsorbible, sulfato de calcio, fosfato tricálcico, fibrina liofilizada, hueso desmineralizado, cristales cerámicos bioactivos, entre otros (98).

1.2.5. Factores relacionados con la edad y el sexo en la regeneración ósea

a. Parathormona (PTH).

La PTH es una proteína de 84 aminoácidos (aa) secretada por las células principales de la paratiroides, su acción celular a nivel óseo consiste en aumentar el número de osteoclastos al parecer a través de una primera acción sobre el osteoblasto, que tiene receptores para ella (88).

A partir de la quinta década de la vida existe aumento de los niveles de PTH circulante. Así pues, sus niveles en el transcurso de la octava década son 30% más altos que durante la quinta, este hiperparatiroidismo moderado es debido a la disminución de la calcemia, propia de la edad. Esta, a su vez, es debida a la disminución de la 1,25 dihidroxi colecalciferol $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, como consecuencia del empobrecimiento de la función renal propia del

envejecimiento resultados recientes sugieren que este hiperparatiroidismo podría ser responsable de la pérdida ósea cortical, dado que la PTH induciría una pérdida ósea a este nivel y no a nivel trabecular (25).

b. Calcitonina (CT).

La CT es una proteína de 32 aa secretada por las células C tiroideas, su principal efecto biológico es la inhibición de la resorción osteoclástica. Múltiples factores modifican su secreción, entre ellos la calcemia, las hormonas sexuales (las mujeres tienen niveles inferiores a los hombres) y la edad (88, 25). La vitamina D es una hormona hipercalcemiante a nivel óseo la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y en menor grado la 25OH-D_3 , favorecen la resorción osteoclástica, liberando calcio y fósforo reutilizables en la mineralización ósea, otra de las acciones de la vitamina D es su influencia en la diferenciación y proliferación celular (8).

Durante el envejecimiento la absorción intestinal de calcio disminuye progresivamente, así como las posibilidades de aumentar su absorción en caso de aportes insuficientes, esta disminución es debida a su vez a la disminución de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ propia de la edad como consecuencia de la disminución de la filtración glomerular. Otros factores favorecedores de hipovitaminemia D en las personas de edad avanzada son la insuficiente exposición al sol y una pobre alimentación (25).

c. Estrógenos.

Es claro que la menopausia coincide con una aceleración de la pérdida ósea, se acompaña de modificaciones

biológicas que traducen el aumento de la remodelación ósea: la resorción y la osteoformación están aumentadas. Sin embargo, la carencia estrogénica induce un aumento más importante de la resorción que de la formación ósea, responsable de una osteoporosis tanto cortical como trabecular (25). Estas modificaciones duran aproximadamente cinco años después de la menopausia, siendo variables de una mujer a otra, mientras que la carencia estrogénica es definitiva la disminución del contenido óseo es transitoria. Los mecanismos que explican este fenómeno no están completamente elucidados, es claro de todas maneras, que los estrógenos ejercen un papel protector sobre el hueso en parte a través de la modulación en la cascada de citoquinas (25, 102).

En la postmenopausia han sido constatadas elevaciones en la producción de la interleuquina-1(I1-1) y del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) de monocitos de sangre periférica, otro factor incriminado sería la interleuquina-6 (I1-6) (25, 102). Estas tres citoquinas tienen acción osteoclástica, tanto separadamente como en conjunto (sinergismo) (93).

d. Citoquinas

Las citoquinas son producidas tanto por las células óseas, en particular por los osteoblastos, como por células del estroma medular adyacente, íntimamente relacionado con ellas, las citoquinas tienen similitudes en la secuencia de aminoácidos (por eso son consideradas como una superfamilia, y comparten funciones similares) en particular estimulan tanto a los precursores de los osteoblastos como a los osteoblastos maduros (81, 16).

1.3. FIBRINA RICA EN PLAQUETAS

Una de las últimas innovaciones en cirugía oral es el uso de concentrados de plaquetas para aplicaciones en ingeniería de tejidos in vivo: 1) el plasma rico en plaquetas (PRP) y 2) la fibrina rica en plaquetas (PRF). Los concentrados de plaquetas son una suspensión concentrada de factores de crecimiento, que actúan como aditivos quirúrgicos bioactivos que se aplican localmente para inducir la cicatrización de heridas (Kira et al. 2011)(12).

Simonpieri et al.(33) menciona el concepto de "regeneración ósea normal" (NBR), que incluye la regeneración a través de membranas PRF tanto del volumen de hueso y del tejido gingival, los mismos autores presentaron los resultados clínicos satisfactorios relacionados con la remodelación de todo el hueso alveolar y la restauración del volumen gingival, logrando las propiedades mecánicas y estéticas adecuadas.

PRF se compone de una matriz autóloga de fibrina de 4 cm aproximadamente, rica en plaquetas y leucocitos (ver Fig. 7 en Anexo), compuesto de una estructura tetra molecular, con citoquinas, plaquetas, citocinas, y las células madre dentro de ella, que actúa como un andamio biodegradable que favorece el desarrollo de microvascularización y es capaz de guiar la migración de células epiteliales a su superficie (20).

Tiene una arquitectura compleja de una fuerte matriz de fibrina con propiedades mecánicas favorables y se remodela lentamente, similar a la coagulación de la sangre. La diferencia entre el coágulo de sangre natural y PRF es que este último es más homogéneo, estable, fácil de manejar y colocar en el lugar indicado (Wu et al. 2012) (12).

1.3.1. ¿Qué es Fibrina?

La fibrina es la forma activada de una molécula plasmática llamada fibrinógeno (Mosesson et al. 2001) (29). Esta molécula fibrilar soluble está masivamente presente tanto en el plasma y en gránulos alfa de las plaquetas y juega un papel determinante en la agregación plaquetaria durante la hemostasis. Se transforma en un tipo de pegamento biológico capaz de consolidar la inicial agrupación de plaquetas, lo que constituye un muro de protección a lo largo de brechas vasculares durante la coagulación. De hecho, el fibrinógeno es el sustrato final de todas las reacciones de coagulación. Siendo una proteína soluble, el fibrinógeno se transforma en un fibrina insoluble por la trombina, mientras que el gel de fibrina polimerizada constituye la primera matriz cicatricial en el sitio de la herida (22).

La formación de una red de fibrina es el resultado de la transformación del fibrinógeno soluble (una gran glicoproteína) en una fibrina soluble por la acción de la trombina y el factor XIIIa. Este proceso se puede dividir en tres etapas: 1) la proteólisis del fibrinógeno por la trombina; 2) polimerización de monómeros de fibrina; y 3) la estabilización de la fibrina mediante el factor XIIIa. (12)

1.3.2. Concepto de Fibrina Rica en Plaquetas.

La Fibrina Rica en Plaquetas desarrollada en Francia por Choukroun en el 2001, es un concentrado plaquetario de segunda generación que nos brinda, en un coágulo o membrana, gran cantidad de factores de crecimiento, leucocitos y citoquinas que se obtienen mediante la

centrifugación de sangre autógena. Su fácil preparación y manipulación a diferencia de otros preparados plaquetarios hacen que pueda ser usada en la práctica clínica diaria (27).

Dohan et al. declaró que PRF tiene propiedades inmunológicas y antibacterianas, puede conducir a la proliferación de leucocitos, y tiene algunas citoquinas que pueden inducir la angiogénesis y reacciones pro / anti-inflamatorias (12).

La fibrina puede sufrir múltiples variaciones en su estructura debido a diferentes situaciones fisiológicas, tales como la concentración de iones de calcio y de fibrinógeno y la calidad de la misma. Por otra parte, la fibrina puede cambiar su estructura en pacientes con ciertas enfermedades concomitantes, como la diabetes y el síndrome nefrótico, entre otros (119).

1.3.3. Datos históricos

Los concentrados plaquetarios tienen un gran desarrollo con una fuerte base Biológica y Científica, lo cual los ha convertido en una herramienta a nuestro alcance que podemos ofrecer a nuestros pacientes (59).

En las últimas dos décadas se ha dado el mayor entendimiento de las propiedades fisiológicas de las plaquetas en la reparación de heridas, lo que ha permitido incrementar las aplicaciones terapéuticas en diferentes formas, con diversos resultados (55). Sin embargo su uso se ha sido registrado en la historia de la medicina desde 1915 donde el Dr. Grey, fue el primero en utilizar Fibrina de la sangre para controlar la hemorragia en una cirugía cerebral (52).

Pero fue hasta 1986 cuando Knighton & cols reportaron por primera vez el primer resultado clínico del uso de concentrados plaquetarios promoviendo cicatrización local (59).

Habiendo muchos investigadores destacados como Marx (PRP) en 1986 y Anitua (PRGF) en 1999, quienes aplicaron el uso de concentrados plaquetarios en cirugías maxilofaciales y han realizado numerosas investigaciones al respecto en el área (34).

En el 2000 el Dr. Choukroun, médico anestesista dedicado al tratamiento del dolor desarrolló la Fibrina Rica en Plaquetas (PRF), para el manejo de heridas de difícil reparación como tratamiento del dolor crónico, introduciendo el protocolo de PRF en Odontología desde el 2001 (59).

1.3.4. Protocolo de obtención de PRF

Su técnica de obtención consiste en la extracción de 10 ml de sangre de la vena antecubital del paciente (aunque en ocasiones se canaliza otra vena) y su inmediata centrifugación sin anticoagulantes a 3.000 rpm durante 10 min o a 2.700 rpm durante 12 min (30) (ver Fig. 14 en Anexo N° 6).

Algunos autores recomiendan aumentar la velocidad de centrifugación en pacientes anticoagulados hasta 18 min (106).

Cada tubo de extracción sanguínea equivaldrá a una membrana de fibrina (26), la sangre comienza a coagularse

inmediatamente al entrar en contacto con las paredes del tubo (36). El fibrinógeno se concentra inicialmente en la parte media-alta del tubo de muestra y, posteriormente, la trombina circulante la transformará en fibrina, creando un coágulo de esta que se localizará en la parte media del tubo tras la centrifugación (38); los eritrocitos, en la parte baja y el plasma acelular, en la parte superior (126) (ver Fig. 13 en Anexo N° 6).

Si la duración entre la toma de muestra sanguínea y la centrifugación es prolongada, la fibrina se polimeriza de forma difusa en el tubo y se obtiene solo un pequeño coágulo sin consistencia (119).

La sección de la muestra que se recoge es el coágulo de fibrina y plaquetas, una vez que se ha separado de la capa rica en eritrocitos. Se puede insertar directamente en el lecho quirúrgico en esta forma o se puede comprimir mediante la deshidratación del coágulo, de forma que se obtiene una membrana (82). Esto se puede realizar comprimiendo el coágulo entre 2 gasas estériles, o con la ayuda de instrumental adecuado que permite obtener membranas con un grosor y un tamaño constante (108).

Kobayashi et al.(2012) desarrollaron un sistema quirúrgico que consiste en 2 cucharas con un tope en el mango que condiciona una separación de 1 mm entre ambas (obteniendo así una membrana de ese espesor). La cuchara que se sitúa debajo tiene orificios para que el líquido que drena del coágulo pueda ser recolectado, ya que contiene una gran concentración de factores de crecimiento y proteínas como vitronectina y fibronectina (67)(ver Fig. 16 en Anexo N° 6).

También se puede colocar el coágulo en la caja de PRF Box y se cubre con el compresor y la tapa. Esto produce una membrana de fibrina autóloga de bajo costo en aproximadamente un minuto. El exudado recogido en la parte inferior de la caja puede ser utilizado para hidratar materiales de injerto (92) (ver Fig. 15 en Anexo N° 6).

Una vez confeccionada la membrana, la parte de esta más cercana a la capa de eritrocitos se colocará hacia el sitio que se quiere regenerar, porque es aquella la que contiene más factores de crecimiento, ya que las plaquetas no se distribuyen de igual modo dentro y en la superficie del coágulo (82).

1.3.5. Arquitectura del coágulo y la membrana de la PRF

El coágulo de PRF contiene un 97% de plaquetas y más de un 50% de los leucocitos del coágulo inicial (así como linfocitos), dando lugar a una matriz fuerte de fibrina con una distribución tridimensional específica capaz de liberar factores de crecimiento y proteínas implicadas en la curación de heridas, promoviendo la proliferación y diferenciación celular (82) (ver Fig. 8 en Anexo N° 6).

El protocolo de PRF es muy simple y de bajo costo, se recoge la sangre en tubos de vidrio o tubos de plástico revestidos de vidrio e inmediatamente se centrifuga con suavidad; se forman tres capas: un glóbulo rojo (RBC) en el fondo, plasma acelular (Plasma pobre en plaquetas [PPP]) en la parte de arriba, y un coágulo de PRF en el medio. Este coágulo combina muchos promotores de curación y de inmunidad,

puede ser utilizado directamente como un coágulo o después de la compresión como una membrana fuerte (32).

El coágulo PRF se produce mediante una polimerización natural durante la centrifugación, y su arquitectura natural de la fibrina parece responsable de una liberación lenta de factores de crecimiento y glicoproteínas (33). Aunque los factores de crecimiento de plaquetas juegan un importante papel en la biología de la PRF, la arquitectura de la fibrina (22) y el contenido de leucocitos son dos parámetros clave (36) (ver Fig. 9 Anexo N° 6).

No hay diferencia significativa en la arquitectura de PRF utilizando diferentes tubos colectores y técnicas de compresión, incluso si estos dos parámetros podrían haber influido en el contenido del factor de crecimiento y propiedades de la matriz biológica (32).

El coágulo de PRF se puede describir como un compuesto de dos partes principales observables a simple vista: una porción de fibrina amarillo, que constituye el cuerpo principal, y una porción de color rojo situado en el final del coágulo (lleno de glóbulos rojos). Entre estas dos zonas, una capa de color blanquecino llamada "capa leucocitaria" se puede observar a simple vista. Más allá de la base de la capa leucocitaria, distinguimos fibras de fibrina y algunos glóbulos rojos dispersos. Por lo tanto, las plaquetas parecen estar muy activas durante el protocolo de preparación de PRF. La fibrina se organiza en hebras de forma paralela con claridad que forma una matriz espesa y densa sin embargo es imposible distinguir elementos celulares atrapados dentro de esta red condensada (32).

Los recuentos de plaquetas mostraron claramente que no había casi ninguna plaqueta dentro de la capa de glóbulos rojos, la PPP, o el exudado proporcionado por la compresión del coágulo de PRF. Por lo tanto, la mayoría de las plaquetas procedentes de la muestra de sangre se recogieron en la membrana de PRF. Este resultado confirma los primeros estudios (30) sobre las concentraciones de factores de crecimiento plaquetario en la membrana de PRF. Los recuentos de leucocitos confirmaron que más de la mitad de los leucocitos estaban atrapados en las membranas del FRP y se recolectaron principalmente linfocitos pequeños (37).

La distribución de plaquetas y de leucocitos en el coágulo no fue uniforme. Las plaquetas y los leucocitos se concentraron en una capa intermedia situada entre los glóbulos rojos y el coágulo de fibrina y representan una capa leucocitaria macroscópica en la superficie PRF-coágulo, la distribución de plaquetas y leucocitos es cada vez más escasa cuando nos alejamos del coágulo y no hemos encontrado más plaquetas o leucocitos más allá de la primera mitad del coágulo amarillo. En cuanto a la recolección de coágulo para uso quirúrgico, los profesionales deben recoger esta capa intermedia blanquecina. Por lo tanto, es necesario preservar una pequeña capa de glóbulos rojos al final del coágulo de PRF para recoger la mayor cantidad de plaquetas y leucocitos (32).

Sólo unos pocos glóbulos rojos fueron identificados en el resto del coágulo, que eran probablemente artefactos debido a la manipulación de coágulo, la morfología de las plaquetas está totalmente modificada por los procesos de agregación y coagulación (127). Por lo tanto, no fue posible identificar a las plaquetas no- activadas (cuerpos discoidales), sino solamente un gran agregado de polímeros plaquetas-fibrina (32).

1.3.6. Mecanismo de acción

Los fundamentos de esta técnica tratan de aunar y utilizar los efectos positivos de las sustancias implicadas en el proceso de cicatrización, como plaquetas, fibrina y leucocitos, que actuarían sinérgicamente. Además, se multiplica el efecto de la coagulación/regeneración tisular en el sitio quirúrgico mediante un coágulo natural que forma una matriz de fibrina que une los tejidos lesionados, permitiendo así la proliferación y la migración celular, la aposición de la matriz y el remodelado (ver Fig. 9 en Anexo N° 6). PRF tiene un gran potencial de regeneración natural, acelerando la curación tanto de tejidos blandos como duros (82).

Es importante conocer el mecanismo de acción de la cicatrización tisular. En primer lugar, se produce una hemostasia para evitar la hemorragia, mediada por una vasoconstricción y la agregación plaquetaria (54), las plaquetas contienen más de 30 factores de crecimiento, además de péptidos con actividad antibacteriana (21). La liberación lenta de la trombospondina 1 explica las propiedades antihemorrágicas inmediatas del coágulo de PRF (90).

Al final de esta fase se formará fibrina, lo que conducirá a la creación del trombo (54). La matriz de fibrina actúa como un andamiaje para células mesenquimales indiferenciadas, facilitando su diferenciación para contribuir a la curación de heridas (126).

Posteriormente se produce una fase inflamatoria: la fibrina expresa receptores CD11c que al unirse a CD18 forman

integrinas, que facilitan la adhesión de leucocitos al endotelio vascular. CD11c/CD18 son esenciales para el proceso de migración y activación de muchos leucocitos como los neutrófilos (65).

Los leucocitos principalmente producen citocinas y factores de crecimiento en el lugar de la lesión como la interleucina (IL) 1 β y la IL-6, y el factor de necrosis tumoral alfa que son proinflamatorios, mientras que la IL-4 es antiinflamatoria (73).

Los monocitos se infiltran en la lesión y se diferencian en macrófagos, que producen colagenasas que actúan limpiando la herida. Estos, junto con los granulocitos, producen mediadores inflamatorios como leucotrienos B4 y el factor activante de plaquetas, que estimulan la vasodilatación y facilitan la producción de citocinas antiinflamatorias y de enzimas proteolíticas. También se libera el factor de crecimiento transformante β , que activa los queratinocitos y los factores de crecimiento derivados de plaquetas, IL-1, factor de crecimiento fibroblástico y factor de necrosis tumoral alfa. Estas sustancias estimulan a los fibroblastos para producir colágeno que mejorará la angiogénesis y bloquean la actividad de las proteasas bacterianas (82, 38).

A continuación se produce una re-epitelización, la formación de nuevos vasos sanguíneos y la síntesis de colágeno. Entre los factores de crecimiento liberados por las plaquetas se encuentra el factor de crecimiento vascular endotelial, que es un promotor de la angiogénesis. Otros serían el factor de crecimiento insulínico tipo 1, el factor de crecimiento fibroblástico, o el factor de crecimiento del tejido conectivo, entre cuyas funciones destacan la promoción de la división, la proliferación y la diferenciación celular, el aumento de la

síntesis de colágeno, el estímulo de la angiogénesis y la retirada del tejido necrótico, con el fin de acelerar la reparación y la regeneración tisular. Además, el atrapamiento de células madre en el coágulo de fibrina permite la restauración vascular y tisular (38).

Induce la diferenciación y la proliferación de osteoblastos, estimula la integración y el remodelado óseo, la respuesta mitogénica del periostio produciendo la reparación ósea y estimula la expresión del gen *RUNX2* (que codifica proteínas que favorecen la diferenciación osteoblástica), la mineralización de la matriz y la actividad de la fosfatasa alcalina, y disminuye la expresión del inhibidor de la mineralización facilitando la producción de nuevo hueso. Las proteínas morfogenéticas óseas embebidas en la matriz de fibrina son liberadas progresivamente e inducen la producción de hueso ya que son osteoconductoras. Produce también la migración de células del ligamento periodontal y de fibroblastos gingivales (82).

Finalmente, los linfocitos producen factores de crecimiento y contribuyen al remodelado tisular durante esta última fase de la curación. Estos productos son liberados en el lugar de la herida de forma lenta y mantenida durante un tiempo prolongado de más de 7 días (82).

1.3.7. Fundamentos biológicos de la composición de PRF

La Fibrina Rica en Plaquetas (PRF) a menudo llamada como PRF de Choukroun por su inventor, pertenece al concentrado de plaquetas de segunda generación, contiene en una sola membrana de fibrina los constituyentes de la muestra de sangre favorable para la curación e inmunidad (39). Aunque

PRF pertenece a una nueva generación de concentrado de plaquetas, en primer lugar la actividad biológica y tecnológica de la molécula de fibrina es suficiente en sí misma para darse cuenta de su importante capacidad cicatrizal y una perfecta comprensión de sus componentes que se traducirá en los resultados clínicos obtenidos y posteriormente extender los campos de las aplicaciones terapéuticas (29).

El protocolo de producción de la PRF intenta acumular plaquetas y citocinas liberadas en un coágulo de fibrina (55). Los gránulos presentes en plaquetas contiene muchas proteínas, que pueden ser específicos de plaquetas (por ejemplo beta tromboglobulinas) o no específico de plaquetas (fibronectina, trombospondina, fibrinógeno.) calcio y serotonina, etc. También la doble capa de fosfolípidos de las plaquetas constituye muchos receptores para otras moléculas (30).

El fibrinógeno es el sustrato final de todas las reacciones de coagulación que se transforma en una fibrina insoluble por la trombina mientras que el gel de fibrina polimerizado constituye la primera matriz cicatrizal en el sitio de la herida (22), la característica de polimerización natural y lenta durante la centrifugación, junto con la acción fisiológica de la trombina sobre el fibrinógeno autólogo recogido es crucial para determinar la organización de tres dimensiones de la red de fibrina aún más altamente coherente que los coágulos de fibrina naturales (29).

a. Plaquetas y factores de crecimiento

La activación de plaquetas es fundamental para iniciar y apoyar la hemostasia, debido a la agregación en el sitio de

la lesión y la interacción con los mecanismos de la coagulación (30). Las plaquetas en el tubo se acumulan en la parte inferior del coagulo de fibrina, en la unión entre los glóbulos rojos y el coagulo de FRP. Es por ello, que esta porción es de interés clínico, e incluso más eficaz que la parte superior del coagulo de fibrina. Las plaquetas contienen en su interior productos bioquímicos, como los factores de crecimiento (92).

La determinación in vitro sobre la liberación de factores de crecimiento en PRF, PDGF-AB, TGF-beta 1, EGF y VEGF obtenidos a 300 minuto equivalentes fue de 0.295×10^{-16} , 0.998×10^{-16} , 1.7×10^{-18} , y 0.5×10^{-18} g por plaquetas respectivamente (30).

La PRF libera altas cantidades de tres principales factores de crecimiento: factor de crecimiento transformante β -1 (beta-1 TGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas AB (PDGF-AB), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y un importante glicoproteína (trombospondina-1, TSP-1) durante más de 7 días. Se ha demostrado que las cantidades iniciales de extracción de factores de crecimiento poco después de la preparación de membranas es significativamente menor que las cantidades totales liberadas después de 7 días (29).

- Factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF beta-1), un regulador inflamatorio, es el agente más potente entre todas las citoquinas y puede inducir una síntesis masiva de colágeno y fibronectina (48).
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) esencial para regular la migración, la proliferación y la supervivencia de los linajes de células

mesenquimáticas, y por tanto, desempeña un papel esencial en la cicatrización fisiológica (48).

- La presencia de Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el más poderoso y omnipresente factor de crecimiento vascular, da inicio a la angiogénesis y hará que sea posible dirigir y redefinir el plan de desarrollo del crecimiento de la red (119).

Aparte de estos, la PRF también secretan factor de crecimiento endotelial (EGF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y tres importante citoquinas proinflamatoria IL-1b, IL-6, y TNF- α . (55).

- Interleucina 1B (IL-1B): Mediador de la inflamación, estimula los linfocitos (119).
- Interleucina 6 (IL-6): Interviene como modulador de la inflamación, aumentando la síntesis de colágeno estimula la secreción de anticuerpos. y en conjunto con la IL-3 promueve la proliferación de células madres hematopoyéticas in vitro (48).
- El Factor de Necrosis tumoral alfa (TNF alfa) activa los monocitos y estimula las capacidades de remodelación de los fibroblastos, además, aumenta la fagocitosis y la citotoxicidad de neutrófilos y modula la expresión de IL-1 e IL-6 (1). Incrementa la síntesis de colágeno fibrilar (55).

Por último, es de gran interés tener en cuenta que la matriz de PRF contiene glicosaminoglicanos (heparina, ácido hialurónico) de la sangre y plaquetas. Su aspecto histológico sigue la arquitectura fibrilar de fibrina, lo que significa que estos enlaces glicánicos se incorporan dentro de polímeros de fibrina. Los glicosaminoglicanos tienen

una fuerte afinidad con pequeños péptidos circulantes (por ejemplo, citocinas de plaquetas) y una gran capacidad para promover migraciones celulares y procesos de curación (31) (ver Fig. 10 en Anexo N° 6).

Aunque la fibrina rica en plaquetas (PRF) solo parece un autólogo gel de fibrina con propiedades cicatrizales, en realidad es un nuevo concepto de concentrado de plaquetas (89). Su protocolo de producción promueve acumular plaquetas y liberar citoquinas en un coágulo de fibrina. Estos datos ya están documentados para los concentrados de plaquetas de generaciones anteriores (es decir, diferentes tipos de plasma concentrado rico en plaquetas) (122). Sin embargo, hasta la fecha nunca ha sido evaluada la tecnología de PRF. La cuantificación de citoquinas de plaquetas en el PRF, por tanto, constituye un paso significativo en la comprensión de este biomaterial, debido a que estas moléculas solubles son la clave de mediadores de la inflamación y curación (50). Sin embargo, en realidad, mucho más que la cuantificación, es su modo de incorporación en la matriz de fibrina la que es muy importante determinar (30).

Además, un modo de polimerización progresiva significa un aumento en la incorporación de las citoquinas circulantes en las mallas de fibrina (citoquinas intrínsecos). Tal configuración implica un aumento de la vida útil de estas citoquinas, porque van a ser liberadas y usadas únicamente en el momento de la remodelación de la matriz cicatrizal inicial (efecto a largo plazo) (30).

La polimerización lenta de PRF con concentraciones de trombina fisiológica implica una matriz con una arquitectura muy elástica particularmente favorable para la

migración celular y la retención de la molécula soluble. Por el contrario, el modo de polimerización rápida de PRP hace que la incorporación íntima de las citocinas en la matriz de fibrina sea difícil. Debido a las altas tasas de trombina necesarias para el rápido ajuste del adhesivo, esta fibrina polimerizará rígidamente (uniones condensadas bilaterales). Las citocinas liberadas de plaquetas por lo tanto será extrínseca, es decir, estarán atrapadas en la suspensión coloidal entre las mallas de la red de fibrina durante de gelificación (30).

Durante la gelificación las fibrillas de fibrina se pueden ensamblar de 2 formas, uniones bilaterales o uniones equiláteras. En PRP existen uniones bilaterales con grandes concentraciones de trombina que permiten el engrosamiento de polímero de fibrina con una red rígida resultando en un bajo atrapamiento de citoquinas y migración celular (ver Fig. 11 en Anexo N° 6). Sin embargo, en las uniones de PRF equiláteros están presentes con débiles concentraciones de trombina formando una red de fibrina fina y flexible que es más elástica favoreciendo el atrapamiento de citoquinas y la migración celular (29) (ver Fig. 12 en Anexo N° 6).

b. El papel clave de los leucocitos.

El papel de los leucocitos en concentrados de plaquetas en realidad es un tema muy controvertido, para algunos autores, los leucocitos deberían ser desechados de la preparación, con el fin de evitar los procesos inflamatorios, sin embargo, la mayor parte de los concentrados utilizados contienen leucocitos (Weibrich et al., 2003) (122) y claramente no hay buenas razones científicas para

descartar estos elementos clave (Martin y Leibovich, 2005) (87).

Además de la función anti-infecciosa, los leucocitos producen grandes cantidades de VEGF (Nielsen et al. 2001; Werther et al. 2002), que es conocido por promover el proceso de curación. Adicionalmente, ya que los concentrados plaquetarios contienen cantidades similares de ambos estimuladores de la angiogénesis (VEGF, bFGF) y los inhibidores (endostatin, TSP-1 italiano et al. 2008), el VEGF producido por los leucocitos podría ser muy importante en la promoción de la angiogénesis (97,123, 60).

Puede ser considerado como fuente inactiva de factores de crecimiento. Cuando el nivel de VEGF o TGFb-1 se vuelve demasiado bajo, los leucocitos pueden producir nuevas moléculas para apoyar un nivel necesario de estos factores de crecimiento. Este mecanismo debe ser analizado en detalle, debido a la influencia de los leucocitos sobre las posibles aplicaciones en biotecnología de PRF de Choukroun que es un parámetro clave. Por otra parte, es probable que la liberación lenta de las citocinas en PRF de Choukroun esté regulada en parte por los leucocitos incrustados en la matriz de PRF (33).

c. TSP-1 y las aplicaciones relacionadas

TSP-1 no es un factor de crecimiento, sin embargo, la liberación lenta de esta molécula ofrece algunas perspectivas para otras aplicaciones clínicas, funciona como un proteína matricelular Las proteínas matricelulares no contribuyen a la integridad estructural de la matriz

extracelular pero si modulan las interacciones célula-matriz. (33).

TSP-1 contiene una serie de diversos módulos y presenta muchas funciones. En combinación con el factor de von Willebrand y el fibrinógeno, el TSP-1 contribuye a la formación del coágulo. El TSP-1 se une al factor de von Willebrand en un sitio blanco de las proteasas, que lo protege de la proteólisis (Bonney et al. 2006) (11).

Esto mantiene la integridad de los principales conectores moleculares entre las plaquetas en el desarrollo del coágulo. Por otra parte, TSP-1 interviene en un mecanismo alternativo o de reserva para el factor de Von Willebrand (Jurk et al. 2003) (61). El papel clave de la TSP-1 en el fortalecimiento del coágulo y la protección podría ser útil en muchas situaciones clínicas, en particular con pacientes bajo anticoagulantes o como un antihemorrágico natural en un sitio quirúrgico, estas aplicaciones potenciales deben ser probados con precisión y validadas (33).

La PRF estimula varias funciones biológicas tales como quimiotaxis, angiogénesis, proliferación, diferenciación y modulación, lo que representa de esta manera un posible dispositivo terapéutico para una regeneración más rápida y eficaz de tejidos duros y blandos. Las plaquetas también juegan un papel en los mecanismos de defensa del huésped en el sitio de la herida, por la entrega de péptidos de señalización que atraen a los macrófagos. Los concentrados de plaquetas pueden contener pequeñas cantidades de leucocitos que sintetizan las interleucinas implicados en la reacción inmune no específica (33).

d. Angiogénesis e inmunidad.

La fibrina es la guía natural de la angiogénesis. La angiogénesis consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos dentro de la herida. Se requiere una matriz extracelular para permitir la migración, división y cambio de fenotipo de las células endoteliales. Se ha demostrado claramente que la matriz de fibrina conduce directamente a la angiogénesis (40).

La propiedad de angiogénesis de la matriz de fibrina se explica por la estructura en 3 dimensiones del gel de fibrina y por la acción simultánea de citocinas atrapadas en las mallas. Además, factores solubles principales de la angiogénesis tales como el factor de crecimiento fibroblástico básico (FGFb), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) se incluyen en el gel de fibrina. Algunos estudios indican que FGFb y PDGF puede unirse a la fibrina con alta afinidad. Por lo tanto, la inducción directa de la angiogénesis podría explicarse por la unión de fibrina a numerosos factores de crecimiento (43, 20).

Los modelos in vitro desarrollados por Nehl y Herman han demostrado que la estructura y las propiedades mecánicas del coágulo de fibrina son también factores importantes. La rigidez de la matriz influye considerablemente en la formación del capilar por las células endoteliales en respuesta a estimulación de FGFb o VEGF. Estas diferencias en la configuración de la matriz de fibrina son cruciales para la comprensión de la

diferencias de la cinética biológica entre el adhesivo de fibrina, concentrado de plasma rico en plaquetas (CPRP), y PRF (96).

- La fibrina constituye un apoyo natural a la inmunidad

La fibrina y productos de degradación del fibrinógeno (FDP) estimula la migración de neutrófilos y aumenta la expresión de receptor CD11c / CD18. Estos receptores permiten la adherencia de los neutrófilos al endotelio y fibrinógeno (76). Los monocitos llegan al sitio de la lesión más tarde que los neutrófilos. Se ha demostrado que la colonización de la herida por macrófagos está controlada por la fibronectina a través de las propiedades físicas de fibrina (71).

PRF, tal como una matriz de fibrina fisiológica, sirve como una red de células madre, especialmente cuando una angiogénesis acelerada se desarrolla en el membrana de fibrina (121). Este aspecto es de particular interés en el caso de defectos óseos grandes ya que su curación requiere la acumulación de células madre medulares y su conversión en el fenotipo de osteoblasto. (20).

- La fibrina y las células madre mesenquimales

Las células madre mesenquimales de la médula ósea contribuyen a la regeneración del conjunto de células óseas y muchos otros tejidos (20). Estas células indiferenciadas son reclutadas de la sangre a los tejidos lesionados, en los que son capaces de

diferenciarse en varios tipos de células. Esta diferenciación inicial ocurre necesariamente en una transitoria matriz cicatrizal formada por fibrina y fibronectina. Esto es porque la fibrina se utiliza preferentemente como matriz de soporte para el trasplante de estas células (13, 6).

– La fibrina y tejido óseo

La formación de hueso requiere la coordinación de una variedad de procesos fisiológicos. Estos procesos implican señales moleculares mediadas principalmente por citoquinas y factores de crecimiento. Las plaquetas contienen diversos factores de crecimiento y citoquinas que juegan un papel clave en la inflamación y la cicatrización ósea. Las plaquetas también secretan fibrina, fibronectina y vitronectina, que actúan como moléculas de adhesión para una eficiente migración celular. Esto ha llevado a la idea de utilizar las plaquetas como herramientas terapéuticas, para mejorar la formación de hueso particularmente en la regeneración ósea (20).

La interacción directa entre la fibrina y células óseas durante la curación no están suficientemente documentadas. Por otro lado, numerosos estudios en animales comprobaron el efecto de fibrina sobre la cicatrización ósea. Los resultados son contradictorios; la cicatrización ósea ha mejorado o se mantiene sin cambios (113). Estas divergencias pueden ser causadas por diferencias entre los modelos utilizados: el tipo de animal, el defecto óseo y el gel de fibrina. Sin embargo se conoce que la fibrina es una matriz de

soporte para las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) transplantadas. Por lo tanto, la matriz de fibrina asociada con BMPs tiene propiedades hemostáticas y conductivas óseas (64). Las BMP enredados en la matriz de fibrina son progresivamente liberadas, y al ser trasplantadas intramuscularmente son capaces de inducir hueso. Esta liberación progresiva de citoquinas es una característica común del coágulo de fibrina natural in vivo y probablemente de PRF (20).

PRF promueve la expresión de fosforilados extracelular regulada por señales de la proteína quinasa (p-ERK) y estimula la producción de osteoprotegerina (OPG) que a su vez provoca la proliferación de osteoblasto. La fosforilación de proteínas en restos de tirosina es un componente clave en la regulación del crecimiento, la diferenciación y otras respuestas de células eucariotas. La vía de señalización extracelular regulada por la señal de la proteína quinasa (ERK) es una de las cascadas de proteínas de quinasas activadas por mitógenos y juega un papel importante en la regulación del crecimiento y diferenciación celular. La osteoprotegerina (OPG), un inhibidor natural de la diferenciación de osteoclastos, es un factor clave que regula la formación de osteoclastos (20).

Se comparó la influencia de PRP y PRF sobre la proliferación y la diferenciación de los osteoblastos y demostró que la afinidad de los osteoblastos a la membrana de PRF pareció ser superior que la afinidad de los osteoblastos a PRP (35).

1.3.8 Diferencias entre PRP y PRF

Aunque ambos productos de concentrados de plaquetas se han utilizado en técnicas regenerativas, las principales características diferenciales pueden verse a continuación (105) (Tabla 5):

Diferencias entre PRP y PRF	
PRP	PRF
	PRF presenta una mayor cantidad de plaquetas y leucocitos, así como de factores de crecimiento tales como PDGF, VEGF y TGF, y cuotas muy representativas de fibrina, fibronectina y vitronectina
Las uniones bilaterales que se forman debido a las altas concentraciones de trombina determinan una malla con una estructura muy rígida	Su baja concentración en trombina determina una estructura más flexible capaz de favorecer el atrapamiento de citocinas y la migración de células como los leucocitos, que contienen VEGF. Su disposición espacial sirve de sustrato a las plaquetas para atraer quimiotácticamente a células madre circulante.
No se conoce del todo	El contenido exacto y la arquitectura de la membrana son conocidos.

Es usado como una capa de fibrina transitoria añadida en el sitio quirúrgico.	Su arquitectura fuerte de fibrina permite su uso como una verdadera membrana o tejido.
Libera rápidamente los factores de crecimiento y su matriz desaparece pronto (durante las primeras 4 h). Además, gran parte de su contenido plaquetario se disuelve rápidamente en el lecho quirúrgico.	Libera factores de crecimiento y proteínas de membrana durante más de 7 días.
Es un adyuvante farmacéutico transitorio.	Es un biomaterial sólido.
Más costoso	Económico
Técnica lenta y engorrosa. Requiere más fases para su obtención.	Técnica rápida (< 20 min).
No existe una estandarización en los diferentes protocolos que han surgido para su elaboración.	Existe una estandarización en su protocolo de elaboración.
Requiere el uso de anticoagulante.	No se emplean aditivos, lo que lo convierte en una técnica estrictamente autógena.

Tabla 5

1.3.9 Fibrina Rica en Plaquetas y su posible relación con el cáncer.

Los resultados y observaciones en estudios como de Martínez et. al (128). Afirman únicamente que son hipótesis, sospechas o indicios que establecen la posible relación de la aplicación terapéutica de PRF y la carcinogénesis, teniendo en cuenta ciertas semejanzas de ambos mecanismos bioquímicos que se han observado en las investigaciones publicadas y revisadas. En cualquier caso, la revisión de la literatura no ha permitido aportar evidencias científicas que relacionen la aplicación terapéutica de PRF o factores de crecimiento recombinantes con la transformación carcinomatosa de tejidos normales o displásicos.

Se considera necesaria la realización de estudios experimentales y clínicos para descartar la existencia de alteraciones genéticas y/o cromosómicas en tejidos donde se han aplicado dosis terapéuticas de factores de crecimiento. Sólo la evidencia científica de estas futuras investigaciones demostraría que los mecanismos bioquímicos y moleculares que ejercen los sobreconcentrados tisulares de factores de crecimiento no son carcinogénicos, ni favorecen la progresión maligna de tejidos displásicos. Aunque no se ha descrito ningún efecto indeseable en los numerosos casos clínicos tratados con esta terapia, la mínima posibilidad de que aparezca una patología tan grave como el cáncer oral justificaría la realización de estos estudios

1.3.10 Ventajas de la PRF

- Técnica sencilla y económica y que se realiza rápidamente (en menos de 20 min), ya que únicamente precisa solo una centrifugación.

- Es un material natural y fisiológico que no precisa el empleo de aditivos y que además tiene unas propiedades moleculares favorables, que permiten la liberación de factores de crecimiento durante un tiempo prolongado.
- Acelera la curación del sitio quirúrgico y reduce el riesgo de contaminación.
- Disminuye el edema y el dolor postoperatorio en el paciente.
- Permite la obtención de numerosas membranas simultáneamente.
- Es inocuo, ya que es preparado a partir de la propia sangre del paciente, eliminando la posibilidad de transmisión de enfermedades parenterales, así como de alergias o reacciones inmunes de rechazo.
- Desde el punto de vista quirúrgico, es un procedimiento muy ventajoso porque ayuda en la homeostasis, previene la dehiscencia gingival y favorece la curación y el remodelado de las encías.
- Actúa a su vez como barrera que evita el ingreso de los tejidos blandos circundantes al lecho postextracción interfiriendo en la cicatrización ósea.
- Se puede utilizar únicamente o en combinación con injertos de hueso, dependiendo de la finalidad.(Fig. 18)

- Se utiliza como una membrana, esto evita un procedimiento quirúrgico al sitio donante y resulta en una reducción de la incomodidad del paciente.
- Los estudios de PRF se presentan para ser más eficiente y con menos controversias sobre sus resultados clínicos finales en comparación con PRP. (105)

1.3.11 Inconvenientes de PRF

- La cantidad de membranas que se pueden extraer es limitada, ya que proceden del propio paciente.
- El éxito de la técnica depende de la velocidad de extracción de la sangre y la transferencia a la centrifugadora. Las muestras de sangre, empiezan a coagular casi de inmediato al estar en contacto con el tubo.
- Posible rechazo al tratamiento por miedo a la punción requerida para la extracción de sangre (105).

1.3.12 Aplicaciones Clínicas

- Reconstrucción de rebordes alveolares atróficos.
- Elevación de seno maxilar (Fig. 17).
- Relleno de cavidades quísticas post quistectomía.
- En exodoncias múltiples, para conservar la altura del reborde alveolar (ver Fig. 20 en Anexo N° 6).

- En defectos óseos generados por la inclusión de caninos o terceros molares (ver Fig. 19 en Anexo N° 6).
- En defectos óseos periapicales, luego de una apicectomía, por ejemplo.
- Regeneración ósea alrededor de implantes osteointegrados, rellenando el defecto inmediatamente luego de haber colocado el o los implantes.
- En injertos óseos en bloque, para rellenar la zona donante, estimulando su regeneración y para cubrir y ayudar a remodelar el bloque a utilizar, compactándose las zonas limítrofes del injerto, evitando así los escalones óseos.
- Reconstrucción de grandes defectos óseos post cirugía oncológica.
- Como complemento de la cicatrización palatal de la herida después de realizar un injerto gingival libre.
- Como un andamio potencial en los procedimientos de revascularización pulpar de diente permanente inmaduro necrótico: ya que es rico en factores de crecimiento, parece aumentar la proliferación y diferenciación celular, aumentar la angiogénesis, actuando como una matriz para el crecimiento del tejido, y la regulación de la reacción inflamatoria (119).

2. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Tovar Flores Janiouska Lorena. APLICACIÓN DE FIBRINA RICA EN PLAQUETAS EN LA CICATRIZACIÓN Y REGENERACIÓN POST-EXODONCIA DENTARIAS EN PACIENTES CON RIESGO Y CON OSTEONECROSIS MAXILAR INDUCIDA POR BIFOSFONATOS (119). A través de la interpretación de los datos obtenidos de la investigación, se puede concluir que la PRF es una alternativa de tratamiento para los pacientes con riesgo de osteonecrosis maxilar (ONM), ya que mejora de forma significativa la cicatrización de los tejidos y la regeneración ósea. El tratamiento con Fibrina rica en Plaquetas, es una buena opción de tratamiento de pacientes con ONM en estadio I y II, y presenta mejorías en pacientes en estadio III. Es un material económico, de fácil preparación y manipulación. Su efecto máximo en tejidos blandos, se puede observar clínicamente a la semana de aplicado, sin embargo, su acción se prolonga, a diferencia de otros concentrados plaquetarios.

Ortega Oriana; Paredes Andreina. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA REGENERACIÓN ÓSEA OBTENIDA CON QUITOSANO Y PLASMA RICO EN FIBRINA (99).

Los grupos estudiados con ambos materiales demostraron un comportamiento proliferativo de tejido óseo evidente radiográficamente. El PRF demostró tener la capacidad de regenerar el mineral óseo de manera rápida, alcanzando grado 3 a los 30 días de ser implantado, la membrana de quitosano como biomaterial aloplástico, alcanzó nivel de regeneración ósea grado 3 a los 120 días.

Los hallazgos radiográficos, demuestran que en los alveolos tratados con el material autólogo se observa una estructura ósea desorganizada, en comparación con el trabeculado óseo con el material aloplástico, esto podría deberse a la velocidad de regeneración que reflejó el PRF en el tratamiento.

M^a del Mar Jovani Sancho. PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN LA REGENERACIÓN ÓSEA DE ALVEOLOS POST EXODONCIA. ESTUDIO RADIOGRÁFICO (80).

No se ha podido comprobar mediante análisis radiográfico subjetivo e informatizado, que el plasma rico en plaquetas (PRP) aporte beneficios en el proceso de regeneración ósea en alvéolos post-extracción de terceros molares mandibulares incluidos.

Los resultados sobre la eficacia de preparados plasmáticos ricos en plaquetas que ofrece la literatura al efecto, son contradictorios. Se recomienda realizar estudios con aislamiento de la cavidad ósea residual. Los resultados del análisis radiográfico subjetivo personal y del informatizado coinciden y son equiparables.

Manoochehri Annia; Vielma María; Castillo Leonel. PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP) EN LA REGENERACIÓN ÓSEA DE ALVÉOLOS POST EXTRACCIÓN (83).

El PRP produce excelentes resultados en la regeneración ósea en alvéolos dentarios post extracción. Radiográficamente, el proceso de regeneración ósea a las 4 semanas post quirúrgicas se categorizó en el rango de regeneración ósea moderada, mientras que a las 16 semanas se logró una regeneración ostensible.

Con respecto a la localización del diente en la arcada, radiográficamente no se encontraron diferencias en la regeneración ósea entre los diferentes grupos de piezas extraídas.

ANTECEDENTES NACIONALES

Castro Núñez, Gabriela Mariana. EFECTO DE LA FIBRINA RICA EN PLAQUETAS EN EL ASPECTO CLINICO DE LA CICATRIZACIÓN DE ALVEOLOS POST- EXODONCIA EN PACIENTES DE CONSULTA PRIVADA. TACNA 2013 (18).

Según los indicadores de color, tumefacción, exudación, infección, cierre de la herida, dolor, volumen se demostró una cicatrización más rápida.

Murga López, Francisco Jesús. EMPLEO DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN LA REGENERACIÓN OSEA DE ALVEOLOS DENTARIOS POST EXODONCIA (94).

El uso de plasma rico en plaquetas determina un proceso más rápido de formación ósea en el alveolo dentario.

Presenta cambios tempranos en el trabeculado observados radiográficamente a diferencia del grupo control, los pacientes más jóvenes tienen un mayor porcentaje de regeneración ósea alveolar.

A su vez los cambios clínicos cicatrízales del alveolo son mejores, con una mínima pérdida del volumen del reborde alveolar.

ANTECEDENTES LOCALES:

No se encontraron

3. HIPÓTESIS:

Dado que la Fibrina rica en plaquetas (PRF) busca elevar el nivel de plaquetas, permitiendo una temprana migración celular al sitio afectado, debido a la liberación de altas concentraciones de factores de crecimiento quienes estimulan y atraen las células madre indiferenciadas, promoviendo la mitosis celular y estimulando la osteogénesis y angiogénesis.

Es probable que la Fibrina Rica en Plaquetas (PRF) mejore el efecto en la regeneración ósea.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

1. ÁMBITO DE ESTUDIO

La recolección de datos se realizó en el Centro de Salud Javier Llosa García ubicado en Calle Cordova 125 esquina con Costa Rica, perteneciente a DISA Arequipa de la Red Arequipa Caylloma y de Categoría I-4, por tanto es responsable de satisfacer las necesidades de salud de la población de su ámbito jurisdiccional, brindando atención médica integral ambulatoria y con Internamiento de corta estancia principalmente enfocada al área Materno-Perinatal, con acciones de promoción de la salud, prevención de riesgos y daños y recuperación de problemas de salud más frecuentes a través de unidades productoras de servicios básicos y especializados de salud de complejidad inmediata superior al centro de salud sin internamiento.

Funciones generales

- Promoción de la salud
- Prevención de Riesgos y Daños
- Recuperación de la salud:
 - Diagnóstico y tratamiento de los problemas de salud de mayor complejidad de la población de su ámbito jurisdiccional y referencial de los mismos según sea el caso al nivel de complejidad correspondiente.
 - Atención de emergencias, manejo y referencia de los mismos según sea el caso al nivel de complejidad correspondiente.
- Rehabilitación de la Salud:
 - Identificación de la población con discapacidad o con riesgo de discapacidad y su referencia al nivel respectivo.
 - Continuación de los procedimientos de rehabilitación sugeridos según indicación en los establecimientos donde se brindó la atención.

El servicio de odontología consta de cuatro ambientes: Área de atención (cuenta con tres sillones dentales), área quirúrgica, área de esterilización, sala de espera.

2. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

A. TIPO DE ESTUDIO:

Experimental

Debido a que el investigador manipuló de manera intencional el adimento quirúrgico, es decir la Fibrina Rica en Plaquetas y observó sus efectos sobre el alveolo dentario y la modificación en la regeneración ósea.

B. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN :

De acuerdo a la temporalidad

Longitudinal: porque se realizó un seguimiento con la toma de radiografías panorámicas y el uso del programa de procesamiento de imagen digital , ImageJ.

En total se hacen 2 mediciones: a las dos horas y a los tres meses post exodoncia con colocación de Fibrina Rica en Plaquetas (PRF).

De acuerdo al lugar donde se obtuvieron los datos

De campo: porque la recolección de datos se realizó a través de los pacientes del Centro de Salud Javier Llosa García. Hunter. Arequipa 2016.

De acuerdo al momento de la recolección de datos

Prospectivo: porque la información se colectó después de la planeación, es decir el futuro.

De acuerdo a la finalidad investigativa. Comparativa: porque la intención de la investigación es precisar diferencias entre cada una de las mediciones radiográficas que se realizaron.

3. UNIDADES DE ESTUDIO

Pacientes de 17 a 50 años de ambos sexos con indicación de extracción de dos piezas dentarias homólogas de la misma arcada.

4. POBLACIÓN Y MUESTRA

Los pacientes fueron seleccionados en el Centro de Salud Javier Llosa García. Hunter, durante el período de noviembre del 2015 a abril del 2016; todos ellos fueron debidamente informados del procedimiento y firmaron el consentimiento pertinente. A efecto de selección de la muestra, se realizó la historia clínica habitual en el servicio de odontología con referencia expresa de los antecedentes patológicos y, a nivel específico, la indicación de exodoncia de dos piezas dentarias homólogas de la misma arcada. Se trabajó con una muestra de 15 pacientes, a cada paciente se le realizó la exodoncia de dos piezas, a un alveolo se aplicó Fibrina Rica en Plaquetas (PRF) y al otro no, es decir, se conformó un grupo experimental y otro control conformado por 15 alveolos cada uno (en total 30).

El tamaño de la muestra se determinó de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 \alpha^2 p q}{E^2}$$

Donde:

n = tamaño de la muestra

$z \alpha$ = nivel de confianza del estudio (95%) 1.96

p = probabilidad que ocurra el fenómeno (95%)

$q = 100 - p = 5\%$

E = error muestral (8%)

Reemplazando:

$$n = \frac{(1.96)^2 (95)(5)}{8^2}$$

$$n = 28.5 = 29 = 30$$

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes de 17 a 50 años de edad de ambos sexos.
- Pacientes con indicación de exodoncia de dos piezas dentarias homólogas de la misma arcada, sin lesiones periapicales.
- Pacientes que cumplan con los controles programados.
- Pacientes que deseen participar de la investigación.

B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con antecedentes patológicos que puedan interferir en la fisiología de la regeneración ósea (osteoporosis, reumatismos).
- Pacientes con alteraciones hematológicas y de coagulación.
- Pacientes con enfermedades sistémicas que afecten su condición (hipertensión arterial, diabetes mellitus, desnutrición crónica, obesidad mórbida)
- Pacientes fumadores o bebedores.
- Pacientes con antecedentes de enfermedades neoplásicas y/o la pieza a extraer este en vecindad con lesiones preneoplásicas.

5. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

A. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

- Variables principales:
Fibrina Rica en Plaquetas ----- Estímulo
Regeneración ósea ----- Respuesta

- Variables secundarias:
Edad
Sexo

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES PRINCIPALES

VARIABLES	INDICADORES	SUBINDICADORES	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICION	TIPO DE VARIABLE
Fibrina Rica en Plaquetas (PRF)					Estímulo
Regeneración ósea	Densidad ósea	0 - 255	Cuantitativa	Razón	Respuesta

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES SECUNDARIAS

VARIABLES	INDICADORES	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Edad	Años	Cuantitativa	Razón	Secundaria
Sexo	- Femenino - Masculino	Cualitativa	Nominal	Secundaria

B. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN

- Técnicas: Observación indirecta, radiografía panorámica digital.
- Instrumento: Ficha de recolección radiográfica.

6. PRODUCCIÓN Y REGISTRO DE DATOS

6.1 PROTOCOLO DE OBTENCIÓN DE LA FIBRINA RICA EN PLAQUETAS (PRF).

Se extrajo 10 ml de sangre de la vena antecubital del paciente (aunque en ocasiones se canaliza otra vena). Luego se realizó la centrifugación inmediata sin anticoagulantes a 2.700 rpm durante 12 min.

El fibrinógeno se concentró en la parte superior del tubo, hasta que el efecto de la circulación de la trombina se transforma en una red de fibrina. Resultó un coágulo de fibrina que contiene plaquetas situadas en la mitad del tubo, justo entre la capa de glóbulos rojos en la parte inferior y el plasma acelular en la parte superior.

Este coágulo se retiró del tubo y las células rojas de la sangre se desecharon, se exprimió el coágulo PRF entre 2 gasas estériles; finalmente, se obtuvo una membrana PRF autóloga altamente resistente. Cada tubo de extracción sanguínea equivalió a una membrana de fibrina.

El éxito de la técnica dependió de la velocidad de extracción de la sangre y la transferencia a la centrifugadora. Las muestras de sangre, sin anticoagulantes, empezaron a coagular casi de inmediato al estar en contacto con el tubo, y se requirió un mínimo de centrifugación para concentrar fibrinógeno en la

parte media y superior del tubo. Si la duración entre la toma de muestra sanguínea y la centrifugación es prolongada, la fibrina se polimeriza de forma difusa en el tubo y se obtendrá solo un pequeño coagulo sin consistencia.

6.2 PROTOCOLO DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA:

1era fase (Preoperatorio): a todos los pacientes que participaron en el estudio, se les realizó una historia clínica. En la misma, se efectuó un especial énfasis en aquellos factores de riesgo, enfermedades y medicación que pudieran tener influencia sobre el metabolismo mineral óseo. Todos los pacientes del estudio recibieron profilaxis antibiótica y se les explicó sobre las técnicas de higiene y hábitos saludables.

2da Fase: las intervenciones quirúrgicas se realizaron bajo anestesia local con vasoconstrictor, los procedimientos quirúrgicos fueron lo menos traumático posible. Cuando la pieza estuvo luxada se procedió a la extracción de sangre y a la preparación de PRF.

Una vez centrifugada la PRF, se realizó la exodoncia de la pieza dentaria derecha evitando en lo posible la elevación del periostio y la realización de osteotomía. En este alveolo se aplicó la membrana de Fibrina Rica en Plaquetas.

Se realizó la síntesis de los tejidos con Catgut crómico 3-0 TC 20, realizando sutura en "X" para mantener la PRF dentro del alveolo. Luego, se procedió a realizar la exodoncia y sutura de la pieza dentaria homóloga a la cual no se le aplicó la PRF.

Se tomaron fotografías durante todo el procedimiento con el consentimiento del paciente.

6.3 EVALUACIONES RADIOGRÁFICAS

Para hacer las evaluaciones radiográficas se utilizó el programa Image J que es un programa de dominio público, multiplataforma (existen versiones para Linux, Windows y MacOS), muy útil y de gran versatilidad para el procesado de imágenes. El programa permite realizar operaciones muy sencillas sobre imágenes (como ajustar el contraste, o transformar una imagen color en una imagen blanco y negro), así como efectuar operaciones más sofisticadas sobre las imágenes (como por ejemplo resaltar algunos detalles y ocultar otros, descomponer un video en imágenes y viceversa).

Es necesario mencionar que una imagen en blanco y negro, como una radiografía, es un arreglo rectangular de puntos (píxeles) a cada uno de los cuales se le asigna un número entre 0 y 255. El valor **0** representa el **negro** y el valor **255** representa el **blanco**. Los números comprendidos entre 0 y 255 representan lo que se conoce como una escala de grises. Así las zonas oscuras de una imagen estarán representadas por píxeles con valores cercanos a 0 mientras que las zonas muy claras con píxeles cercanos a 255.

Se tomó las radiografías en el centro radiológico DIAGNOCEF, se utilizó el equipo Pax-Flex 3D marca Vatsch, se usó un kilovoltaje pico (kVp) de 68, que es el voltaje máximo aplicado a través de un tubo de rayos X; se usó un Miliamperaje (mA) de 7.5, que es la unidad de intensidad de corriente eléctrica.

Todas las radiografías fueron tomadas en el mismo centro radiológico, por el mismo equipo, el mismo técnico radiológico, con el mismo kilovoltaje pico (kVp) y el mismo Miliamperaje (mA).

Se tomó dos radiografías panorámicas digitales a cada paciente, la primera a las dos horas después de la exodoncia y colocación de PRF y la segunda a los tres meses. En ambas radiografías se circunscribe con un figura en forma de oval el tercio medio de los alveolos en estudio.

El análisis en escala de grises se hizo a través de un histograma que contiene la media, la moda y la desviación estándar de grises. En el estudio de investigación se utilizó la media. Se comparó la primera y la segunda radiografía obteniendo una media del alveolo experimental (con PRF) y del alveolo control, luego se confronta la media del grupo de alveolos experimentales así como los del grupo control.

La presentación de los datos se hará a partir de la confección de tablas de simple y doble entrada y la elaboración de gráficos de barras y circulares.

7. TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de datos se llevó a cabo, en un primer momento con el cálculo de frecuencias absolutas (N^0) y relativas (%), dada la naturaleza cualitativa de la variable respuesta.

En un segundo momento, para demostrar la efectividad de la PRF, se aplicó la prueba estadística Tau de Kendall a un nivel de confianza del 95% (0,05).

La totalidad del proceso estadístico se llevó a cabo con la ayuda del paquete computacional EPI – INFO versión 6.0.

8. RECURSOS

A. HUMANOS:

Investigador	:	Bach. Silvia Milagros Meléndez Loza
Asesores:		
Asesor Director	:	MG. Cesar Cahuana Quispe
Asesor Metodológico	:	Dr. Xavier Sacca Urday
Asesor de Redacción	:	Dra. María Luz Nieto Muriel
Colaboradores		
	:	Bach. Elvis Jonathan Neyra Ríos.
	:	CD. Fernando Macedo Rodríguez
	:	CD. Grober Guzmán Hidalgo.
	:	CD. Norma Mendoza Villena
	:	CD. Wilfredo Ríos Tamo

B. FINANCIEROS

El presente trabajo de investigación, fue financiado en su totalidad por la investigadora.

C. MATERIALES:

Para la extracción de sangre:

- 15 Jeringas descartables de 10ml.
- 01 Torniquete.
- 15 Tubos sin anticoagulante (tapa roja).
- 01 Gradilla.
- 30 Torundas con alcohol.

Para la obtención de Fibrina Rica en Plaquetas

- 01 Centrifugadora.
- 30 Riñoneras.
- 15 Pinzas metálicas estériles.
- 15 Tijeras metálicas estériles.
- 15 Gasas estériles.

Para la intervención quirúrgica

- 30 pares de guantes.
- 15 barbijos.
- 30 campos quirúrgicos.
- 15 cánulas de succión descartables.
- 01 caja de anestesia dental (lidocaina)
- 04 jeringas carpules.
- 04 sets completos de forceps convencionales para exodoncia.
- 04 mangos de bisturí.
- 04 legbras.
- 04 set completos de sutura.
- 30 hilos de sutura (catgut cromico 3-0 TC 20)
- 01 unidad dental completa luz, escupidera y eyector de saliva.

- 01 megatoscopio.
- 01 esterilizadora de calor seco.
- 01 autoclave.

D. INSTITUCIONALES:

- Universidad Alas Peruanas.
- Centro de Salud Javier Llosa García. Hunter.
- Centro radiológico DIAGNOCEF

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

TABLA N° 1

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGUN EDAD

Edad	N°	%
17 a 35 años	9	60.0
36 a 50 años	6	40.0
Total	15	100.0

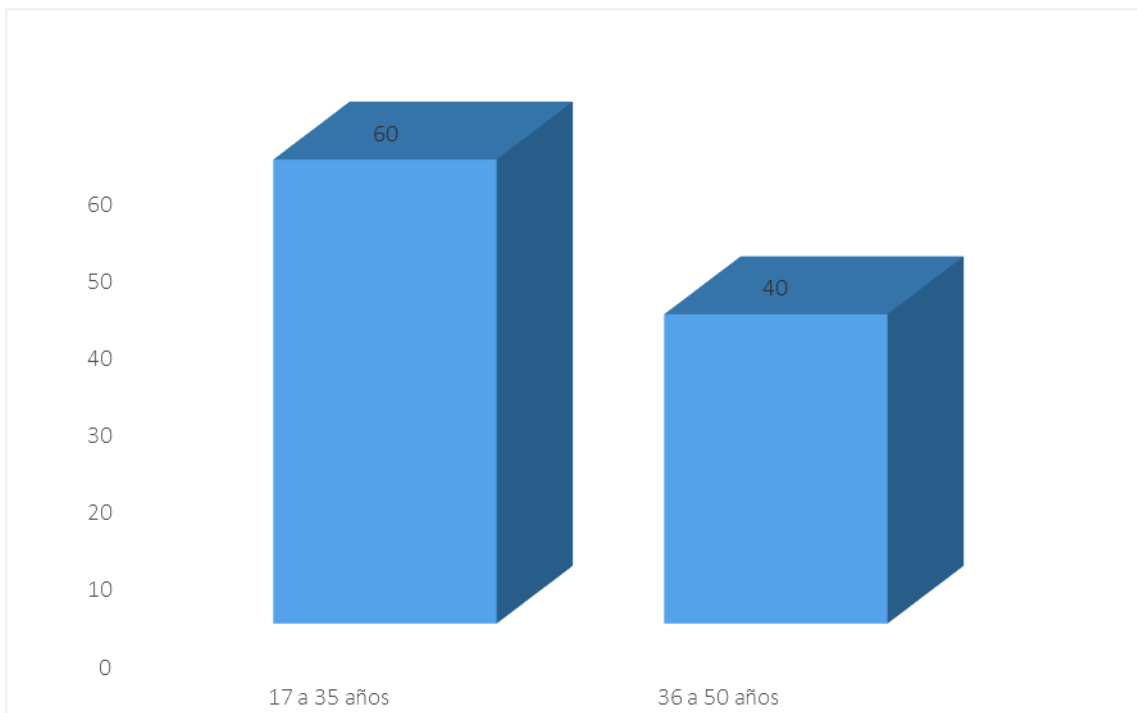
Fuente: Matriz de datos

INTERPRETACIÓN:

En la presente tabla se puede apreciar que la mayoría de los pacientes (60%) tienen una edad entre los 17 a 35 años; en tanto el menor porcentaje de ellos (40%) tienen entre 36 a 50 años.

TABLA N° 1

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGUN EDAD



Fuente: Matriz de datos

TABLA N° 2

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGUN SEXO

Sexo	N°	%
Masculino	2	13.3
Femenino	13	86.7
Total	15	100.0

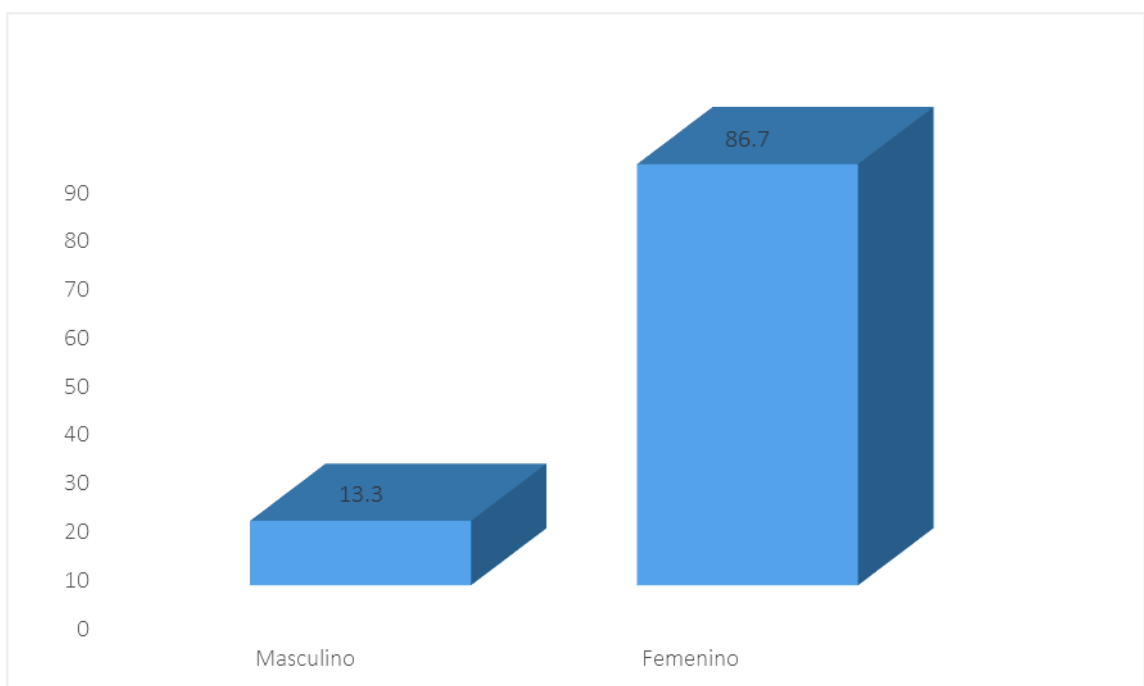
Fuente: Matriz de datos

INTERPRETACIÓN:

En la presente tabla se puede apreciar que la mayoría de los pacientes (86.7%) son del sexo femenino; en tanto el menor porcentaje de ellos (13.3%) son del sexo masculino.

TABLA N° 2

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGUN SEXO



Fuente: Matriz de datos

TABLA N° 3

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGUN GRADO DE INSTRUCCIÓN

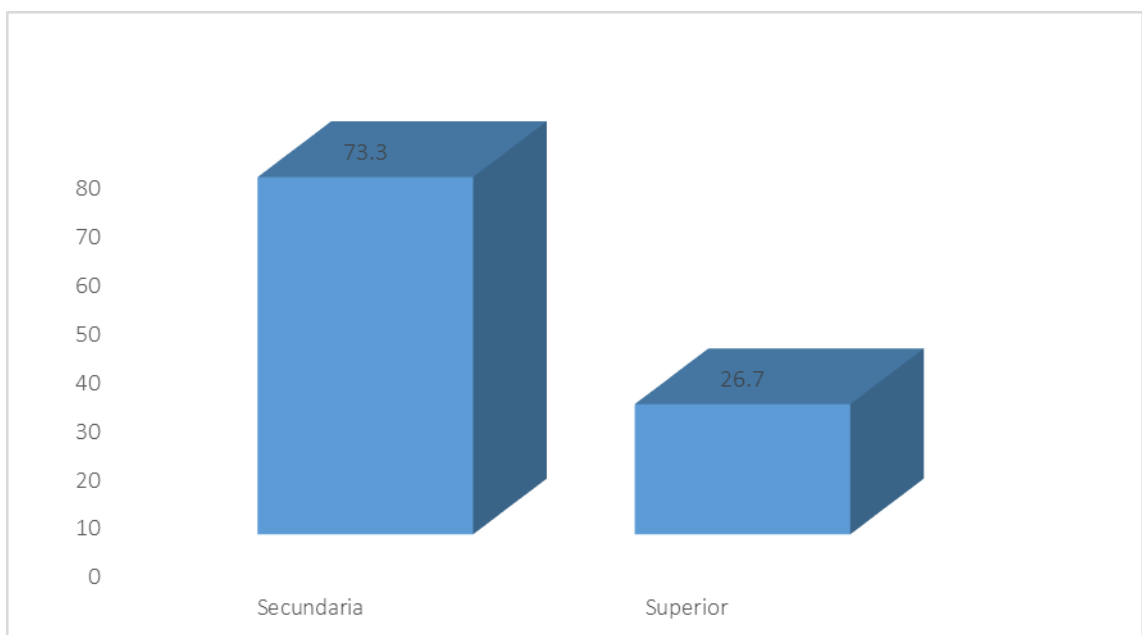
Grado de Instrucción	N°	%
Secundaria	11	73.3
Superior	4	26.7
Total	15	100.0

Fuente: Matriz de datos

INTERPRETACIÓN:

En la presente tabla se puede apreciar que la mayoría de los pacientes (73.3%) tienen un grado de instrucción de secundaria; en tanto el menor porcentaje de ellos (26.7%) tienen un grado de instrucción de superior.

TABLA N° 3
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGUN GRADO DE
INSTRUCCIÓN



Fuente: Matriz de datos

TABLA N° 4

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGUN ESTADO CIVIL

Estado Civil	N°	%
Soltero	4	26.7
Casado	4	26.7
Conviviente	7	46.6
Total	15	100.0

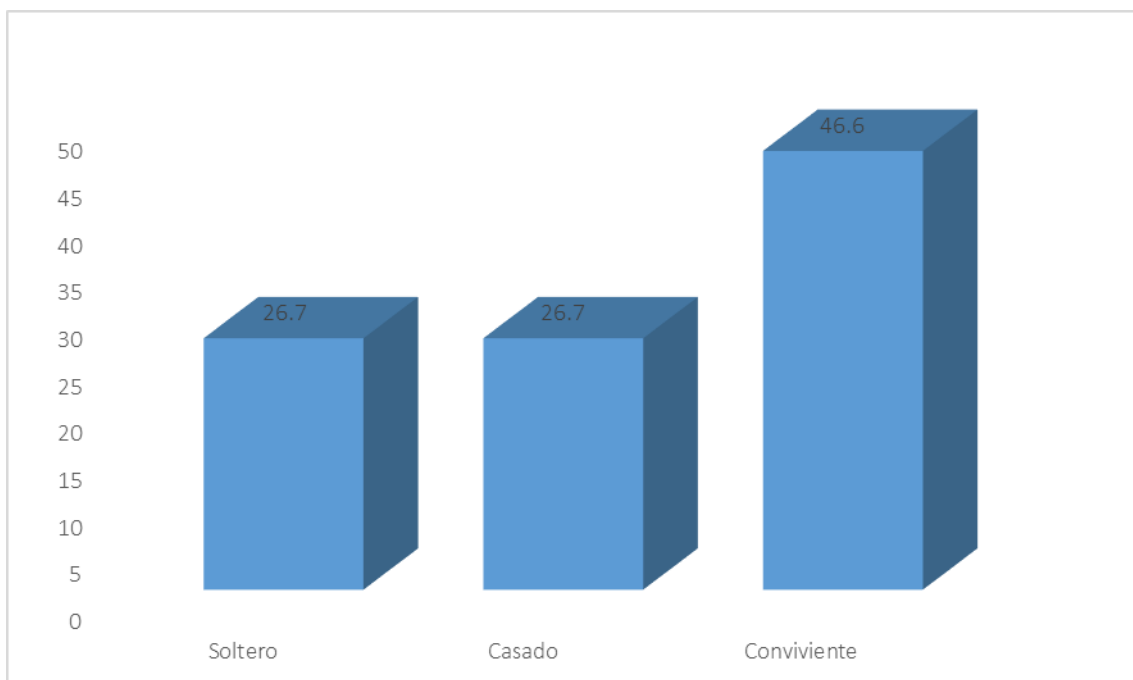
Fuente: Matriz de datos

INTERPRETACIÓN:

En la presente tabla podemos se aprecia que el mayor porcentaje de los pacientes (46.6%) tienen estado civil de conviviente; en tanto el menor porcentaje de ellos (26.7%) tienen estado civil de solteros o casados.

TABLA N° 4

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGUN ESTADO CIVIL



Fuente: Matriz de datos

TABLA N° 5

DISTRIBUCIÓN DE LAS PIEZAS DENTARIAS SEGUN GRUPO DE ESTUDIO

Pieza Dentaria	Grupo de Estudio			
	Experimental		Control	
	N°	%	N°	%
1er. Molar Superior	5	33.3	5	33.3
2do. Molar Superior	3	20.0	3	20.0
1er. Molar Inferior	3	20.0	3	20.0
2do. Molar Inferior	1	6.7	1	6.7
3er. Molar Inferior	3	20.0	3	20.0
Total	15	100.0	15	100.0

Fuente: Matriz de datos

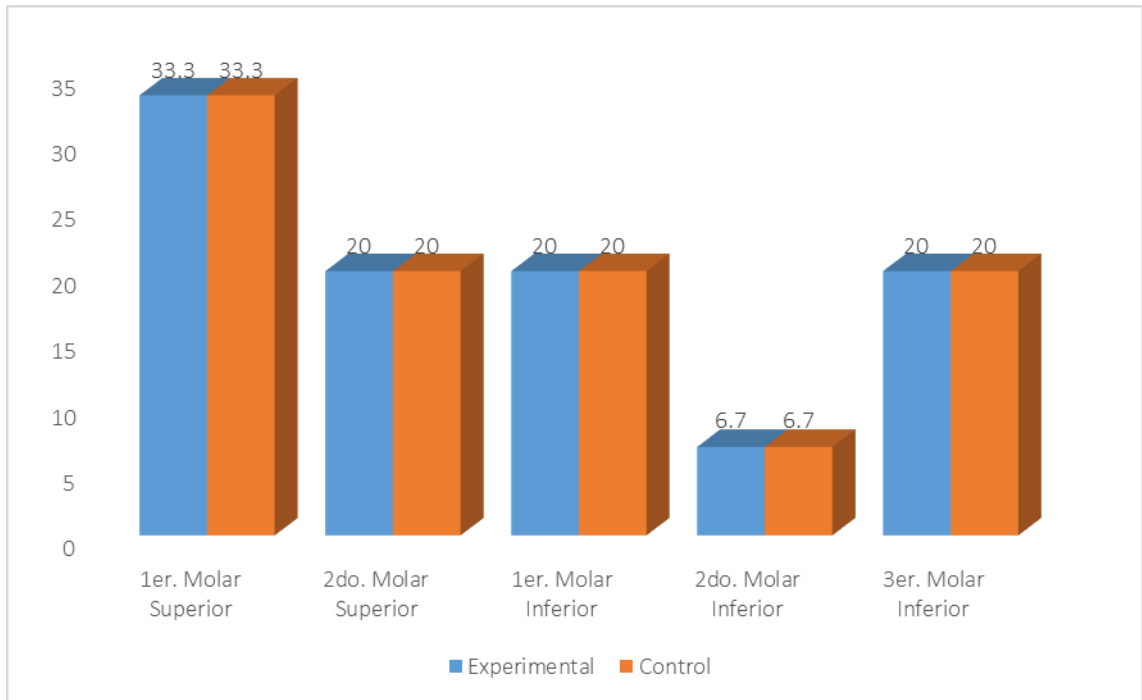
INTERPRETACIÓN:

En la presente tabla se observa las piezas dentarias que fueron motivo de estudio; indicando que las ubicadas en el lado derecho fueron consideradas para el grupo experimental, es decir, las que fueron tratadas con Fibrina Rica en Plaquetas. En tanto las piezas localizadas en el lado izquierdo integraron el grupo control.

La información que se observa evidencia que en la totalidad de pacientes hubo simetría respecto a las piezas dentarias elegidas para el grupo control y experimental, es decir, ambas se correspondieron en el lado derecho e izquierdo de las arcadas maxilar y mandibular.

TABLA N° 5

DISTRIBUCIÓN DE LAS PIEZAS DENTARIAS SEGUN GRUPO DE ESTUDIO



Fuente: Matriz de datos

TABLA N° 6

COMPARACIÓN BASAL DE LA DENSIDAD OSEA ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

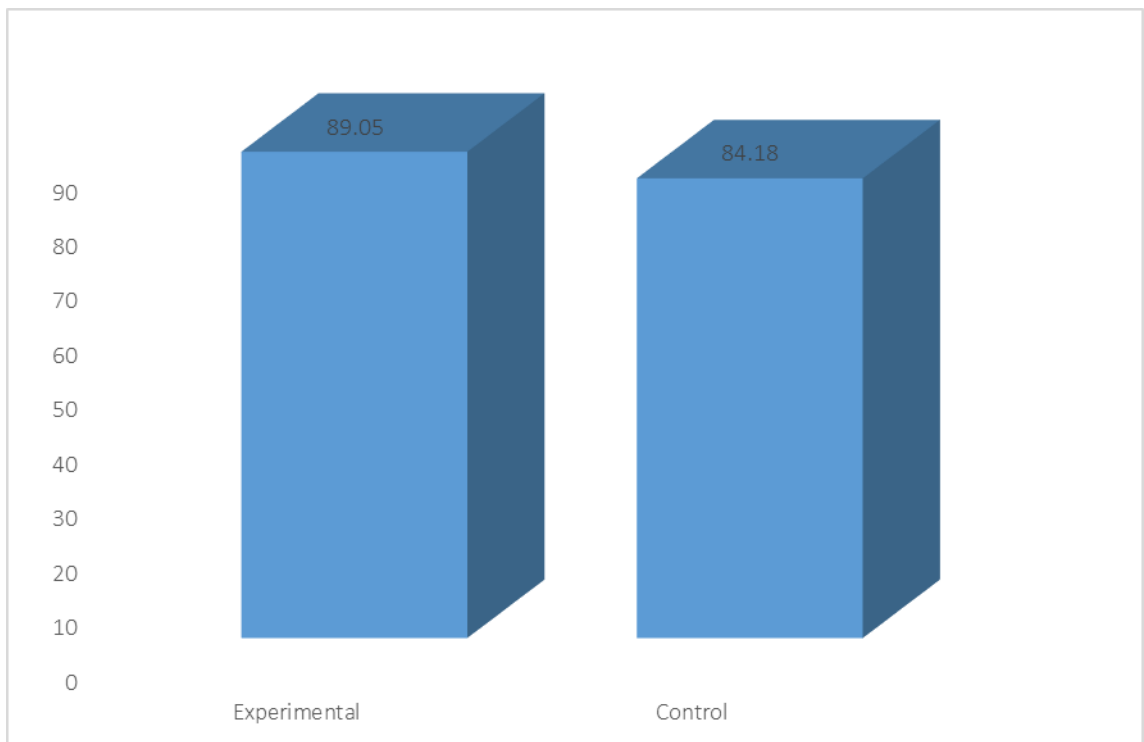
Densidad ósea Basal	Grupo de Estudio	
	Experimental	Control
Media Aritmética	89.05	84.18
Desviación Estándar	11.26	8.13
Valor Mínimo	71.21	73.77
Valor Máximo	111.71	96.85
Total	15	15
Fuente: Matriz de datos	P = 0.185 (P ≥ 0.05) N.S.	

INTERPRETACIÓN:

En la presente tabla se observa que en el grupo experimental la densidad ósea alcanzó un promedio de 89.05 píxeles; en tanto en el grupo control el promedio alcanzado fue de 84.18 píxeles; estas diferencias encontradas no son estadísticamente significativas, es decir, ambos grupos empiezan en las mismas condiciones.

TABLA N° 6

COMPARACIÓN BASAL DE LA DENSIDAD OSEA ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO



Fuente: Matriz de datos

TABLA N° 7

COMPORTAMIENTO DE LA DENSIDAD ÓSEA EN EL GRUPO EXPERIMENTAL

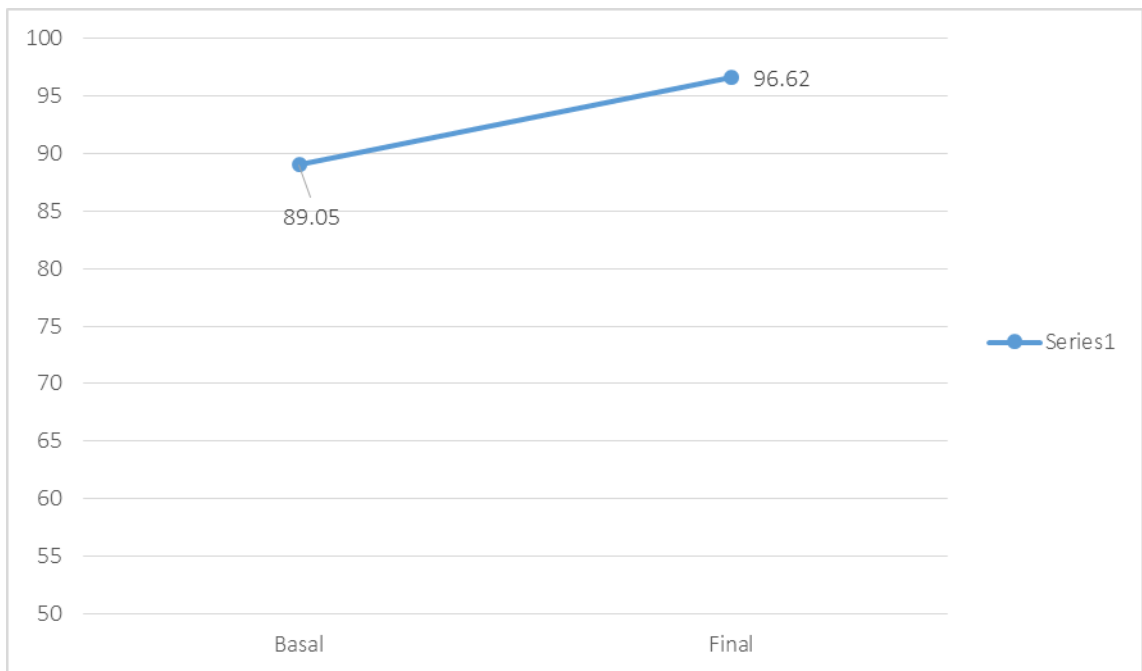
Grupo Experimental	Densidad ósea	
	Basal	Final
Media Aritmética	89.05	96.62
Desviación Estándar	11.26	17.95
Valor Mínimo	71.21	75.52
Valor Máximo	111.71	136.95
Total	15	15
Fuente: Matriz de datos	P = 0.031 (P < 0.05) S.S.	

INTERPRETACIÓN:

En la presente tabla se observa que la densidad ósea basal alcanzó un promedio de (89.05%) píxeles; ahora bien, en la medición final llevada a cabo este valor se incrementó hasta (96.62%) píxeles; estas diferencias son significativas estadísticamente, es decir, hubo cambios en la densidad ósea, puesto que esta mejoró.

TABLA N° 7

COMPORTAMIENTO DE LA DENSIDAD ÓSEA EN EL GRUPO
EXPERIMENTAL



Fuente: Matriz de datos

TABLA N° 8

COMPORTAMIENTO DE LA DENSIDAD ÓSEA EN EL GRUPO CONTROL

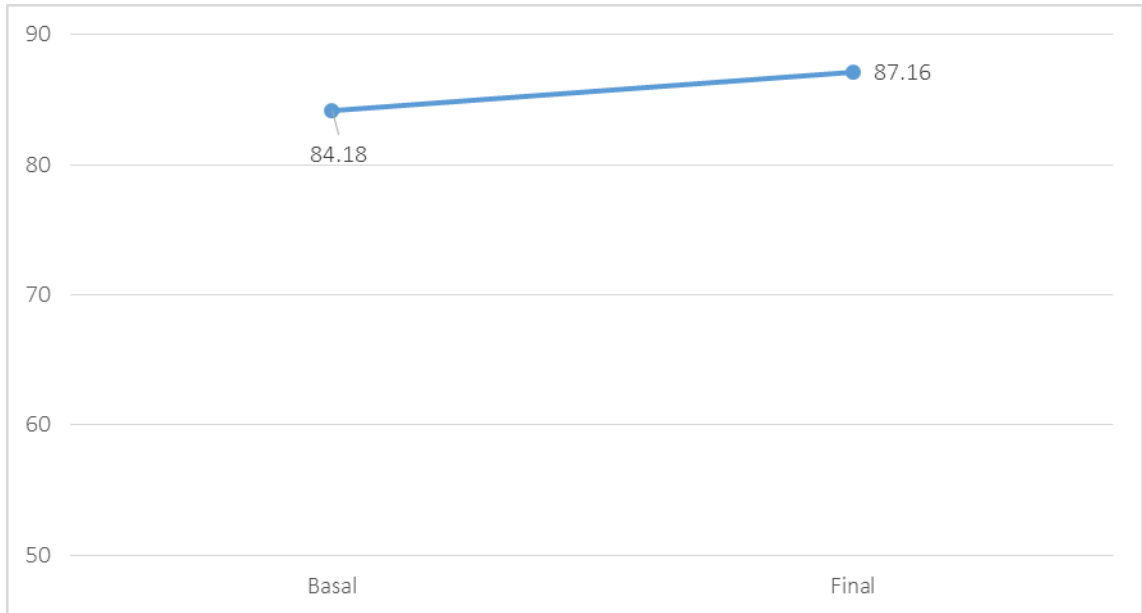
Grupo Control	Densidad ósea	
	Basal	Final
Media Aritmética	84.18	87.16
Desviación Estándar	8.13	16.01
Valor Mínimo	73.77	72.41
Valor Máximo	96.85	123.58
Total	15	15
Fuente: Matriz de datos	P = 0.525 (P ≥ 0.05) N.S.	

INTERPRETACIÓN:

En la presente tabla se observa que la densidad ósea basal alcanzó un promedio de (84.18.%) píxeles; en la medición final este valor se incrementó hasta (87.16%) píxeles; estas diferencias no son significativas estadísticamente, es decir, no hubo cambios en la densidad ósea.

TABLA N° 8

COMPORTAMIENTO DE LA DENSIDAD ÓSEA EN EL GRUPO CONTROL



Fuente: Matriz de datos

TABLA N° 9

COMPARACIÓN FINAL DE LA DENSIDAD ÓSEA ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

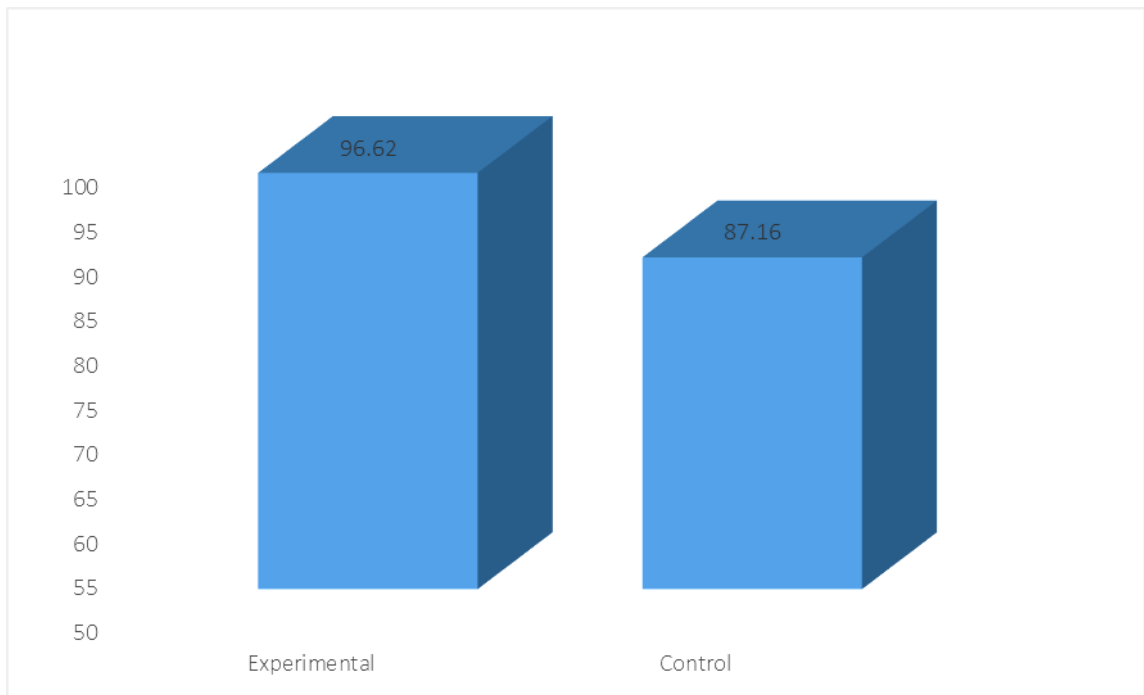
Radiografía Final	Grupo de Estudio	
	Experimental	Control
Media Aritmética	96.62	87.16
Desviación Estándar	17.95	16.01
Valor Mínimo	75.52	72.41
Valor Máximo	136.95	123.58
Total	15	15
Fuente: Matriz de datos	P = 0.039 (P < 0.05) S.S.	

INTERPRETACIÓN:

En la presente tabla se observa que en el grupo experimental la densidad ósea alcanzó en promedio de (96.62%) píxeles; en tanto en el grupo control el promedio alcanzado fue de (87.16%), el grupo experimental fue mejor que el control, por tanto podemos afirmar que la Fibrina Rica en Plaquetas es efectiva para la regeneración ósea.

TABLA N° 9

COMPARACIÓN FINAL DE LA DENSIDAD ÓSEA ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO



Fuente: Matriz de datos

2. DISCUSIÓN

El principal objetivo de este proyecto de investigación fue evidenciar la regeneración ósea en el grupo de alveolos a los que se colocó Fibrina Rica en Plaquetas, que es una matriz autóloga en la que se ha incorporado gran cantidad de plaquetas y de leucocitos durante la centrifugación acelerando la integración y la remodelación.

En el presente estudio se demostró las excelentes propiedades de PRF en la regeneración ósea tal como lo afirma **Simonpieri et al**, (110) En primer lugar, el coágulo de fibrina juega un importante papel mecánico y de protección, los fragmentos de la PRF sirven como conectores biológicos entre partículas de hueso, en segundo lugar, la integración de esta red de fibrina en el sitio del alveolo facilita la migración celular, particularmente para las células endoteliales necesarias para la neo-angiogénesis, vascularización y la supervivencia del injerto, en tercer lugar, los factores de crecimiento (PDGF, TGF β , IGF-1) se liberan gradualmente a medida que la matriz de fibrina se reabsorbe, creando así un proceso perpetuo de curación y por último, la presencia de leucocitos y citocinas en la red de fibrina pueden desempeñar un importante papel en la autorregulación de enfermedades inflamatorias y fenómenos infecciosos. Algunos estudios también han comprobado sus propiedades biológicas como lo hace **Dohan et al**, (30) donde se realizó un primer análisis bioquímico de la composición de PRF, se indica que este biomaterial consiste en un conjunto íntimo de citoquinas, cadenas glicánicas, y estructuras de glicoproteínas enredadas dentro de una red de fibrina polimerizada lentamente. Por tanto la PRF no sólo sería una nueva generación de plaquetas, sino un concentrado de regeneración totalmente utilizable. **Gassling et al**, (49) pudo demostrar que los eluidos de FRP representa un andamio adecuado para la proliferación de células de osteoblastos humanos in vitro.

Por otro lado también se evidencio una mejor propiedad cicatrizal en el grupo experimental tal como los estudios de **Dohan et al**, (29) donde afirman que la PRF a pesar de pertenecer a una nueva generación de concentrados de plaquetas, la actividad biológica de la molécula de fibrina en sí misma es suficiente para tener en cuenta la capacidad cicatrizal significativa de la PRF. El modo de polimerización lenta le confiere una arquitectura fisiológica particularmente favorable para apoyar el proceso de curación. Del mismo modo **Tovar Janiouska**, (119) señala que la Fibrina Rica en Plaquetas, es una buena opción de tratamiento de pacientes con Osteonecrosis maxilar (ONM) en estadio I y II, y presenta mejorías en pacientes en estadio III; ya que mejora de forma significativa la cicatrización de los tejidos y la regeneración ósea.

La técnica de obtención de la PRF se basó en la extracción de sangre del propio paciente, lo que se reduce las posibilidades de rechazo tal como señala **Salgado-Peralvo et al**, (105) la PRF reduce las posibles reacciones inmunes de rechazo y la transmisión de enfermedades por vía parenteral. También según **Borie et al**, (12) estudios In vitro e in vivo han demostrado resultados seguros y prometedores, sin resultados contradictorios, en relación con el uso de PRF sola o en combinación con otros biomateriales. Parece ser una técnica aceptada mínimamente invasiva con riesgos bajos y resultados clínicos satisfactorios.

La Fibrina Rica en Plaquetas (PRF) es de fácil manipulación y requiere bajos costos, tal como menciona **Shouvik et al**, (109) este biomaterial es fácil y barato de producir y por lo tanto su uso sistemático durante la cirugía oral y maxilofacial deben ser consideradas como una opción clínica relevante. Según **Thabit et al**, (116) se demostró el exitoso uso de PRF en un procedimiento de preservación de la cresta alveolar (ARP). A diferencia de otros procedimientos de ARP, el uso de PRF es un método sencillo que requiere un costo mínimo y reduce la necesidad del uso de otros tipos de injertos especializados.

Según **Shah et al**, (107) la PRF es un material autólogo sencillo de obtener, efectivo y fácil de usar, puede ser ampliamente utilizado en regeneración periodontal.

Dentro del protocolo de obtención se obtuvo un coágulo de PRF que se comprimió mediante la deshidratación entre 2 gasas estériles de forma que se obtuvo una membrana, se recurrió a este método por ser sencillo y fácil de conseguir, sin embargo **Kobayashi et al**, (67) al comparar la membrana PRF comprimida por gasa seca (G-PRF), la preservación del contenido de plasma, malla 3D-fibrina y plaquetas fue más intacta en la membrana PRF hecha por un compresor (C-PRF).

Después de realizar el procedimiento de colocación de Fibrina Rica en Plaquetas se tomó radiografías a las dos horas y a los 3 meses después de su aplicación, donde a través de un sistema de análisis de imágenes ImageJ se evidenció una diferencia significativa en la densidad ósea entre el grupo experimental y el control. Estos resultados pueden ser comparados con los obtenidos por **M^a Del Mar**, (80) que utilizó el sistema ImageJ para constatar resultados con el plasma rico en plaquetas (PRP). En su estudio se aplicó la PRP en el lado izquierdo sin embargo para ambos casos la moda de la escala de gris del lado derecho era superior que para la del lado izquierdo. Estos resultados mostraron dos hechos, o bien no existen diferencias en la regeneración entre los dos lados o si existen el método de medición por radiografía no permite detectarlas.

El uso de PRP a diferencia de la PRF tiene mayor popularidad con su ingreso al mercado por su uso en estética facial, sin embargo la PRF es un biomaterial sólido, libera factores de crecimiento y proteínas durante más de 7 días, usa una técnica rápida (< 20 min) y no se emplean aditivos.

A pesar de las diferencias la PRP también demuestra tener resultados efectivos como lo menciona **Manoochehri et al**, (83) donde el proceso de regeneración ósea a las 4 semanas post quirúrgicas se categorizó radiográficamente en regeneración ósea moderada, mientras que a las 16 semanas se logró una regeneración ostensible. Estos resultados concuerdan con **Murga Francisco**, (94) donde señala que el uso de plasma rico en plaquetas presenta cambios tempranos observados radiográficamente a diferencia del grupo control. Además según **Rodríguez et al**, (103) señalo que el grado de reacción inflamatoria disminuye significativamente cuando se añade plasma rico en plaquetas al tejido mesenquimal en proceso de curación.

Actualmente el uso de PRF en el campo de la odontología está en desarrollo, esencialmente en Cirugía Oral y Maxilofacial, Periodoncia e Implantología como lo mencionan los siguientes autores.

Según **Marrelli et al**, (86) mostró una serie de rehabilitaciones exitosas con técnica de colocación de implantes post-extracción en un 99,8 por ciento de los casos, a pesar que las tasas de éxito a medio y largo plazo reportadas en la literatura son del 92,7 y el 98,0 %. También fueron observados el mantenimiento a largo plazo de la cresta alveolar, la rápida curación de la dimensión del tejido blando y el mantenimiento de la papila peri-implante. Según **Toffler et al**, (118) las primeras publicaciones y la experiencia clínica parecen indicar que PRF mejora el cierre temprano de la herida, la maduración de los injertos de hueso y el resultado estético final del peri-implante y tejidos blandos periodontales. Según **Tatullo et al**, (114) el uso de PRF redujo el tiempo de curación, en comparación con los 150 días que se describen en la literatura, que favorecen la regeneración ósea óptima. En 106 días, ya es posible lograr una buena estabilidad primaria de los implantes endoóseos, aunque carece de carga funcional.

De este modo se corrobora los múltiples beneficios de la Fibrina Rica en Plaquetas por lo que se recomienda su uso y su difusión.

CONCLUSIONES

PRIMERA:

la densidad ósea a las dos horas después de la aplicación de Fibrina rica en plaquetas (PRF) en alveolos post exodoncia fue de 84.18 pixeles para el grupo control y 89.05 pixeles para el experimental, no siendo estas diferencias encontradas estadísticamente significativas.

SEGUNDA:

la densidad ósea a los tres meses de la aplicación de Fibrina Rica en Plaquetas (PRF) en alveolos post exodoncia fue de 87.16 pixeles en el grupo control y 96.62 pixeles en el experimental, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

TERCERA:

Comparando la densidad ósea entre la medición inicial (dos horas después de la aplicación) y la final (a los tres meses de la aplicación), queda demostrado que el grupo experimental fue mejor que el control respecto a los valores de la densidad ósea evaluados, por tanto podemos afirmar que la Fibrina Rica en Plaquetas es efectiva para la regeneración ósea. Contrastando estos resultados con la hipótesis planteada, esta se acepta.

RECOMENDACIONES

PRIMERA:

Para futuras investigaciones, se recomienda realizar exámenes auxiliares preoperatorios (hemograma completo, glucosa) y realizar un seguimiento a largo plazo para analizar la eficacia, evolución y mantenimiento de la regeneración ósea en alveolos post exodoncia.

SEGUNDA:

Se recomienda realizar estudios que comparen los diversos métodos para la obtención de la membrana de Fibrina Rica en Plaquetas.

TERCERA:

Para futuras investigaciones, se recomienda incrementar el número de muestra para el grupo experimental.

CUARTA:

A los profesionales odontólogos se recomienda mayor difusión en el Perú de las propiedades de PRF en las diferentes especialidades que abarca la odontología. Así también la implementación de instalaciones con centrifugadoras en las clínicas odontológicas para el procesamiento de Fibrina Rica en Plaquetas.

QUINTA:

Se recomienda la implementación de laboratorios con equipos necesarios para la obtención de Fibrina Rica en Plaquetas en la Universidad Alas Peruanas para futuras investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*;3:745-5. 2003.
2. Anaya Juan Manuel. Remodelado óseo Osteoporosis y artritis reumatoide. *Acta Med Colomb*. Vol. 18. Nº 6. Pages 304-313. 1993.
3. Antoniades H, Calanopoulos T, Neville-Golden J, Kirsty C, Lynch S. Injury induces in vivo expression of platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptor mRNAs in skin epithelial cells and PDGF mRNA in connective tissue fibroblast. *Proc Nat Acad Sci USA*.; 88: p. 565-9. 1991
4. Antoniades H. Human platelet -derived growth factor (PDGF): Purification of PDGF-I and PDGF-II and separation of their reduced subunits. *Proc Nat Acad Sci USA*.; 78(12): p. 7314-7. 1981
5. Bab I, Einhorn T. Polipeptide factors regulating osteogenesis and bone marrow repair. *J Cell Biochem*.; 55: p. 358-365. 1994
6. Badiavas EV, Abedi M, Butmarc J, Falanga V, Quesenberry P. Participation of bone marrow derived cells in cutaneous wound healing. *J Cell Physiol*;196:245-50. 2003
7. Baiju RM, Ahuja R, Ambili G, Janam P. Autologous platelet-richfibrin: A boon to periodontal regeneration. Report of twodifferent clinical applications. *Health Sciences*.;2:1–132013
8. Benhamou CL, Harrewyn JM. Explorations en Rhumatologie. Paris: Masson;; 59-113. 1992
9. Bennet N, Schulz G. Growth factors and wound healing:part II. Role in normal and chronic wound healing. *Am J Surg*.; 166: p. 74-81. 1993
10. Bessade J, Antoun H, Missika P. Growth factors and bone morphogenic proteins. In Khoury F, Antoun H, Missika P. Bone augmentation in oral implantology. New Malden: Quintessence; p. 373-389. 2007.
11. Bonnefoy A, Daenens K, Feys HB, De Vos R, Vandervoort P, Vermylen J, Lawler J, Hoylaerts MF. Thrombospondin-1 controls

- vascular platelet recruitment and thrombus adherence in mice by protecting (sub)endothelial VWF from cleavage by ADAMTS13. *Blood* 107(3):955–964. 2006.
12. Borie Eduardo; García Oliví Daniel; Orsi Augusta. Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review. *Int J Clin Exp Med*. Volume 8. Pages 7922-7929. 2015.
 13. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M, Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med*;1:71-81. 1994
 14. Burgess A. Epidermal growth factor and transforming growth factor. *Br Med Bull.*; 45: p. 401-24. 1989
 15. Caffesse R, Quiñones C. Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontology.*; 1: p. 69-79. 1993
 16. Canalis E, McCarty TL, Centrella. The role of growth factors in skeletal remodeling. *Endocrinology Metabolism Clin Na*; 18:903-918. 1989
 17. Cano-Sánchez J; Campo-Trapero J; Sánchez-Gutiérrez J; Bascones-Martínez A. Mecanobiología de los huesos maxilares. II. Remodelación ósea. *Avances en Odontoestomatología*. Volume 24. Pages 177-186. 2008.
 18. Castro Núñez, Gabriela Mariana. Efecto de la fibrina rica en plaquetas en el aspecto clínico de la cicatrización de alveolos post-exodoncia en pacientes de consulta privada. Tacna 2013.
 19. Cho M, Matsuda N, Ramakrishnan P, Lin W, Genco R. Differential regulation of periodontal ligament cells activities by platelet derived growth factor, insuline like growth factor-I and epidermal growth factor. In Genco R, Hamda S, Lehner T, McGhee J, Mengenhagen S. *Molecular pathogenesis of periodontal disease*. Whashington DC: America Society for Microbiology; p. 403-14. 1994.
 20. Choukroun Joseph; Diss Antoine. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology,*

and Endodontology Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. March Volume 101. Pages 56-60. 2006.

21. Cieslik-Bielecka A, Dohan-Ehrenfest DM, Lubkowska A, Bielecki T. Microbicidal properties of leukocyte- and platelet-rich plasma/fibrin (L-PRP/L PRF): New perspectives. *J Biol Regul Homeost Agents.*;26:43S–52S. 2012
22. Clark RA. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:355-367. 2001
23. Cohen S, Carpenter G. Human epidermal growth factor: isolation and chemical and biological properties. *Proc Nat Acad Sci USA.*; 72: p. 1317-21. 1975
24. Davies JE, Hosseini MM. Histodynamics of endosseous wound healing. En: Davies JE ed. *Bone Engineering*. Toronto: Davies JE ed.; p. 1-14. 2000.
25. De Vernejoul MC. Physiopathologie de l'Osteoporose. *Lettre Rhumatol* (Hors Série): 3-6. 1992
26. Del Corso M, Dohan-Ehrenfest DM. Immediate implantation and peri-implant natural bone regeneration (NBR) in the severely resorbed posterior mandible using leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF): A 4-year follow-up. *POSEIDO.*;1:109–16. 2013
27. Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery. Part I: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol.*;13:1207–30. 2012
28. Derynck R, Jarret J. The murine transforming growth factor- β precursor. *J Biol Chem.*; 261: p. 4337-79. 1986
29. Dohan David M.; Choukroun Joseph. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolución. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. March Volume 101. Pages 37–44. 2006.

30. Dohan David M.; Choukroun Joseph. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. March Volume 101. Pages 45–50. 2006.
31. Dohan David M.; Choukroun Joseph. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates?. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 51-55. 2011.
32. Dohan David M.; Del Corso Marco. Three-Dimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane. J Periodontal. Volumen 81. Pages 546-555. 2010.
33. Dohan Ehrenfest David M.; De Peppo Giuseppe M. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. Growth Factors. Volume 27. Pages 63–69. February 2009.
34. Dohan Ehrenfest David M; Bielecki Tomasz; Mishra Allan. In Search of a Consensus Terminology in the Field of Platelet Concentrates for Surgical Use: Platelet-Rich Plasma (PRP), Platelet-Rich Fibrin (PRF), Fibrin Gel Polymerization and Leukocytes. Current Pharmaceutical Biotechnology, , 12, 1131-1137 1131,1873-4316/12. 2012
35. Dohan Ehrenfest David M; Doglioli Pierre. Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way. Archives of oral biology. Volume 55. Pages 185–194. 2010.
36. Dohan Ehrenfest David M; Rasmusson Lars. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). Trends in Biotechnology. Vol 27: 158-167 No.3 January 2009.
37. Dohan Ehrenfest DM, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte MP, Charrier JB. In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes

- and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108:341-352. 2009..
38. Dohan-Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbé G, del Corso M, Inchingolo F, et al. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol.*;13:1145–52. 2012
 39. Dohn D, Donsimoni J-M, Navarro G, Gaultier F. Platelet concentrates. Part I: Technologies. *Implantodontie* 2003; 12: 5-16. 2003.
 40. Dvorak HF, Harvey VS, Estrella P, Brown LF, McDonagh J, Dvorak AM. Fibrin containing gels induce angiogenesis. Implications for tumor stroma generation and wound healing. *Lab Invest*;57:673-86. 1987
 41. Einhorn T. Bone metabolism and metabolic bone disease. In Frymoyer J. *Orthopaedic knowledge update for home study syllabus*. Rosemont: Am Acad Orthop Surg; p. 69-88. 1994.
 42. Fawcett D, Bloom. *Tratado de Histología*. 12th ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1995.
 43. Feng X, Clark RA, Galanakis D, Tonnesen MG. Fibrin and collagen differentially regulate human dermal microvascular endothelial cell integrins: stabilization of $\alpha v/\beta 3$ mRNA by fibrin. *J Invest Dermatol*;113:913-9. 1999
 44. Fernández-Tresguerres Hernández-Gil Isabel; Alobera Gracia Miguel Angel. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. *Histología y fisiología del tejido óseo*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. Volume 11. Pages 47-51. 2006.
 45. Fernández-Tresguerres Hernández-Gil Isabel; Alobera Gracia Miguel Angel. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Volume 1. Pages 151-7. 2006.
 46. Ferraris M, Campos A. *Histología y embriología bucodental*. 2nd ed. Madrid: Panamericana; 2002.

47. Frost H. From Wolf's law to the Utah Paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat Rec.*; 262: p. 398-419. 2001
48. García H, Aplicación de Fibrina Rica en Plaquetas posterior a extracciones dentarias. Tesis de Grado. Facultad de Odontología: Universidad Central de Venezuela, 2010
49. Gassling Volker; Hedderich Jurgen. Comparison of platelet rich fibrin and collagen as osteoblast-seeded scaffolds for bone tissue engineering applications. *Clínical Oral Implants Research*. August Pages 1–9. 2011.
50. Giannobile W, Lee C, Tomala M. Platelet- derived growth factor (PDGF) gene delivery for application in periodontal tissue engineering. *J Periodontol.*; 72: p. 815-23. 2001
51. Gospodarwicz D, Neufeld G. Fibroblast growth factor: structural and biological properties. *J Cell Physiol Supple.*; 5: p. 15-26. 1987
52. Grey EG: Fibrin as a hemostatic in cerebral surgery. *Surg Gynecol Obstet*;21:452-454. 1915
53. Guadilla González Yasmina. Estudio de los diferentes modelos de regeneración ósea guiada previa a la colocación de implantes dentales osteointegrados. Tesis doctoral. Universidad de Salamanca. Junio 2010.
54. Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*;89:219–29. 2010
55. Gupta Vivek. Bains Vivek K. Regenerative Potential of Platelet Rich Fibrin In Dentistry: Literature Review. *Asian Journal of Oral Health & Allied Sciences*. Volume 1. Pg. 22-28. Jan-Mar 2011.
56. Ham, A.W. y Cormack, D.H. Tratado de Histología. Interamericana. - Junqueira, L.C. y Carneiro, J. (2005).
57. Holtrop M. Light and electron microscopic structure of bone-forming cells. In Hall B. *Bone: the osteoblast and osteocyte*. Caldwell: Telford Press; p. 1-39 1990.

58. Horowitz M, Jilka R. Colony stimulating factors in bone remodeling. In Press C, editor. Cytokines and Bone Metabolism. Boca Ratón, FL: M. Growen; p. 185-227. 1992.
59. Introducción sobre Fibrina Rica en Plaquetas PRF: Una Segunda Generación de Concentrados Plaquetarios <http://hpimplantologia.com/?s=Fibrina+Rica&submit=Buscar>.
60. Italiano JE, Jr, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S, Ryeom S, Folkman J, Klement GL. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: Pro- and anti-angiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood* 111(3):1227–1233. 2008.
61. Jurk K, Clemetson KJ, de Groot PG, Brodde MF, Steiner M, Savion N, Varon D, Sixma JJ, Van Aken H, Kehrel BE. 2003. Thrombospondin-1 mediates platelet adhesion at high shear via glycoprotein Ib (GPIb): An alternative/backup mechanism to von Willebrand factor. *Faseb J* 17(11):1490–1492.
62. Kaplan F, Hayes W, Keaveny T, Boskey A, Einhorn T, Lannotti J. Form and function of bone. In Simon S. *Orthopaedic Basic Science*. Rosemont: Am Acad Orthop Surg; p. 127-184. 1994.
63. Karimbux N, Roseblum N, Nishimura I. Site-specific expression of collagen I and XII mRNAs in the rat periodontal ligament at two developmental stages. *J Dent Res.*; 71: p. 1355-1362. 1992
64. Kawamura M, Urist MR. Human fibrin is a physiologic delivery system for bone morphogenetic protein. *Clin Orthop* 1988;235: 302-10.
65. Khiste SV, Tari RN. Platelet-rich fibrin as a biofuel for tissue regeneration. *ISRN Biomaterials.*;2013:627367, 2013 <http://dx.doi.org/10.5402/2013/627367>.
66. Kierszenbaum A. *Histología y biología celular*. 2nd ed. Madrid: Elsevier Mosby; 2008.
67. Kobayashi Mito; Kawase Tomoyuki. A proposed protocol for the standardized preparation of PRF membranes for clinical use. *Biologicals*. Volume 40. Pages 323- 329. 2012.

68. Kurihara S, Enlow D. An electron microscopic study of attachments between periodontal fibers and bone during alveolar remodeling. *Am J Orthod.*; 77: p. 516-531. 1980
69. Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, Heymann D, Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 49-60. 2004
70. Lang N, Araújo M, Karring T. Formación de hueso alveolar. In Lindhe J. *Periodontología clínica e implantología odontológica*. 4th ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; p. 907-939. 2005.
71. Lanir N, Ciano PS, Van de Water L, McDonagh J, Dvorak AM, Dvorak HF. Macrophage migration in fibrin gel matrices. II. Effects of clotting factor XIII, fibronectin, and glycosaminoglycan content on cell migration. *J Immunol*;140:2340-9. 1988
72. Lanyon L. Osteocytes, strain detection, bone remodeling and remodeling. *Calcified Tissue Int*;53:102-7. 1993
73. Li Q, Pan S, Dangaria SJ, Gopinathan G, Kolokythas A, Chu S, et al. Platelet-rich fibrin promotes periodontal regeneration and enhances alveolar bone augmentation. *Biomed Res Int.*;2013:638043, 2013<http://dx.doi.org/10.1155/2013/638043>.
74. Lindhe J, Karring T, Araújo M. Anatomía del periodonto. In Lindhe J. *Periodoncia clínica e implantología odontológica*. 4th ed. Buenos Aires: Médica Panamericana;. p. 3-50. 2005
75. Lindhe J, Karring T. Anatomía del periodonto. In Lindhe J. *Periodontología clínica e implantología odontológica*. 3rd ed. Madrid: Panamericana;. p. 19-67. 2000
76. Loike JD, Sodeik B, Cao L, Leucona S, Weitz JI, Detmers PA, et al. CD11c/CD18 on neutrophils recognizes a domain at the N terminus of the A alpha chain of fibrinogen. *Proc Natl Acad Sci U S A*;88:1044-8. 1991
77. Lukinmaa P, Waltimo J. Immunohistochemical localization of types I, V and VI collagen in human permanent teeth and periodontal ligament. *J Dent Res.*; 71: p. 391-397. 1992

78. Lynch M, Camparelli C, Stein J, Stein G, Lian J. Apoptosis during bone –like tissue development in vitro. *J Cell Biochem.*; 68: p. 31-49. 1998
79. Lynch S, Niwon J, Colvin R, Antoniades H. Role of platelet-derived growth factor in wound healing: Sinergistic effects with other growth factors. *Proc Nat Acad Sci USA.*; 84: p. 7696-700. 1987
80. M^a del Mar Jovani Sancho. Plasma rico en plaquetas en la regeneración ósea de alveolos post exodoncia. Estudio radiográfico. Tesis doctoral. Departamento de estomatología. Universidad De Valencia. Valencia 2008.
81. MacDonald BR, Gowen M. Cytokines and Bone. *Br J Rheumatol*: 31: 149-155. 1992
82. Malathi K, Muthukumaraswamy A, Beri S. Periodontal regeneration of an intrabony osseous defect with combination of platelet rich fibrin and bovine derived demineralized bone matrix: A case report. *IOSR-JDMS.*;4:20–62013
83. Manoochehri Annia; Vielma Maria; Castillo Leonel. Plasma rico en plaquetas (PRP) en la regeneración ósea de alveolos post extracción. *Acta bioclinica*. V4. N 7. Venezuela. Enero- junio 2014.
84. Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis. 2nd ed.: Academic Press; 2001.
85. Mariñoso Barba ML SFS. Biología del hueso. *Clin Invest Gin Obst.*;(26 (supl.1)): p. 13-20. 1999
86. Marrelli M.; Tatullo M. Influence of PRF in the healing of bon and gingival tissues. Clinical and histological evaluations. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. Volume 17. Pages 1958-1962. 2013.
87. Martin P, Leibovich SJ.. Inflammatory cells during wound repair: The good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol* 15(11):599–607. 2005
88. Martin TJ, Wah Ng K, Suda T. Bone cell physiology. *Endocrinology Metabolism Clin NA*; 18: 833-858. 1989

89. Marx R. Platelet- rich plasma factors for bone graft. In Lynch S, Genco R, Marx R. Tissue engineering. Applications in maxillofacial surgery and periodontics. Chicago: Quintessence; p. 71-82. 1999.
90. Mazor Z, Horowitz RA, del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: A radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol.*;80:2056–64. 2009
91. McNeil R. Bone sialoprotein is localized to the root surface during cementogenesis. *J Bone Miner Res.*; 9: p. 1597-1606. 1994
92. Meza Mauricio Edwin J.; Lecca Rojas María pía. Fibrina rica en plaquetas y su aplicación en periodoncia: revisión de literatura. *Rev estomatol Heredia.* V 24. N4. Pages 287-293. Octubre-diciembre. 2014.
93. Miossec P. Cytokine abnormalities in inflammatory arthritis. *Balliere's Clin Rheum*; 6: 373-393. 1992
94. Murga López Francisco Jesús. Empleo del plasma rico en plaquetas en la regeneración ósea de alveolos dentarios post-exodoncia. Grado de título profesional de cirujano dentista. Facultad de odontología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima Perú. 2003.
95. Murphy-Ullrich J, Lane T, Pallero M, Sage E. SPARC mediates focal adhesion disassembly in endothelial cells through a follistatin-like region and the Ca²⁺ - binding EF-hand. *J Cell Biochem.*; 57: p. 341-350. 1995
96. Nehls V, Herrmann R. The configuration of fibrin clots determines capillary morphogenesis and endothelial cell migration. *Microvasc Res*;51:347-64. 1996
97. Nielsen HJ, Werther K, Mynster T, Svendsen MN, Rosendahl S Elley T, Skov F. Bacteria-induced release of white cell— and platelet-derived vascular endothelial growth factor in vitro. *Vox Sang* 80(3):170–178. 2001.

98. Oporto V. G.; Fuentes F. R.; Álvarez C. H; Borie E. E. Recuperación de la morfología y fisiología maxilomandibular: Biomateriales en regeneración ósea. *Int. J. Morphol.* Volume 26. Pages 853-859. 2008.
99. Ortega Oriana; Paredes Andreina. Análisis comparativo de la regeneración ósea obtenida con quitosano y plasma rico en fibrina. Grado para optar al título de Odontólogo. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida – Venezuela. Noviembre de 2012.
100. Ozgul Ozkan; Senses Fatma. Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: Randomized multicenter split-mouth clinical trial. *Head & Face Medicine.* 2015.
101. Pascual Merino Aleix. Evaluación de la regeneración ósea mediante procesado de imagen. Departament de Ciències de la Computació Escola Tècnica Superior d'Enginyeria (ETSE). Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Juliol 2010.
102. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Kelseyville, CA: American Society for bone and mineral research; 1990.
103. Rodríguez Flores Jordi; Palomar Gallego; María Angustias; Torres García-Denche Jesús. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac.* Vol 34. No.1. Madrid ene-mar. 2012.
104. Saffar J, Lasfargues J, Cherruau M. Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. *Periodontology* 2000.; 13: p. 76-90. 1997
105. Salgado-Peralvo Ángel Orión; Salgado-García Ángel; Arriba-Fuente Lorenzo. Nuevas tendencias en regeneración tisular: fibrina rica en plaquetas y leucocitos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial.* Nº of Pages 8. 2016.
106. Sammartino G, Dohan-Ehrenfest DM, Carile F, Tia M, Bucci P. Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: The use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *J Oral Implantol.*;37:681–90. 2011

107. Shah Monali; Deshpande Neeraj. Effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: A systematic review and meta-análisis. *Journal of Indian Society of Periodontology*. Vol 18. Issue 6. Nov-Dec 2014.
108. Shakir QJ, Bhasale PS, Pailwan ND, Patil DU. Comparison of effects of PRF dressing in wound healing of palatal donor site Turing free gingival grafting procedures with no dressing at the donor site. *J Res Adv Dent.*;4(1s):69–74. 2015
109. Shouvik Chowdhury; Gokkulakrishnan S. Use of Choukroun 's Platelet Rich Fibrin in Oral Defectos. *Journal of Dental Sciences & Oral Rehabilitaci3n*. Jan-March. 2013.
110. Simonpieri Alain; Del Corso Marco. The Relevance of Choukroun's Platelet-Rich Fibrin and Metronidazole During Complex Maxillary Rehabilitations Using Bone Allograft. Part II: Implant Surgery, Prosthodontics, and Survival. *Implant Dentistry*. Volume 18. Number 3. Pages 220- 229. 2009.
111. Sodek J, McKee M. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology* 2000; 24: p. 99-126. . 2000
112. Sodek J. Elucidating the functions of bone sialoprotein and osteopontin in bone formation. In Slavkin H, Price P. *Chemistry and biology of mineral tissues*. Amsterdam: Elsevier Science; p. 297-306. 1992.
113. Soffer E, Ouhayoun JP, Anagnostou F. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*;95:521-8. 2003
114. Tatullo Marco; Marrelli Massimo. Platelet Rich Fibrin (P.R.F.) in Reconstructive Surgery of Atrophied Maxillary Bones: Clinical and Histological Evaluations. *International Journal of Medical Sciences*. Volume 9. Pages 872-880. 2012.
115. Termine T. Bone matrix proteins and mineralization process. In Favus M. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 2nd ed. Nueva York: Raven Press; p. 21-24. 1993.

116. Thabit Peck Mogammad; Marnewick Johan. Alveolar Ridge Preservation Using Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin: A Report of a Case. *Case Reports in Dentistry*. Volume. 5 pages. 2011
117. Thrailkill K, Siddhanti S, Folwkes J. Differentiation of MC3T3-E1 osteoblasts is associated with temporal changes in the expression of IGF-1 and IGF-BPs. *Bone.*; 17: p. 307-13. 1995
118. Toffler Michael; Toscano Nicholas; Holtzclaw Dan. Introducing Choukroun's Platelet Rich Fibrin (PRF) to the Reconstructiva Surgery Milieu. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*. Vol. 1. No. 6. September 2009.
119. Tovar Flores Janiouska Lorena. Aplicación de fibrina rica en plaquetas en la cicatrización y regeneración post-exodoncia dentarias en pacientes con riesgo y con osteonecrosis maxilar inducida por bifosfonatos. Grado de Especialista en Cirugía Bucal. Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Junio 2011.
120. Tresguerres J. A. F. *Fisiología Humana Tercera edición*. Págs. 981- 995 España. 2005.
121. van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci*;936:426-37. 2001
122. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G. a. Growth factor levels in the platelet-rich plasma produced by 2 different methods: Curasantype PRP kit versus PCCS PRP system. *Int J Oral Maxillofac Implants* 17(2):184–190. 2002
123. Werther K, Christensen IJ, Nielsen HJ.. Determination of vascular endothelial growth factor (VEGF) in circulating blood: Significance of VEGF in various leucocytes and platelets. *Scand J Clin Lab Invest* 62(5):343–350. 2002
124. Wheeler PR, Burkitt HG, Daniels VG. *Functional Histology*. New York: Churchill Livingstone ed.;. p. 142-60. 1987
125. Zaman K, Sugaya T, Kato H. Effect of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and bone morphogenetic protein -2

application to desmineralized dentin on early periodontal ligament cell response. *J Periodontol Res.*; 34: p. 244-50. 1999

126. Zhao QM, Ding YJ, Si T. Platelet-rich fibrin in plastic surgery. *OA Evidence-Based Medicine.*;1:3. 2013
127. Zilla P, Groscurth P, Rhyner K, von Felten A. Surface morphology of human platelets during in vitro aggregation. *Scand J Haematol* 1984;33:440-447. 1984.
128. Martínez JM, Cano J, Gonzalo JC. ¿Existen riesgos al utilizar los concentrados de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) de uso ambulatorio?. *Medicina Oral* 2002; 7: 375-90.

ANEXOS

ANEXO N° 1

FICHA DE RECOLECCIÓN RADIOGRÁFICA

- Nombres y Apellidos:
- Edad:
- N° de Historia Clínica:
- Fecha \ dos horas post exodoncia:
- Fecha \ tres meses post exodoncia:

A LAS DOS HORAS POST EXODONCIA Y COLOCACIÓN DE PRF

	Grupo con PRF	Grupo Control
Histograma: Media		

A LOS TRES MESES POST EXODONCIA Y COLOCACIÓN DE PRF

	Grupo con PRF	Grupo Control
Histograma: Media		

ANEXO N° 2, MATRIZ DE DATOS

EDAD	SEXO	GRADO INSTRUCCIÓN	ESTADO CIVIL	GRUPO	PIEZA	MED. BASAL	MED. FINAL
17 a 35 años	Femenino	Secundaria	Soltero	Experimental	1er. Molar Inferior	88.76	97.77
17 a 35 años	Femenino	Superior	Soltero	Experimental	3er. Molar Inferior	111.71	136.95
17 a 35 años	Femenino	Secundaria	Conviviente	Experimental	1er. Molar Superior	88.72	93.84
36 a 50 años	Femenino	Secundaria	Conviviente	Experimental	1er. Molar Superior	82.54	83.79
17 a 35 años	Femenino	Superior	Conviviente	Experimental	2do. Molar Superior	71.21	75.52
36 a 50 años	Femenino	Secundaria	Casado	Experimental	1er. Molar Superior	92.54	95.55
36 a 50 años	Masculino	Secundaria	Casado	Experimental	2do. Molar Superior	88.09	94.33
17 a 35 años	Femenino	Superior	Soltero	Experimental	3er. Molar Inferior	111.71	136.95
17 a 35 años	Femenino	Secundaria	Conviviente	Experimental	1er. Molar Superior	88.72	93.84
36 a 50 años	Femenino	Secundaria	Conviviente	Experimental	1er. Molar Inferior	82.54	83.79
17 a 35 años	Femenino	Superior	Conviviente	Experimental	2do. Molar Inferior	71.21	75.52
36 a 50 años	Femenino	Secundaria	Casado	Experimental	3er. Molar Inferior	92.54	95.55
17 a 35 años	Femenino	Secundaria	Soltero	Experimental	1er. Molar Superior	88.76	97.77
36 a 50 años	Masculino	Secundaria	Casado	Experimental	1er. Molar Inferior	88.09	94.33
17 a 35 años	Femenino	Secundaria	Conviviente	Experimental	2do. Molar Superior	88.72	93.84
				Control	1er. Molar Inferior	84.68	81.79
				Control	3er. Molar Inferior	96.85	123.58
				Control	1er. Molar Superior	73.77	72.41
				Control	1er. Molar Superior	77.54	79.41
				Control	2do. Molar Superior	80.91	81.01
				Control	1er. Molar Superior	92.5	90.36
				Control	2do. Molar Superior	88.24	89.02
				Control	3er. Molar Inferior	96.85	123.58
				Control	1er. Molar Superior	73.77	72.41
				Control	1er. Molar Inferior	77.54	79.41
				Control	2do. Molar Inferior	80.91	81.01
				Control	3er. Molar Inferior	92.5	90.36
				Control	1er. Molar Superior	84.68	81.79
				Control	1er. Molar Inferior	88.24	89.02
				Control	2do. Molar Superior	73.77	72.41

ANEXO N° 3
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____,
identificado (a) con DNI. _____, edad _____,
grado de instrucción _____, estado civil
_____, domiciliado(a) en _____

actuando en nombre propio certifico que he autorizado voluntariamente y sin coacción alguna, mi participación en el estudio de investigación: Efecto de la Fibrina Rica en Plaquetas (PRF) en la regeneración ósea de alveolos dentarios post exodoncia en pacientes del Centro de Salud Javier Llosa García. Hunter. Arequipa 2016.

Declaro que he acudido a consulta odontológica el día _____, habiendo sido atendido, interrogado y examinado, el tratamiento más adecuado es la exodoncia de las piezas: _____

La aplicación de PRF consiste en la colocación de un concentrado de componentes sanguíneos naturales, sin aditivos químicos, preparado con la extracción de mi sangre bajo condiciones clínicas que garantizan su esterilidad al prepararse para ser colocados en el lugar donde se me realizó la cirugía. Se me explico que la colocación de este concentrado de componentes sanguíneos no es indispensable para el procedimiento quirúrgico que me van a realizar, sin embargo, se me explicó los beneficios de la PRF. Así mismo, se me advirtió de los posibles riesgos por ser un procedimiento experimental, como infección y retardo de cicatrización del lugar donde se hará la intervención quirúrgica. También se me ha informado de mi derecho a rechazar el tratamiento, revocar este consentimiento o retirarme de la investigación sin ningún tipo de represalia. Se me notificó que tendré que asistir a un centro radiológico para la toma de una radiografía panorámica inmediatamente después de la intervención quirúrgica y tendré que asistir a una cita más a los tres meses para la realización de controles clínicos y radiográficos. Si presento alguna molestia puedo acudir al Centro de Salud las veces que sean necesarias.

Por lo tanto consiento que se me realice el tratamiento propuesto y la colocación de Fibrina Rica en Plaquetas, según el protocolo propuesto en esta investigación.

Estoy al tanto que dicha investigación no generara un costo extra y ni compensaciones ni indemnizaciones. Si mi caso puede ser de utilidad científica y a tal fin se toman fotografías y videos, autorizo a que sean proyectadas solamente para fines científicos siempre y cuando se me garantice el más absoluto respeto a mi intimidad y anonimato. Estoy satisfecha con la información recibida y no existe ningún tipo de dudas al participar en dicha investigación.

Firma del paciente

Firma del investigador

ANEXO N° 4
DOCUMENTACIÓN SUSTENTATORIA



"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año de la Diversificación Productiva y del Fortalecimiento de la Educación"

"Año del Bicentenario de la Gesta Patriótica de Mariano Melgar Valdívieso"



Arequipa, 2015 Octubre 14

OFICIO N° 3816 -2015-GRA/GRS/GR-RSAC-D-OA-D-PERS-CAPyS.

Señora.

Dra. EDY JACINTA LOAYZA DELGADO

Médico Jefe de la Microrred de Salud Javier Llosa García-Hunter

Presente.-

Asunto : Estudio de Investigación.

Referencia: Expediente de Registro N° 15-13210

Tengo el agrado de dirigirme a usted, para saludarla cordialmente y en atención al documento de la referencia, me permito presentar a: **SILVIA MILAGROS, MELENDEZ LOZA** egresada de la Escuela Profesional de Estomatología de la Universidad Alas Peruanas, quien realizara el Estudio de Investigación Titulado "Efecto de la fibrina rica en plaquetas (PRF) en la regeneración ósea de los alveolos dentarios post exodoncia en pacientes del Centro de Salud Javier Llosa García. Hunter. Arequipa 2015.", por un periodo de 03 meses, en la Microrred a su cargo.

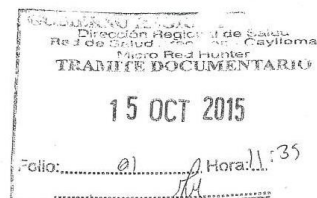
Por lo que mucho agradeceré a su despacho se sirva brindarles las facilidades del caso.

Sin otro particular, hago propicia la oportunidad para reiterarle los sentimientos de mi estima y consideración personal.

Atentamente,



GOBIERNO REGIONAL AREQUIPA
DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD
RED DE SALUD AREQUIPA CAYLLOMA
[Signature]
Dra. Mercedes Benilda Vera de Delgado
CMP N° 15583
DIRECTORA EJECUTIVA



[Signature]
MBVA/CRZE/JPBR/vnp.c.
c.c. Archivo, Pers, Cap.S.

RED DE SALUD AREQUIPA - CAYLLOMA
Av. Independencia con Paucarpata 4º Piso (Edificio Héroes Anónimos)
TEL: 054 200000 1000000 1000000 1000000



GOBIERNO REGIONAL DE AREQUIPA



GERENCIA REGIONAL DE SALUD
RED DE SALUD AREQUIPA CAYLLOMA

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
" AÑO DE LA CONSOLIDACION DEL MAR DE GRAU "

CONSTANCIA

LA MEDICO JEFE DE LA MICRORRED HUNTER

Hace constar:

Que la Srta. SILVIA MILAGROS MELENDEZ LOZA, egresada de la Escuela Profesional de estomatología de la Universidad Alas Peruanas, ha desarrollado el estudio de investigación " EFECTO DE LA FIBRINA RICA EN PLAQUETAS (PRF) EN LA REGENERACION OSEA DE LO ALVEOLOS POST-EXTRACCIÓN" en el servicio de odontología del Centro de Salud Javier Llosa García- Hunter.

Se expide la presente constancia a solicitud de la interesada para los fines que crea por conveniente.

Arequipa, 21 de Abril del 2016

DTT/orb.
-Archivo

GOBIERNO REGIONAL DE AREQUIPA
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
RED DE SALUD AREQUIPA - CAYLLOMA
MICRO RED DE SALUD HUNTER
Dorotea Tapayo Torres
Dra. Dorotea Tapayo Torres
C.M.P. 24495 MEDICO JEFE

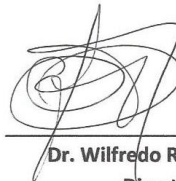
Centro de Salud Javier Llosa García-Micro Red de Hunter - Calle Córdova N° 125 Hunter
Teléfonos 054-442495 - 054333633- 054-440083

CONSTANCIA

Conste por el presente documento que la **Srta. Silvia Melendez Loza**, ha realizado la recolección de la base de datos desde Noviembre del 2015 a Abril del 2016 en el Centro de Diagnóstico por Imágenes **DIAGNOCEF**, para el Estudio de investigación Titulado : **EFFECTO DE LA FIBRINA RICA EN PLAQUETAS (PRF) EN LA REGENERACION OSEA DE LOS ALVEOLOS POST EXTRACCION – AREQUIPA 2016.**

Se expide el presente documento a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Arequipa, 04 de mayo del 2016



Dr. Wilfredo Ríos Tamo
Director

ANEXO N° 5

SECUENCIA FOTOGRÁFICA Y/O RADIOGRÁFICA

CASO CLÍNICO N° 1



Imagen N°1: paciente de 17 años sexo femenino



Imagen N° 2: pieza a extraer 4.6 (grupo experimental) y 3.6 (grupo control)



Imagen N° 3: luxación de pieza 4.6



Imagen N° 4: toma de muestra sanguínea



Imagen N° 5: centrifugación de PRF



Imagen N° 6: PRF después de la centrifugación



Imagen N° 7: coágulo de PRF



Imagen N° 8: membrana de PRF



Imagen N° 9: exodoncia de pza 4.6



Imagen N° 10: colocación de PRF en pza 4.6



Imagen N° 11: alveolo con PRF



Imagen N° 12: sutura de pza 4.6



Imagen N° 13: exodoncia de pza 3.6



Imagen N° 14: ambas piezas después de la exodoncia.



Imagen N° 15: evaluación clínica a los tres meses



Imagen N° 16: radiografía después de dos horas de exodoncia y aplicación de PRF



Imagen N° 17: radiografía después de tres meses de exodoncia y aplicación de PRF

Análisis de radiografías con Image J a los tres meses

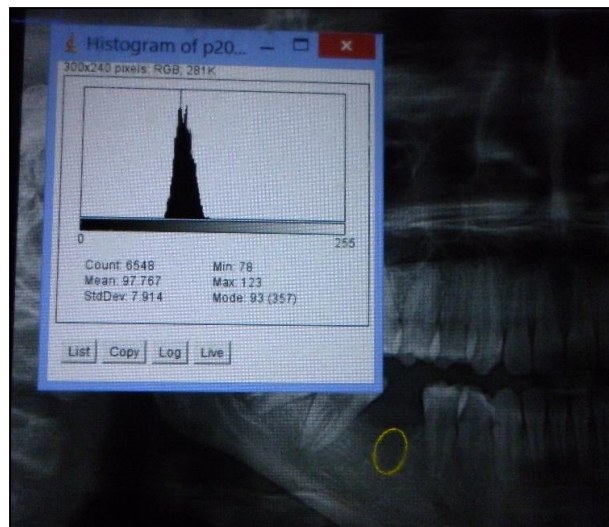
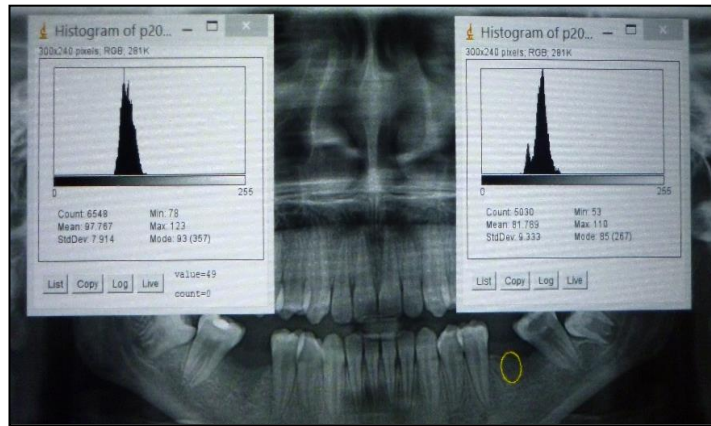


Imagen N° 18: histograma de alveolo 4.6 con PRF. Media: 97.767

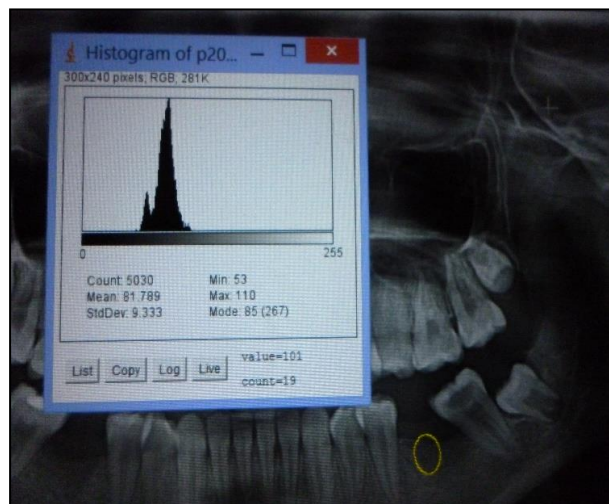


Imagen N° 19: histograma de alveolo 3.6. Media: 81.789

CASO CLÍNICO Nº 2



Imagen Nº 1: Radiografía de diagnóstico



Imagen Nº 2: luxación de la pza 4.8



Imagen Nº 3: toma de muestra de sangre



Imagen N° 4: centrifugación de PRF



Imagen N° 5: PRF después de ser centrifugada



Imagen N° 6: coagulo de PRF



Imagen N° 7: membrana de PRF



Imagen N° 8: exodoncia de pza 4.8



Imagen N° 9: colocación de PRF



Imagen N° 10: Sutura de pza 4.8



Imagen N° 11: exodoncia de pza 3.8



Imagen N° 12: sutura de pza 3.8



Imagen N° 13: post exodoncia y aplicación de PRF



Imagen N° 14: evaluación clínica a los tres meses



Imagen N° 15: radiografía dos horas después de la exodoncia y aplicación de PRF

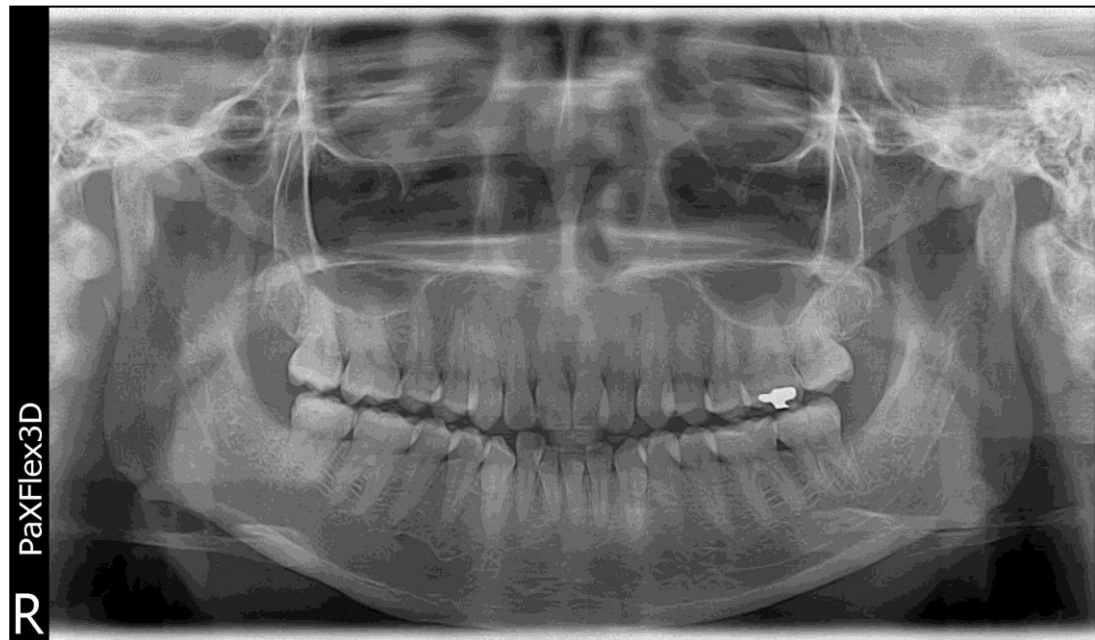


Imagen N° 16: radiografía tres meses después de la exodoncia y aplicación de PRF

Análisis de radiografías con Imagen J después de tres meses

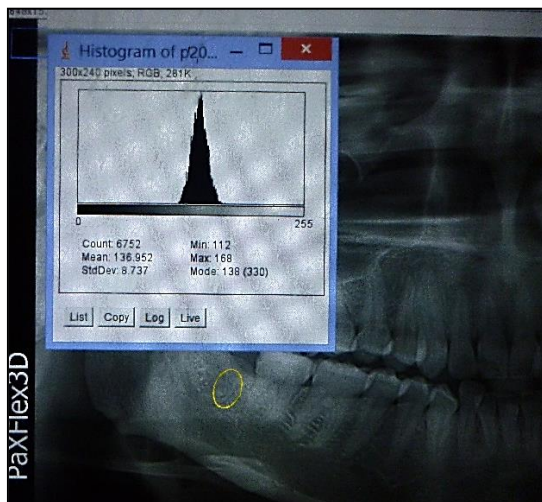
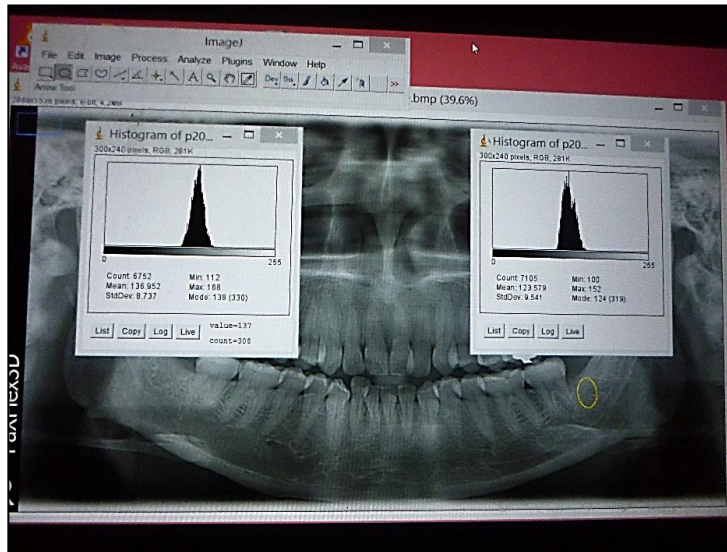


Imagen N° 17: histograma de alveolo 4.8 con PRF. Media: 136.952

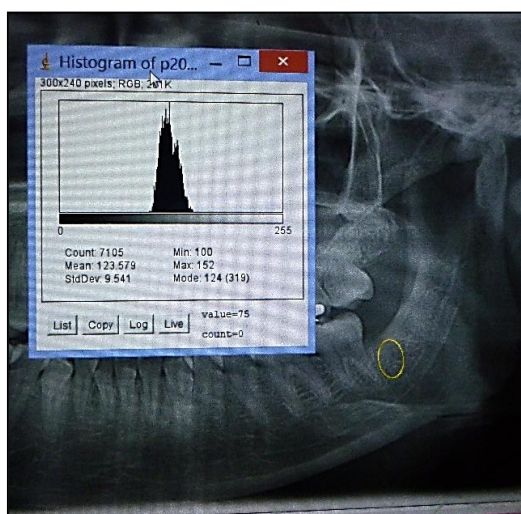


Imagen N°18: histograma de alveolo 3.8. Media: 123.579

ANEXO Nº 6

GLOSARIO DE IMÁGENES

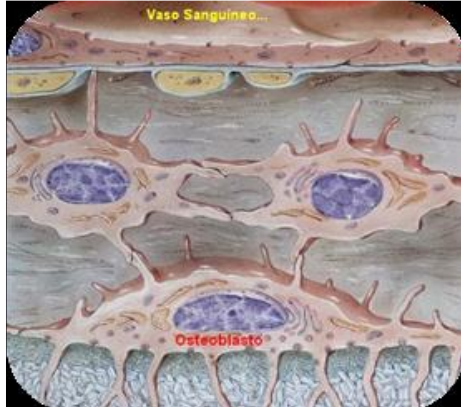


Fig. 1: Osteoblasto.
Tomado de: Tovar Flores Janiouska Lorena (119)

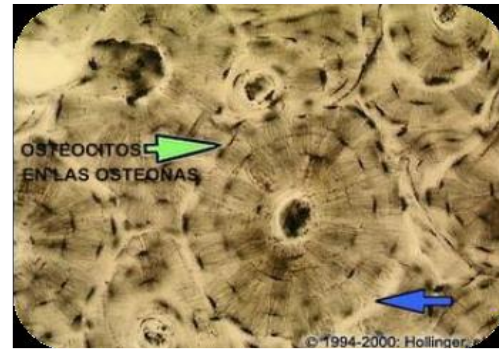


Fig. 2: Osteocito.
Tomada de: Tovar Flores Janiouska Lorena (119).

Fig. 3: Representación esquemática de Osteoclasto.
Tomada de: Tovar Flores Janiouska (119)

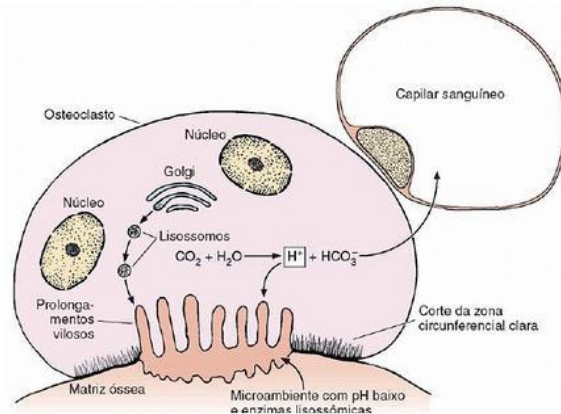
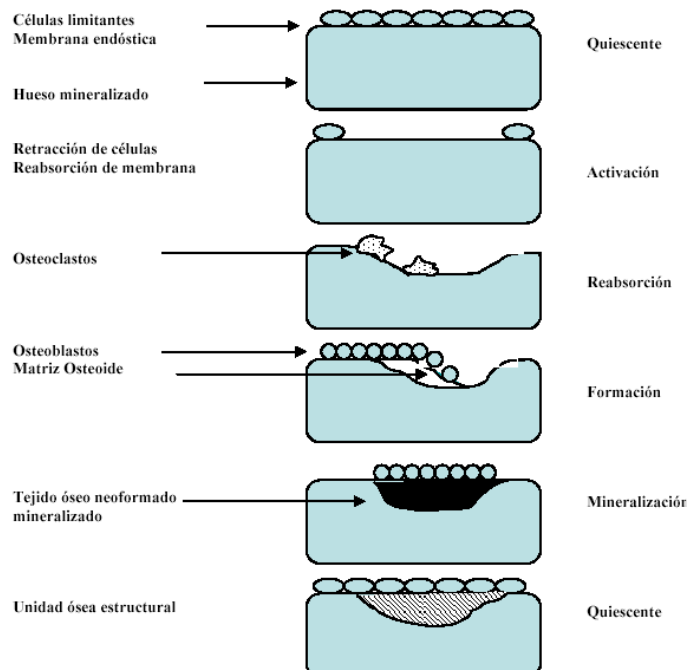


Fig. 4: Fase de remodelado óseo
Tomado de: Fernandez-Tresguerres Hernandez-Gil Isabel (45).



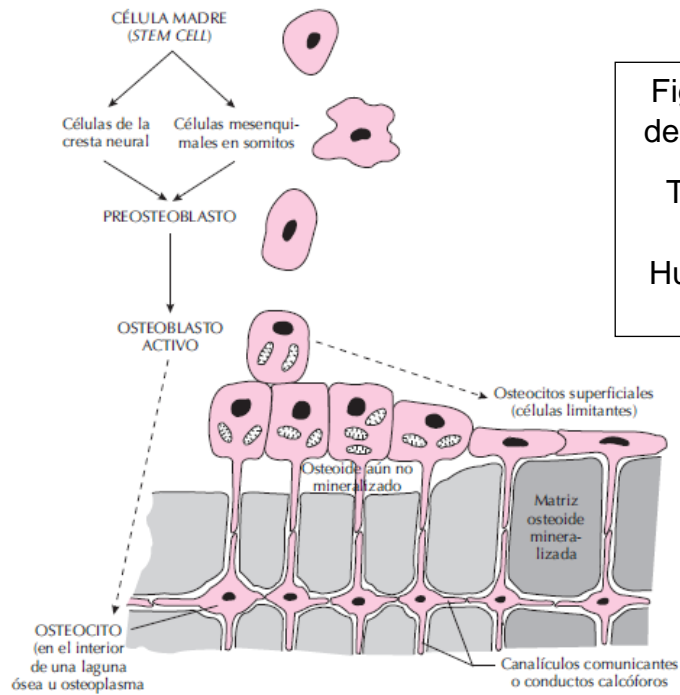


Fig. 5: Familia del osteoblasto
Tomado de:
Fisiología Humana (120)

Figura 77.3. Familia del osteoblasto (modificado de: Martin, T. J. y cols. *Bone cell Physiology*. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1989; 18:833-858)

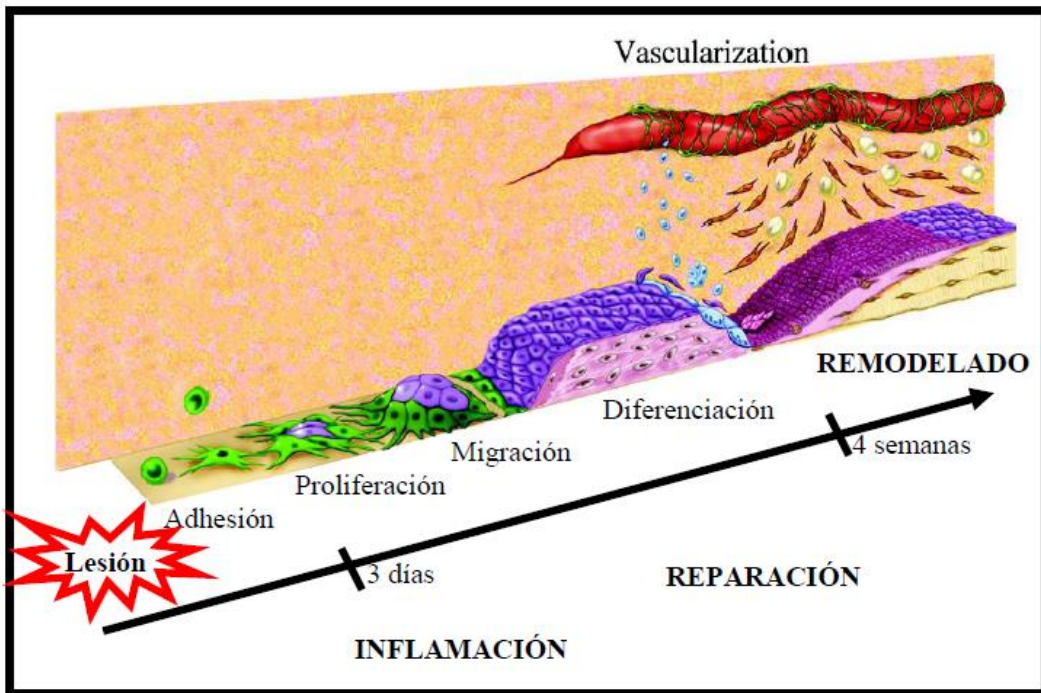


Fig. 6: Fases en la reparación de una lesión ósea
Tomado de: Dohan David M (32)



Fig. 7: Membrana Fibrina Rica en Plaquetas de Choukroun (Longitud original: 4 cm).

Tomado de: Dohan Ehrenfest David (35)

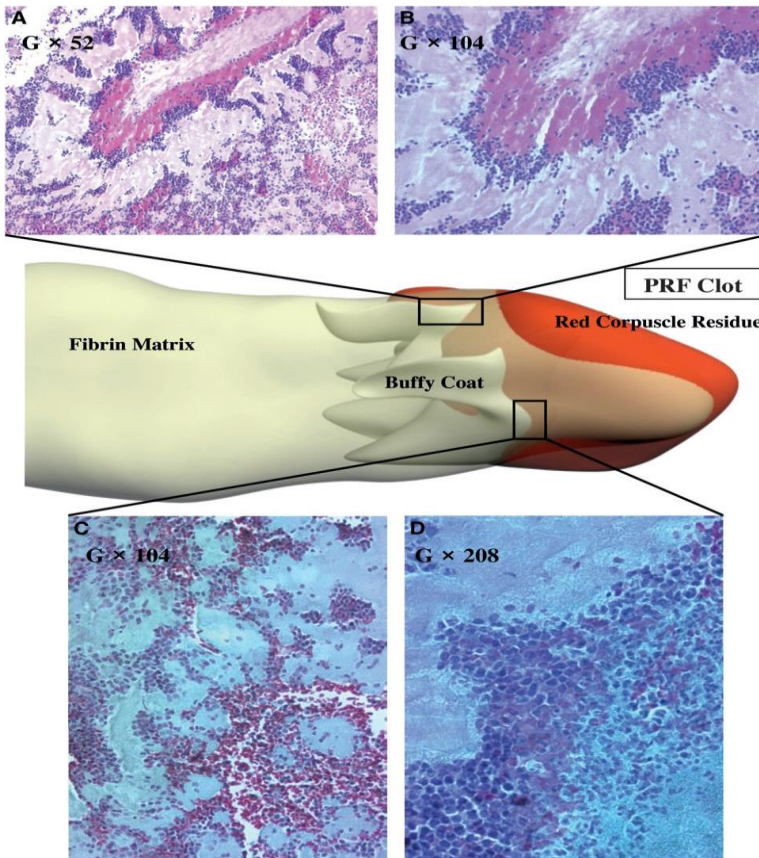


Fig. 8: Arquitectura de la membrana de PRF

Tomado de: Dohan David M (32)

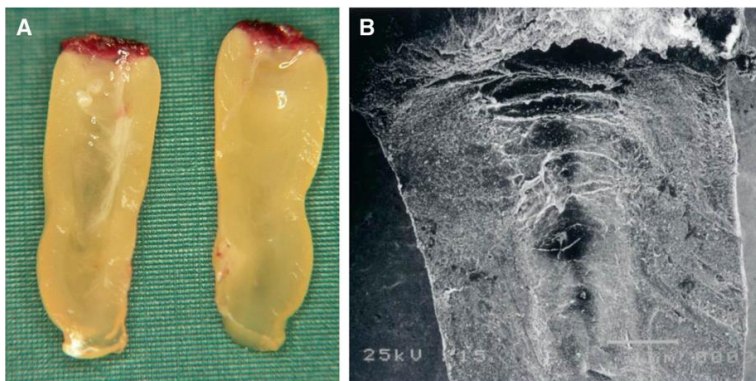


Fig. 9: Coagulo de PRF

Tomado de Dohan David M (32)

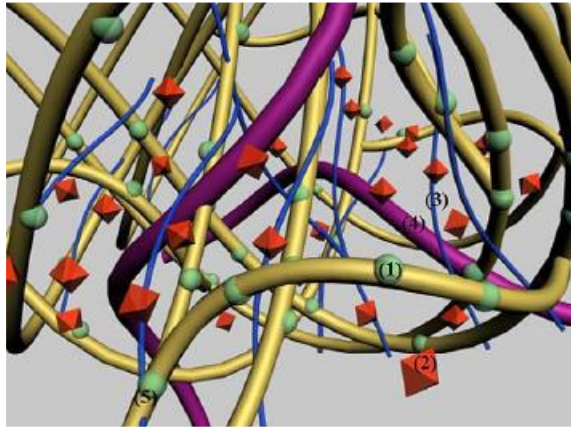


Fig. 10: Configuración tridimensional de la FRP

Citocinas retenidas intrínsecamente dentro de la fibrina. (2) citoquinas de plaquetas en solución (extrínsecamente asociado con polímeros de fibrina). (3) cadenas glicánicas. (4) glicoproteínas circulantes (fibronectina). (5) La fibrilla de fibrina asociado con cadenas glicánicas y citoquinas intrínsecas.

Tomado de: Dohan David M (30)

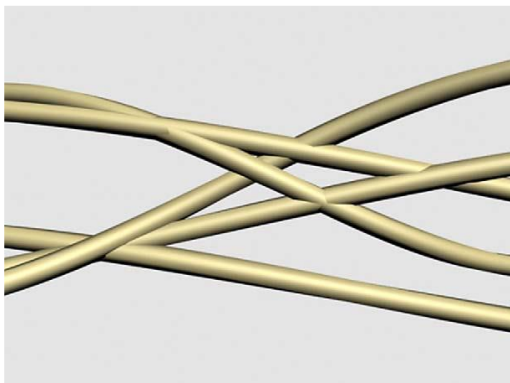


Fig. 11: Uniones bilaterales Rigidez de la estructura de PRP
Tomado de: Dohan David (29)

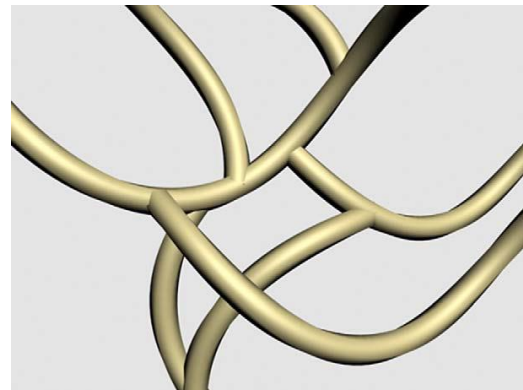


Fig. 12: Uniones equiláteras flexibilidad de la estructura de PRF
Tomado de: Dohan David (29)

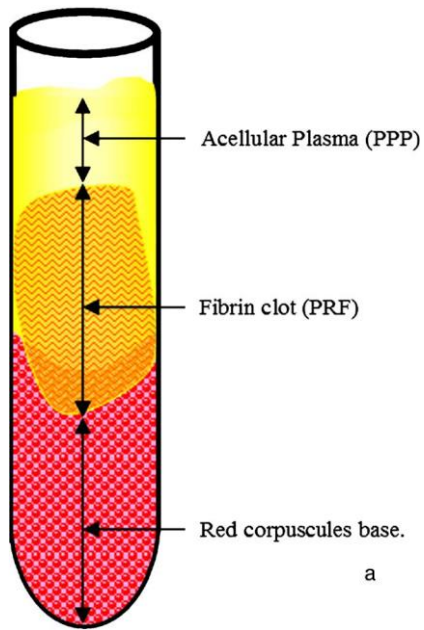


Fig. 13: Estructura de PRF
Tomado de: Dohan David M (29)

Fig. 14: Material para la preparación de PRF
Tomado de: Salgado-Peralvo Ángel Orión (105)



Fig. 15: PRF box
Tomado de: Toffler Michael (118)

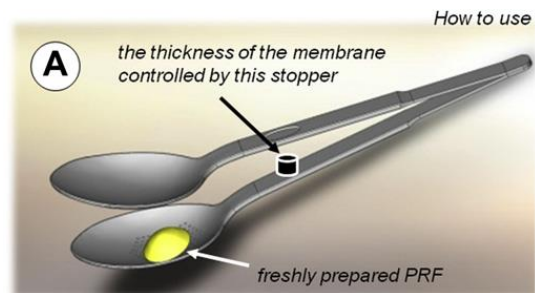


Fig. 16: Compresor de PRF
Tomado de: Kobayashi Mito (67)

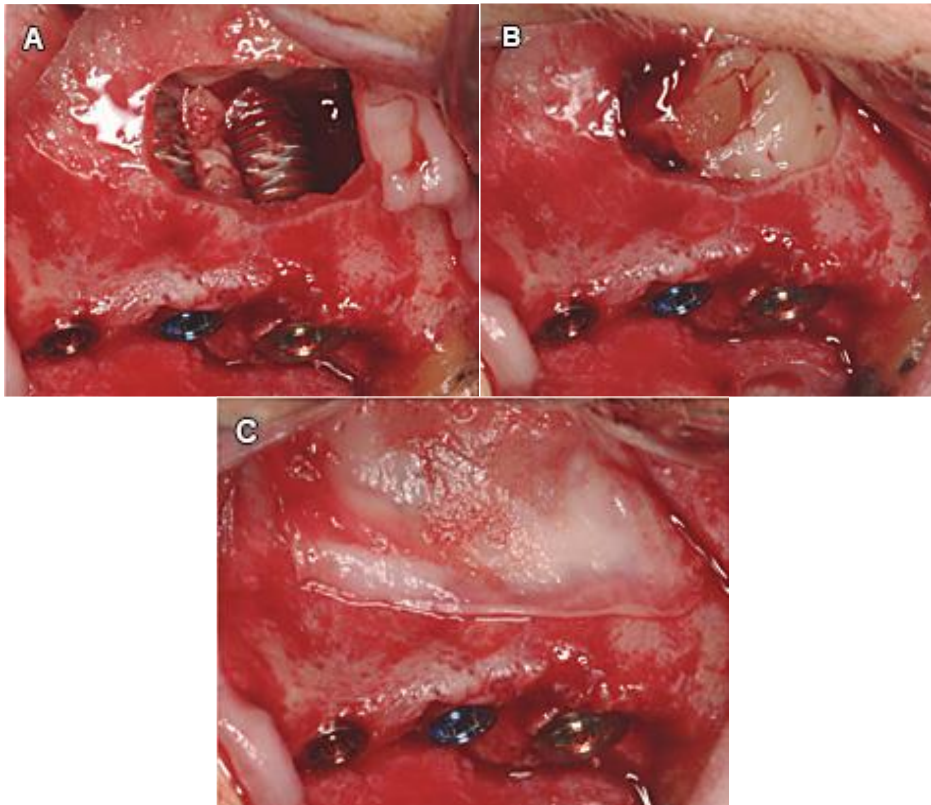


Fig. 17: Implantes ubicados para mantener la membrana sinusal en una posición alta y sirviendo como “estacas”.
B: La cavidad del seno maxilar, se llenó con coágulos de FRP. **C:** Membrana de PRF que se utilizó para cubrir la osteotomía lateral

Tomado de: Meza Mauricio Edwin (92)



Fig. 18: PRF en combinación con sustitutos óseos.

Tomado de: Salgado-Peralvo Ángel Orión (105)

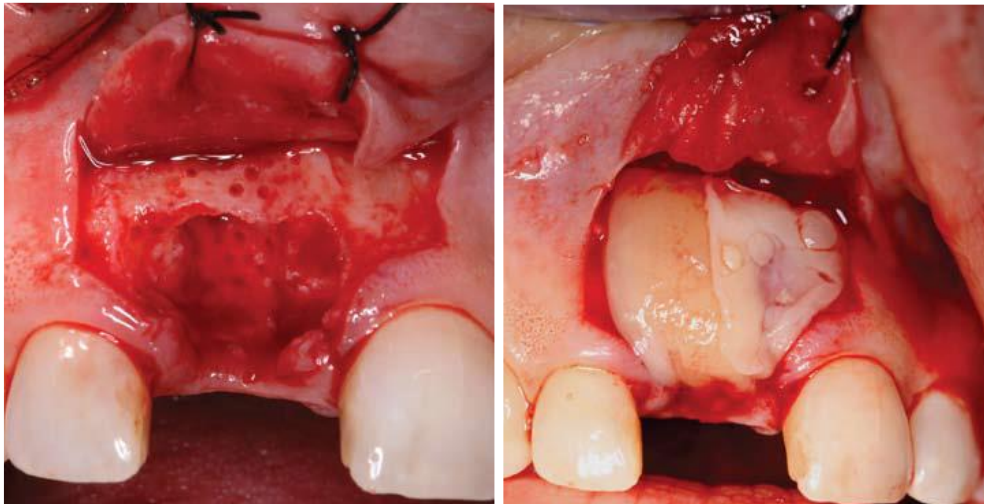


Fig. 19: Defecto residual después de la extracción y se cubre con 2 a 4 membranas de PRF.

Tomado de: Toffler Michael (118)

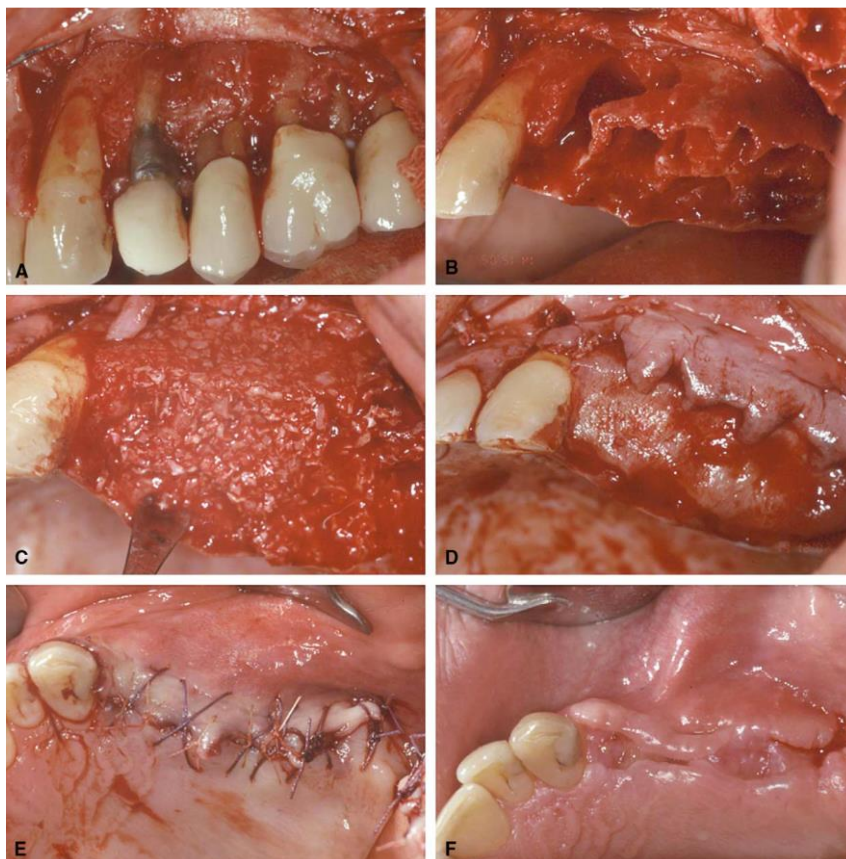


Fig. 20: Extracción dental y relleno óseo con membrana de PRF

Tomado de: Choukroun Joseph (20)