

Aplicación de factores de crecimiento autólogos en la enfermedad periodontal

F. Acebal / M.^a del Monte Trujillo / I. Labrot / A. Carrero / J. Sánchez / M. Molina

Descripción anatómica e histológica del periodonto.

El periodonto es el conjunto de tejidos que proporciona sostén y protección al diente. El periodonto de protección estaría formado por la encía y la unión dentogingival, mientras que el periodonto de inserción estaría formado por el cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar.

1) Periodonto de protección

a. Encía: Forma parte de la mucosa masticatoria. Cubre los procesos al-

En su contexto más amplio, la Enfermedad Periodontal incluye un grupo de enfermedades de distinta naturaleza (infecciosas, inflamatorias, metabólicas y neoplásicas) que afectan al periodonto, entendiéndose como tal, el conjunto de elementos que proporcionan protección e inserción al diente.

La gingivitis y la periodontitis son las dos formas mayores de enfermedad inflamatoria que lo afectan. Su etiología primaria es la placa bacteriana, que inicia la destrucción de tejidos gingivales y el aparato de unión periodontal.

La gingivitis es la afectación de la encía en la que no hay como resultado clínico la pérdida de la unión. La periodontitis es una inflamación de la encía y de los aparatos de unión adyacentes, se caracteriza por la pérdida de tejido conectivo de soporte, y de hueso alveolar.

La gingivitis es reversible, y la terapia tiene como objetivo la eliminación o desaparición del factor etiológico.

En la periodontitis, la terapéutica consiste por un lado, en la eliminación de los factores etiológicos, y por otro en la regeneración de los tejidos afectados.

En este trabajo, haremos una revisión de la terapia regenerativa de la enfermedad periodontal basada en la aplicación de los factores de crecimiento derivados de plaquetas.

veolares y los cuellos de los dientes y se une a los mismos mediante la unión dento-gingival. Tiene un doble origen embrionario, ectodérmico el epitelio y ectomesenquimático el tejido conectivo. Topográficamente está limitada coronalmente por el margen gingival libre y apicalmente por el surco mucogingival. Distinguimos una encía libre y otra insertada, separadas por el surco gingival marginal. La encía libre que existe entre los dientes se de-

Palabras clave: Factores de Crecimiento. Enfermedad periodontal

Fecha de recepción: Agosto 2007

Seminario Médico

Año 2007. Volumen 59, N.º 1. Págs. 56-75

nomina papila interdentaria, y col o valle, la que une las papilas vestibular y lingual/palatina situada en las trone-ras.

El aspecto de la encía depende del gra-do de queratinización, de la vascula-rización del corion subyacente, de la población de melanocitos (pigmen-tación), y de la existencia de papilas coriales que protruyen en el epitelio (delomorfias) y que no protruyen en el epitelio (adelomorfias). La encía sana es una encía libre de color rosado, de superficie lisa, y consistencia blanda y móvil, mientras que la insertada tiene un color más pálido, aspecto rugoso, consistencia firme y fija al periostio subyacente. Histológicamente debe-mos de distinguir entre la encía libre y la encía insertada.

I. Encía libre.

1. Epitelio: La unión entre el epitelio y el corion en la vertiente externa es muy ondulada, presenta papilas coriales y crestas epiteliales, mientras que en la vertiente interna, la que tapiza el sur-co gingivodentario, es completamente lisa. El epitelio puede ser queratiniza-do (capas germinal, espinosa, granu-losa y cornea) o paraqueratinizado (no existe capa cornea y la granulosa no existe o es muy fina), siendo éste el más frecuente. A nivel de las papilas es similar mientras que en el valle es no queratinizado. Existen también otras células: células de Merkel, Langerhans y melanocitos.

2. Corion: Es semidenso (igual canti-dad de fibras que de células). Lo for-man en su mayoría fibroblastos (65%), que elaboran la matriz extracelular y las fibras. Los fibroblastos tienen capa-

cidad para producir PGE2, que favo-rece la diferenciación de los keratino-citos. Existen además, células cebadas, que producen sustancias vaso activas, macrófagos, linfocitos (T helper en el sano y T-citotóxico en la patológica) y plasmocitos. Las fibras son principal-mente de colágeno tipo I, pero también fibras elásticas y de oxalan. La sustan-cia intercelular contiene glicosamino-glicanos y glicoproteínas, y es donde hay mayor porcentaje de ácido hialu-rónico de todo el organismo. Las papi-las coriales son adelomorfias.

II. Encía insertada

1. Epitelio: es epitelio plano, estratifi-cado queratinizado, con menor canti-dad de glucógeno que el epitelio de la encía libre y mayor cantidad de células de Langerhans y melanocitos.

2. Corion: es denso, con gran cantidad de fibras colágenas. Las papilas coria-les son adelomorfias y dan lugar al as-pecto punteado de la zona. En el sur-co gingival marginal hay una especial concentración de fibras colágenas que unen el epitelio al periostio. En el seno de esta zona se identifica el ligamento supracrestal, formado por fibras gin-givodentarias, gingivoperiósticas gin-givoalveolares, circulares y transeptales.

2) Unión dentogingival

Está formada por el epitelio del surco, el epitelio de unión y el corion subya-cente a ambos.

a. Epitelio del surco: Es un epitelio plano, estratificado y no queratiniza-do. En la región molar, en la zonas más apical, el tipo de células predominante es el tipo I, con poca tendencia a la des-

camación, lo que facilita la adhesión bacteriana y la afectación periodontal de esta zona.

b. Epitelio de unión: Es un epitelio plano, estratificado y no queratinizado. Tiene forma triangular con el vértice en la unión amelocementaria y la base en el fondo del surco gingivodentario, y está unido al corion por la lámina basal externa y al diente por la lámina basal interna. En este epitelio distinguimos dos tipos de poblaciones celulares:

I. Intrínseca: Son los queratinocitos. Células aplanadas, dispuestas paralelamente a la superficie del diente, sin tendencia a la maduración y que se desplazan hacia el surco gingivodentario para descamarse. Tienen la función de producir los componentes de la lámina basal y el fluido crevicular, (enzimas, anticuerpos,..) que se excretan al surco gingivodentario.

II. Extrínseca: Granulocitos, linfocitos, monocitos. Los queratinocitos, tienen la capacidad de producir factores estimulantes de colonias de dichas células.

El epitelio de la unión se divide en tres partes, una basal o germinativa, una intermedia, muy densa y con muchos desmosomas para la unión celular y una coronal con células digitiformes con amplios espacios por donde pasa el fluido crevicular y las células defensivas.

c. Corion subyacente: es de variedad laxa, con pocos filamentos y células. Presenta un infiltrado inflamatorio fisiológico

La vascularización de la encía corre a cargo de vasos del ligamento perio-

dontal, del hueso alveolar y suprape-riósticos. La inervación la dan ramas terminales del V par craneal.

3) Cemento

El cemento está formado por elementos celulares y por una matriz extracelular calcificada.

a. Elementos celulares:

I. Cementoblastos: adosados a la superficie del cemento por el lado del ligamento periodontal (zona cementógena del periodonto). En un diente funcional, los cementoblastos se consideran parte de dicho ligamento. En las raíces en desarrollo hay una capa de cementoblastos activos a partir del tercio medio o en el tercio apical. En estas zonas hay aposición de cemento secundario. Entre los cementoblastos activos y el cemento mineralizado existe una capa de sustancia cementoide, que representa la deposición más reciente de matriz orgánica donde aún no se han depositado sales minerales.

Sus características ultraestructurales indican una elevada capacidad de síntesis: mayor número de mitocondrias que de RER, numerosos gránulos de glucógeno y filamentos intermedios y de actina. Las células se asocian unas a otras mediante desmosomas y uniones comunicantes muy simples. Tienen receptores de membrana para GH, factor de crecimiento epidérmico (EGF) y hormona relacionada con la paratohormona (PTHrP).

II. Cementocitos: una vez que los cementoblastos quedan incluidos en cemento mineralizado, se denominan cementocitos. Se alojan en cavidades denominadas cementoplastos. Tie-

nen forma ovoidea, con su eje mayor paralelo al diente. Presentan de 10 a 20 prolongaciones citoplasmáticas que se extienden por los conductillos calcóforos y establecen contacto con cementocitos vecinos, prolongaciones que se dirigen al periodonto del que se nutren. Poseen un núcleo pequeño y picnótico y al ME se observa un escaso desarrollo de las organelas. El aspecto atrófico de las células se acentúa conforme se profundiza.

III. Cementoclastos: tienen capacidad de reabsorción de tejidos duros. Se localizan en la proximidad de la superficie externa cementaria y se asemejan a los osteoclastos. En condiciones normales, no se encuentran en el ligamento periodontal, sólo en situaciones patológicas.

b. Matriz extracelular

Está formada por materia inorgánica (46-50%), materia orgánica (22%) y agua (32%). El principal componente inorgánico es el fosfato cálcico en forma de cristales de hidroxiapatita que se disponen de forma similar a los del tejido óseo. Además se compone de carbonato de calcio, y oligoelementos. En su interior hay dos tipos de fibras, las intrínsecas, producidas por los cementoblastos y las extrínsecas, provenientes del ligamento periodontal. La sustancia fundamental está formada por proteoglicanos, glicosaminoglicanos y glicoproteínas.

Cementogénesis:

La formación de dentina y cemento depende de la vaina radicular de Hertwig, formada por dos capas de células. A medida que la vaina crece y rodea la

papila induce a las células situadas en la periferia a diferenciarse en odontoblastos, que al madurar producen la matriz orgánica de la dentina. Al llegar a un grosor aproximado de $4-5\mu$ se mineraliza y se interrumpe la vía de nutrición de la pulpa dentaria lo que lleva a la degeneración de la vaina de Hertwig. Del folículo dentario, migran las células mesenquimales a través de la vaina y se diferencian en cementoblastos, comenzando entonces a producir matriz orgánica, que posteriormente se mineraliza. Simultáneamente, los cementoblastos se alejan del límite cemento-dentinario. La cementogénesis es una actividad cíclica que se revela por las líneas de imbricación o incrementales; las líneas corresponden a periodos de reposo. Las zonas más anchas entre las líneas son las laminillas, que corresponden a nuevas capas de cemento. Las fibras colágenas de las laminillas son fibras intrínsecas y se orientan paralelas a la superficie del diente. A medida que se produce la aposición de cemento, van quedando incluidas fibras del ligamento periodontal.

Se conocen dos tipos de cemento:

- **Cemento acelular o primario:** comienza a formarse antes que el diente erupcione. Se deposita lentamente, de tal forma, que los cementoblastos retroceden dejando cemento acelular, principalmente en el tercio cervical. Está formado por haces de fibras muy mineralizadas, predominando las fibras extrínsecas.
- **Cemento celular o secundario:** comienza a depositarse cuando el diente entra en oclusión y continúa depositándose durante toda la vida,

constituyendo un mecanismo de compensación del desgaste dentario. Al ser más rápida su formación, los cementoblastos quedan atrapados en la matriz formada. Se localiza fundamentalmente a partir del tercio medio y a nivel apical y posee mayor número de fibras intrínsecas que el primario. En un diente extraído se observan en su superficie pequeñas elevaciones que corresponden a las inserciones de las fibras de Sharpey

Conexión cemento dentinaria:

Es muy firme. Es difícil precisar el límite entre ambos, debido a la existencia de una delgada capa radio-opaca del lado cementario (para unos es una axona hialina de la dentina y para otros cemento intermedio). Esta capa parece ser segregada por la vaina de Hertwig y su función es establecer una fuerte unión entre la dentina y el cemento. Constituye una verdadera barrera para la difusión. Algunos autores sugieren la posibilidad de cierto intercambio metabólico entre la dentina y el cemento, ya que hay túbulos dentinarios que se extienden más allá de la unión cemento-dentinaria.

Histofisiología

Entre las funciones atribuidas al cemento destacan:

- Anclaje para las fibras colágenas del ligamento periodontal.
- Controlar el ancho del espacio periodontal
- Transmitir las fuerzas oclusales a la membrana periodontal.
- Reparar la superficie radicular.

- Compensar el desgaste dentario por la atricción.

1) Ligamento periodontal

Es una delgada capa de tejido conectivo fibroso que une el diente al hueso alveolar, sus fibras se insertan en el cemento y en el hueso alveolar. Su función principal es sustentar al diente dentro del alveolo y actuar como receptor sensorial y propioceptivo. Se localiza en el espacio que existe entre el hueso alveolar y el diente. A nivel apical se pone en contacto con el conectivo pulpar y a nivel cervical con el corion gingival, lo que facilita la difusión de las lesiones, pudiendo existir las lesiones endoperiodonticas. La anchura es variable, menor en dientes no funcionales y en personas de edad, de promedio: 0.15 a 0.20 mm. Existe una zona más estrecha que actúa de fulcro o punto de apoyo de palanca en el movimiento dentario que se produce con la masticación.

El ligamento periodontal se compone de:

Células: las más abundantes son los fibroblastos y otras células con funciones específicas.

a) Fibroblastos: su importancia radica en el alto grado de recambio que experimenta el tejido periodontal. La síntesis y degradación del colágeno, a diferencia del tejido óseo, es realizada por un solo tipo celular que denominaríamos fibroblasto o fibroclasto, dependiendo del momento funcional. La síntesis implica la formación y liberación de moléculas de tropocolágeno. La degradación involucra dos fases: una primera en la que se sintetiza y libera colagenasa y una segunda fase

en la que el fibroclasto fagocita los restos de colágeno. Existe un equilibrio entre la formación y la degradación para mantener la funcionalidad. Los fibroblastos del ligamento periodontal son iguales a los del resto del organismo. Son fusiformes con extensiones citoplasmáticas, núcleo elíptico y dos o cuatro nucleolos. Ultraestructuralmente contiene organelas relacionadas con la síntesis de proteínas y un sistema de microtúbulos y microfilamentos muy desarrollado. La unión entre fibroblastos es por contacto de membrana simple, mediante uniones comunicantes y desmosomas simples y la unión de los fibroblastos a las fibras, mediante la fibronectina. El fibroblasto del ligamento periodontal presenta dos receptores de membrana específicos para factor de crecimiento epidérmico (EGF) y para la interleukina 1 (IL-1). La IL-1 estimula la actividad sintética del fibroblasto y la secreción de IL-6, que a su vez, estimula su actividad osteoclástica (relación importante en ortodoncia).

b) Osteoclastos: encargados de la continua resorción y aposición, para permitir los movimientos funcionales de los dientes.

c) Osteoblastos: cubren la superficie periodontal del hueso alveolar. Existen dos tipos, unos activos que realizan la aposición de hueso y otros de reserva.

d) Cementoblastos: se distribuyen sobre el cemento principalmente en la zona cementógena.

e) Cementoclastos: sólo visibles en situaciones patológicas o en la reabsorción fisiológica de los dientes temporales.

f) Mastocitos: localizados cerca de los vasos sanguíneos. Su función en esta localización no está bien definida.

g) Macrófagos: desempeñan la función defensiva y de respuesta del huésped, con capacidad para fagocitar y eliminar microorganismos.

h) Restos epiteliales de Malassez: localizados principalmente en el ápice del diente o a lo largo de la raíz, por lo que algunos autores defienden el origen de epitelio gingival. Desempeñan un importante papel en la patogenia de los granulomas y quistes apicales, que se forman a partir de estos restos por estímulos irritativos crónicos. Son capaces de crecer gracias a la producción de IL-1 y PGE-2, estimulantes de la osteolisis.

i) Células ectomesenquimales indiferenciadas: Se encuentran en gran cantidad en el tejido conectivo periodontal. Son pluripotenciales, están en la cercanía de los vasos sanguíneos y tienen capacidad para diferenciarse hacia fibroblasto, cementoblasto u osteoblasto.

Fibras

Distinguimos varios tipos de fibras:

1) Fibras colágenas: representan la mayoría de las fibras, siendo las más abundantes las tipo I, tipo III y tipo V. Las moléculas de tropocolágeno apenas son segregadas, se agregan entre sí constituyendo las microfibrillas de colágeno; y éstas se agrupan en fibras. Las microfibrillas pueden ser remodeladas de forma continua, mientras que la fibra mantiene su arquitectura y función intactas. Los grupos de fibras con dirección definida se denominan

fibras principales. Existen también *fibras secundarias* dispuestas desordenadamente entre las principales. Dentro de las fibras principales hay varios grupos:

- *Grupo crestaalveolar*: se extienden desde la cresta alveolar hasta la unión cemento-dentinaria. Estas fibras desaparecen cuando la enfermedad periodontal produce una corona clínica mayor que la anatómica. Su función es la de protegerse de los movimientos de extrusión
- *Grupo horizontal*: se localizan por debajo de las anteriores, en dirección oblicua desde el cemento hasta el hueso. Su función es la de resistir fuerzas laterales y horizontales.
- *Grupo oblicuo descendente*: es el grupo más numeroso. Son las más potentes y las responsables de mantener el diente en el alveolo.
- *Grupo apical*: se distribuyen desde el foramen apical hasta el hueso alveolar. La porción de ligamento que se encuentra debajo del foramen apical es laxa y delgada permitiendo la entrada del paquete vasculonervioso. Esta zona se denomina espacio indiferenciado de Black
- *Grupo interradicular*: sólo se encuentran en los dientes con más de una raíz. Corren desde el tabique interradicular hasta el cemento. Su función es evitar los movimientos de lateralidad y rotación.

Las porciones de fibras principales incluidas en el hueso se denominan *fibras de Sharpey* y las incluidas en el cemento, *fibras perforantes*. Las fibras no se disponen entre el hueso y el diente siguiendo el trayecto más corto, sino

después de desplazamientos laterales sorteando vasos sanguíneos.

2) *Fibras oxitalánicas y de elastina*: son fibras elásticas inmaduras; las de oxitalan, ocupan el 3% del ligamento periodontal, y siguen un recorrido axial al diente con un extremo de la fibra fijado al hueso o al diente y el otro al tejido conectivo que rodea los haces neurovasculares. Ultraestructuralmente, se componen de microfilamentos inmersos en un material amorfo. Son más abundantes a nivel apical. Tienen propiedades similares a la fibronectina, siendo consideradas por algunos autores como muy importantes en la migración de los fibroblastos en el ligamento periodontal.

3) *Fibras reticulares y elásticas*: en general, son escasas, se localizan formando parte de las paredes vasculares y están formadas por colágeno tipo III.

Substancia fundamental

La SF está formada por una elevada proporción de proteoglicanos y glicosaminoglicanos (hialuronato, condroitin-4-sulfato, condroitin-6-sulfato, dermatán-sulfato y heparán-sulfato), siendo el más abundante el dermatán sulfato. La composición química del material extracelular varía con los estímulos físicos (las tensiones aumentan el dermatán sulfato y las tracciones o compresiones aumentan el condroitin-sulfato). Entre las glicoproteínas adhesivas del ligamento periodontal destacan la ondulina, encargada de la orientación de los haces de colágena, la tenascina encargada de la orientación de los movimientos celulares, y la fibronectina relacionada con el contacto entre las células y el colá-

geno. La sustancia fundamental se distribuye principalmente junto al hueso, y su contenido en agua y nutrientes está muy relacionado con la función del ligamento periodontal.

Se origina a la vez que la raíz del diente, pero adquiere su estructura definitiva con la oclusión dentaria. Durante la etapa preeruptiva, las fibras no presentan una orientación definida, y se le denomina membrana periodontal. Cuando el diente entra en oclusión, las fibras se organizan en grupos bien definidos. Las células mesenquimales de la capa interna del saco dentario darán origen a los cementoblastos, a los fibroblastos y a los osteoblastos.

En la enfermedad periodontal, la IL-2 es producida por los linfocitos, estimulados por productos bacterianos, induce la secreción de colagenasa por los fibroblastos provocando la destrucción de las fibras del ligamento. La afectación del ligamento se manifiesta en primer lugar por la aparición de un infiltrado linfocitario. Si la afectación es leve, los tejidos periodontales pueden repararse gracias a la presencia de células ectomesenquimales indiferenciadas. En este principio natural de reparación se apoyan determinadas técnicas de ingeniería tisular para la regeneración periodontal, valiéndose de la utilización de los factores de crecimiento, especialmente el PDGF y el TGF α .

4) Hueso alveolar

Las apófisis alveolares forman parte de los huesos maxilares superior e inferior, que contienen los receptáculos de los dientes o alveólos dentarios, donde se alojan las raíces. La porción de hueso que limita directamente con el

alveolo, en la que se insertan las fibras periodontales pertenece al periodonto de inserción, junto con el cemento y el ligamento periodontal. Los procesos alveolares se desarrollan al mismo tiempo que los dientes y adquieren su arquitectura definitiva con la erupción de los mismos. Por ello, se afirma que el hueso alveolar es una estructura al servicio del diente. Se compone de sustancias minerales (60%), que le confieren dureza y rigidez, agua (20%) y componentes orgánicos (20%), que le confieren elasticidad. El 90% de la matriz orgánica está constituida por colágeno tipo I, que se dispone en fibras que siguen las líneas de fuerza tensional. El 8% son glicoproteínas, fosfoproteínas y proteoglicanos. El 2% restante está formado por enzimas, factores extravasados de la sangre y factores de crecimiento, depositados en ella.

Glicoproteínas: destacan

- Osteopontina: con función similar a la de la fibronectina de mediador de la agregación celular.
- Osteonectina: con gran afinidad por el colágeno. Se une a éste y a los cristales de hidroxiapatita proporcionando el núcleo de crecimiento de los cristales.
- Sialoproteína ósea: se desconoce su función exacta en el mecanismo de mineralización.
- Proteína morfogenética ósea (BMP): promueve la síntesis de DNA y la proliferación celular.

Proteínas con ácido gamma carboxi-glutámico:

- Osteocalcina, secretada por los osteoblastos, con función de enlace entre el calcio y el colágeno.

– Proteína de la matriz, relacionada con la homeostasis del calcio.

Proteoglicanos: son los encargados de favorecer el depósito de sales de calcio.

Entre los componentes minerales, el 80% son cristales de hidroxapatita, el 15% carbonato cálcico y el 5% restante, otras sales minerales.

Hay varios tipos celulares: son las células osteoprogenitoras, los osteoblastos, los osteocitos, los osteoclastos y las células bordeantes óseas.

Las células osteoprogenitoras son de dos tipos:

– Preosteoblastos, proceden de las células mesenquimales indiferenciadas y dan lugar a los osteoblastos y a los osteocitos.

– Preosteoclastos, provienen de los monocitos y dan lugar a los osteoclastos.

– Osteoblastos, son los encargados de la secreción y mineralización de la matriz orgánica. Se encuentran tapizando las superficies óseas. En las zonas con actividad osteogénica, están separados de la matriz mineralizada por una capa de matriz no mineralizada denominada sustancia osteoide. Estos son fosfatasa alcalina positivos. Al MET se observa que tienen todos los orgánulos para la síntesis proteica. Dentro de las mitocondrias, se identifican gránulos de fosfato de calcio asociados a glicoproteínas. La paratohormona incrementa el flujo de calcio hacia los osteoblastos con el consiguiente aumento de estos gránulos mitocondriales.

– Osteocitos se corresponden con los osteoblastos que han quedado en-

cerrados en la matriz calcificada.

Las cavidades donde se alojan se denominan osteoplastos. De éstos, se desprenden los conductillos calcíforos, en cuyo interior se alojan las prolongaciones de los osteocitos. Estas prolongaciones contactan con las de los vecinos y se caracterizan por tener filamentos contráctiles de actina.

– Osteoclastos, encargados de la degradación de la matriz ósea. Debido a su origen y características, se consideran integrantes del sistema mononuclear fagocítico. Son células grandes, multinucleadas con numerosas mitocondrias y gránulos electrodensos de fosfato cálcico. En la superficie de resorción presentan un borde rugoso. Entre las microvellosidades se producen invaginaciones provistas de microfilamentos de actina que se introducen muy profundamente en el citoplasma. Presentan receptores para calcitonina y anhidrasa carbónica en las microvellosidades del ribete; liberan ácidos orgánicos y enzimas hidrolíticas hacia el exterior degradando la parte mineral y la orgánica de la matriz ósea. Los espacios de reabsorción que dejan los osteoclastos se denominan lagunas de Howship. En estos espacios se introducen los osteoblastos formando nuevo tejido óseo, completándose así el recambio óseo.

– Células bordeantes óseas, revisten la matriz ósea en aquellos lugares en los que ésta no se destruye por los osteoclastos ni se genera por los osteoblastos. Se originan a partir del osteoblasto cuando éste finaliza su

actividad funcional. Para algunos autores son células detenidas en fase G₀ que, en determinadas circunstancias, pueden iniciar de nuevo el ciclo y diferenciarse en osteoblasto.

La enfermedad periodontal

El término Enfermedad Periodontal se emplea comúnmente para definir lesiones de carácter inflamatorio, que se originan y mantienen en el periodonto y son causadas por microorganismos acumulados en el surco gingival. Desde este punto de vista, la enfermedad periodontal hace referencia a lesiones del periodonto producidas por bacterias.

Por su parte, la presencia de bacterias a nivel supra/subgingival es un fenómeno constante en la cavidad oral y no debe considerarse un hallazgo patológico. Aunque, si se permite un aumento en la masa bacteriana o se modifica su composición se producirá una reacción inflamatoria denominada gingivitis. La periodontitis se produce cuando existe una migración apical del epitelio de unión, con destrucción de la inserción del tejido conectivo y posteriormente, pérdida de la inserción periodontal y de hueso alveolar. Las lesiones de periodontitis se caracterizan por su especificidad en la localización y su carácter episódico, intercalándose episodios de destrucción activa con otros de remisión y reparación. Sin embargo, la persistencia a largo plazo de la periodontitis, conduce a la destrucción irreversible de los sistemas de unión y del hueso alveolar. Es característica, conforme se va produciendo esta destrucción, la formación de bolsas perio-

odontales en la zona correspondiente al surco gingivo-dentario, lo que favorece la acumulación de placa bacteriana y la consiguiente progresión de la enfermedad periodontal.

La evidencia experimental acumulada sobre la etiología y la patogenia de la enfermedad periodontal indica que es una enfermedad compleja, de causa multifactorial, donde las bacterias son las responsables de la intensa reacción inflamatoria. Se han demostrado un número limitado de bacterias con verdadera importancia patogénica, que poseen capacidad de colonización, de evasión de la defensa del huésped y de virulencia para ocasionar destrucción tisular, bien mediante invasión directa, o bien mediante la producción de endotoxinas.

Igualmente, la respuesta inmune del huésped desempeña un papel primordial tanto en la defensa frente a la infección como en el proceso destructivo periodontal. Además es posible la intervención de factores específicos microambientales y genéticos, que determinan tanto la susceptibilidad del individuo a la infección como a la localización específica del proceso destructivo. Probablemente sea la combinación de más de uno de estos mecanismos fisiopatológicos, la responsable de la progresión de la enfermedad y del patrón específico de progresión.

El factor limitante en la consecución de la regeneración periodontal es la placa bacteriana. Por lo que parece claro, que para optimizar la regeneración periodontal sea imprescindible el control de la misma. (Slots 2000).

El objetivo de los procedimientos empleados en la regeneración periodontales inducir la regeneración del hueso alveolar y del cemento y desarrollar un nuevo y funcional ligamento periodontal. (Carranza FA 2002)

La eliminación de la flora periodontopatógena puede llevarse a cabo por métodos químicos y mecánicos. La eliminación mecánica de la placa bacteriana y los cálculos gingivales es imprescindible en el tratamiento periodontal. Este tratamiento consta de varias fases:

1) Fase sistémica: deben evaluarse todos aquellos factores sistémicos que pueden influir en la génesis, evolución y tratamiento de la enfermedad periodontal. El control de afecciones sistémicas (diabetes mellitas, etc.), y de hábitos tóxicos (tabaquismo...etc.), son determinantes en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad periodontal.

2) Fase causal o higiénica: dirigido a la introducción de hábitos saludables y de cuidado dental. También en esta fase se incluye la eliminación mecánica de la placa mediante el cepillado.

3) Fase correctiva o quirúrgica: Cuando la fase higiénica no es suficiente, se realizarán otros procedimientos con la finalidad de

a. Completar la eliminación de la placa y los cálculos subgingivales donde no haya sido posible con la fase higiénica para erradicar completamente las causas de la enfermedad.

b. Eliminar o reducir las bolsas periodontales residuales para favorecer el mantenimiento de la salud periodontal.

c. Tratar las retracciones gingivales para evitar su progresión o con finalidad estética.

d. Conseguir la regeneración periodontal donde sea posible para el restablecimiento de las funciones de protección y de soporte del elemento dentario.

e. Conseguir una anatomía gingivodentaria adecuada a las necesidades rehabilitadoras.

4) Fase rehabilitadora: una vez controlada la enfermedad periodontal, siendo el paciente es capaz de administrarse solo los cuidados necesarios para mantener esa condición de salud, se pueden llevar a cabo los procedimientos ortodóncicos, quirúrgicos, protésicos, etc que sean precisos, para la consecución de una adecuada funcionalidad y estética del sistema estomatognático.

5) Fase de mantenimiento: Aplicación de medidas de mantenimiento para la conservación de la situación actual de salud y funcionalidad. Sin un mantenimiento adecuado todo el tratamiento realizado se perdería irremediablemente.

Utilización de factores de crecimiento en la enfermedad periodontal.

El objetivo del tratamiento periodontal es proteger y mantener la dentición natural del paciente con un confort y función óptimos y una estética aparente.

La regeneración de los tejidos periodontales se apoya en cuatro pilares básicos:

– Células, que proveen la maquinaria para el crecimiento y diferenciación de los nuevos tejidos.

- Señales apropiadas como los factores de crecimiento, que modulan la actividad celular y proporcionan estímulos a las células para diferenciarse, madurar y producir matriz extracelular.
- Adecuado aporte sanguíneo, promovido por señales angiogénicas, que proporcionan la base nutricional para que crezca el tejido y para la homeostasis.
- Matrices, que guían y crean una estructura tridimensional que facilita el proceso de regeneración tisular.

Cada uno de estos elementos juega un papel fundamental en el proceso de curación, que es simultáneo en el tiempo y, a su vez, están interconectados para la regeneración de nuevos tejidos.

Ante una agresión externa que origina la pérdida de parte de un tejido, el organismo responde restaurando el tejido dañado. En este punto debemos distinguir entre reparación y regeneración.

Entendemos por reparación la restauración del defecto por un tejido que no reproduce completamente las propiedades funcionales y la arquitectura del tejido original y, por otro lado, entendemos por regeneración la restauración del daño con un tejido similar en funciones y características al original (American Academy of Periodontology 2001).

Cuando la agresión provoca la pérdida de hueso alveolar se establece una competición entre los fenómenos de reparación y de regeneración, produciéndose según los casos, la sustitución del tejido óseo por tejido fibroso.

Las técnicas de Regeneración Tisular Guiada, descritas inicialmente por Melcher en 1976, se basan en el principio de exclusión celular para evitar la reparación y forzar la regeneración. Existen tres mecanismos relacionados con la regeneración del tejido óseo:

1. Osteogénesis: que consiste en la creación de tejido óseo a partir de osteoblastos, cuya fuente son los injertos óseos autólogos.
2. Osteoconducción: que es la capacidad de servir de guía para el crecimiento óseo, aislando el defecto e impidiendo el crecimiento de tejido conectivo.
3. Osteoinducción: que consiste en la producción de señales reguladoras del metabolismo óseo para que se estimule el crecimiento de éste. Como factores involucrados en la osteoinducción, encontramos las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) y los factores de crecimiento. Estos últimos confieren a las células óseas una limitada capacidad de regeneración.

El hueso es un tejido vivo en continuo recambio. Este recambio está mediado por los osteoblastos y los osteoclastos. En la remodelación ósea influyen factores humorales que actúan a nivel sistémico, como la paratohormona, la Vitamina D o la calcitonina y factores que influyen en el remodelado, a nivel local, como los factores de crecimiento, las proteínas morfogenéticas de hueso, las citocinas, las cininas y las prostaglandinas.

Factores de crecimiento

Los Factores de crecimiento son una familia de polipéptidos capaces de actuar como señales y modificar las respuestas

biológicas celulares. Están muy involucrados en el control del crecimiento y diferenciación celular. Son mediadores biológicos naturales que regulan la migración, proliferación, diferenciación y metabolismo celular.

Se conocen varios factores de crecimiento, que regulan los procesos de desarrollo: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), Factor de crecimiento fibroblástico (FGF), Factor de crecimiento similar a la Insulina (IGF-I), (Alberts 2002).

Los factores de crecimiento actúan de forma local. La estimulación celular se produce mediante un sistema autocrino, en el que las células producen y responden a dicho factor, o por un sistema paracrino en el que las células que producen los factores están en las proximidades de las células a las que afecta.

La interacción con los receptores de membrana, específico/os para cada factor de crecimiento, sobre las células diana, activa un mecanismo de señales intracelulares (segundos mensajeros), que inducen la transcripción del RNAm y proteínas, lo que conlleva la activación o represión de genes involucrados en los procesos de regeneración. La activación de los segundos mensajeros explica la persistencia de la acción de los factores de crecimiento aunque éstos hayan sido reabsorbidos. Los factores de crecimiento también inducen cambios específicos a nivel celular (Giannobile 1996).

Hay diferentes células capaces de producir factores de crecimiento: fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales y leucocitos. Y diferentes lugares de

almacenamiento de los mismos, como son las plaquetas y la matriz ósea.

Factores de crecimiento de las plaquetas

Los principales factores de crecimiento contenidos en las plaquetas son

- 1) Factor de crecimiento derivado de las plaquetas PDGF
- 2) Factor de crecimiento transformador TGF
- 3) Factor de crecimiento epidérmico EGF
- 4) Factor de crecimiento fibroblástico FGF
- 5) Factor de crecimiento semejante a la insulina ILGF
- 6) Factor de crecimiento endotelial VGF
- 7) Factor derivado del cemento CGF
- 8) Factor plaquetario 4 (FP-4)

Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)

Juega un papel crítico en la proliferación y desarrollo tisular. Fue aislado por primera vez a partir de la degranulación de los gránulos alfa de las plaquetas. (Ross y Vogel 1978).

Son producidos por las plaquetas principalmente, por los macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, condrocitos, y se deposita en la matriz ósea.

La forma biológicamente activa del PDGF es una glicoproteína dimérica, formado por dos cadenas polipeptídicas A y B, unidas por puentes disulfuro (Heldin 2002). Son posibles tres isoformas del PDGF: los homodímeros AA, BB, o el heterodímero AB, dependiendo de esto, muestra una actividad diferencial. Todas las isoformas son liberadas

después de la adhesión plaquetar en el sitio dañado.

El PDGF tiene reconocidas diversas acciones como:

- Facilita la angiogénesis por vía indirecta, a través de los macrófagos que actúan sobre las células endoteliales.
- Regulación del crecimiento y diferenciación celular en el SNC durante su desarrollo,
- Es el primero en actuar en las heridas y fomentar la revascularización. Su proporción casi indescifrable por coágulo (0.06 ng/millón de plaquetas) es suficiente para favorecer la cicatrización mediante la inducción de la mitogénesis, angiogénesis y producción de proteínas de la matriz extracelular (Marx 1999).
- Efecto quimiotáctico y activador sobre las células inflamatorias (macrófagos).
- Facilita la formación de colágeno tipo I y estimula la producción de fibronectina y de ácido hialurónico.
- Sobre el hueso y los tejidos periodontales se conocen bien sus efectos: estimula la mitosis, la quimiotaxis, el anabolismo, el crecimiento sostenido y modulado del hueso y el refortalecimiento del tejido ligamentario periodontal, mediante el cual prolifera la capacidad de adherencia a éste. (Giannobile 2003)

Factor de crecimiento transformante (TGF)

Se ha descrito en tejidos alterados con daños recientes. Se conocen 5 isoformas, de las que TGF_{α1} y TGF_{α2} son las más investigadas.

Lo producen las plaquetas, macrófagos, linfocitos, células mesenquimales, osteoblastos y matriz ósea.

Su efecto biológico varía dependiendo del tipo celular y del entorno en el que actúa:

- Estimula la proliferación y migración de las células epiteliales o la inhibe dependiendo de la presencia de otros factores de crecimiento.
- Promueve la producción de matriz extracelular en las células del ligamento periodontal. Actúa de forma sinérgica con el PDGF BB.
- Inhibe la formación de osteoclastos y la reabsorción ósea.
- Efecto angiogénico
- Tiene efecto mitogénico en las células mesenquimales.

Factor de crecimiento epidérmico (EGF)

Es sintetizado como un precursor de 1217 aminoácidos.

Es producido por plaquetas, fibroblastos y células endoteliales. Los fibroblastos del ligamento periodontal, los pre-osteoblastos y los pre-condrocitos expresan un número elevado de receptores para este factor de crecimiento. Destacan las siguientes acciones biológicas:

- Efecto mitogénico y quimiotáctico de los fibroblastos y células epiteliales; este efecto es dosis dependiente.
- Induce la formación rápida del diente. Existen receptores en los tejidos apicales de los dientes en erupción.
- Estimula la formación de tejido de granulación.
- Estimula la formación de matriz extracelular de forma indirecta atra-

yendo fibroblastos y estimulando la producción de colágeno por éstos.

Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)

Son una familia de polipéptidos que controlan la proliferación y diferenciación de las células derivadas del mesodermo y del neuroectodermo. Se conocen dos isoformas tipo I y tipo II, de las cuales la tipo II o básica es la más potente en cuanto a la función mitogénica.

Actúan indirectamente sobre la angiogénesis, estimulando la migración y mitosis de las células endoteliales.

Estimulan y coordinan la mitogénesis de células de origen mesenquimal como los fibroblastos, osteoblastos, condrocitos y células musculares durante el crecimiento y la reparación tisular.

Factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF)

Sus polipéptidos se asemejan en un 50% a los de la insulina. Existen dos formas IGF I e IGF II.

Lo producen plaquetas, macrófagos, osteoblastos, células mesenquimales y matriz ósea.

En el hueso se sintetizan grandes cantidades de IGF I, a partir de los osteoblastos, regulando la formación de hueso de forma autocrina.

Entre sus efectos biológicos destacan:

- Capacidad para aumentar el número de osteoclastos.
- Estimular la producción de matriz ósea, actuando en la diferenciación de los osteoblastos y aumentando la replicación de las células osteoprogenitoras.
- La IGF I estimula la capacidad mitogénica y actúa como factor quimiotác-

tico de las células del ligamento periodontal, con potentes efectos sobre los fibroblastos del ligamento periodontal y sobre la síntesis de proteínas.

- Efecto quimiotáctico sobre las células endoteliales, favoreciendo la neovascularización.
- Actúa sinérgicamente con el PDGF estimulando la regeneración periodontal.

Factor de crecimiento vascular endotelial (VGF).

Se asemeja en un 24% al PDGF_β, aunque los receptores de unión son distintos y tiene diferentes efectos biológicos. Es un mitógeno potente y selectivo para las células endoteliales. Se le relaciona con el mantenimiento de la fisiología periodontal y en la progresión de las periimplantitis.

Su acción parece estar regulada por la acción de los PDGF y TGF β .

Factor de crecimiento derivado del cemento (CGF)

Es mitógeno para los fibroblastos del ligamento periodontal y dérmicos. Esta acción mitogénica está potenciada por el EGF.

Se ha comprobado experimentalmente que en los defectos periimplantarios, es capaz de aumentar la cantidad de hueso periférico y en la interfase hueso-implante.

Factor plaquetario 4 (FP-4)

Es liberado por los gránulos α . Por ejercer un efecto quimiotáctico sobre los neutrófilos es responsable de la afluencia de neutrófilos en el proceso de cicatrización.

El plasma rico en plaquetas (PRP)

Después de la cirugía, las plaquetas intervienen en la hemostasia e inician la formación del coágulo; se activan y liberan los factores de crecimiento contenidos en ellas, e inducen la curación de la herida y la formación de tejido nuevo.

El conocimiento de la implicación de los factores de crecimiento en la curación de las heridas ha aumentado el interés por el desarrollo de una nueva estrategia terapéutica basada en la utilización del Plasma Rico en Plaquetas. Su objetivo es promover la reparación tisular de distintas áreas, incluida el área periodontal, aprovechando la acción de los factores de crecimiento plaquetarios contenidos en el mismo. (Carlson 2002)

La administración de estos factores puede ser combinada con otras técnicas de regeneración tisular.

El plasma rico en plaquetas (PRP) es una suspensión de factores de crecimiento concentrados, obtenidos por centrifugación diferencial a partir de la sangre completa de un paciente o a partir de plaquetas obtenidas por aféresis.

Por cualquiera de estos métodos, se logra un concentrado de plaquetas (600.000 a 1.500.000 por mm), que al combinarse con una mezcla de activación, consistente en Trombina/calcio, forma un "gel". Este gel, rico en factores de crecimiento plaquetares, aplicado localmente, potencia los mecanismos de regeneración de forma rápida y eficaz.

El PRP es utilizado en muchos campos de la cirugía, como traumatología, oto-

rrinolarinología, cirugía cardiovascular, cirugía plástica, maxilofacial y periodontal.

Cuando se produce una herida, a la membrana plaquetaria se une el Factor Von Willebrand (a través de la glicoproteína b), que facilita su unión al colágeno expuesto de la pared vascular (adhesión), para posteriormente unirse las plaquetas entre sí (agregación). La agregación se hace a través de puentes de fibrinógeno entre glicoproteínas de membrana. La activación de las plaquetas conduce a la degranulación y liberación, por un lado, de tromboxano A₂, adenosín fosfato (ADP) y serotonina, que a su vez, estimulan el reclutamiento y activación de plaquetas circundantes, y por otro lado, de los factores de crecimiento contenidos en sus gránulos (PDGF, IGF, y TGF- β) hacia el interior de la herida.

Los defectos óseos se encuentran en un ambiente hipóxico y ácido, conteniendo leucocitos, hematíes, plaquetas y fibrina. Por encima del defecto óseo, los tejidos son normales en cuanto a la presión parcial de oxígeno y al pH. En un coágulo natural de la sangre, el 94% son hematíes, el 5% son plaquetas y menos del 1% son leucocitos. Se iniciarían los procesos de restauración a partir de células estructurales y células endoteliales expuestas, produciéndose una competición entre los fenómenos de reparación y de regeneración.

Si en el defecto óseo se introdujera un injerto con plasma rico en plaquetas, que es un coágulo blanco formado por un 4% de hematíes, un 95% de plaquetas y menos del 1% de leucocitos, el inicio de la regeneración se produci-

ría con la liberación en el injerto, por degranulación plaquetaria, del PDGF y TGF_{β} . El PDGF estimula la mitogénesis de las células madre medulares y de los osteoblastos transferidos en el injerto. También se iniciaría la neovascularización, por el efecto angiogénico por el estímulo de la mitosis de las células endoteliales.

La vida media de las plaquetas es corta y el periodo de influencia de los factores que liberan es menor a 5 días. Sin embargo, el proceso continúa por la formación de TGF_{β} por parte de los osteoblastos y por la quimiotaxis y activación de los macrófagos, que sustituyen a las plaquetas como principal fuente de factores de crecimiento.

Efecto de los factores de crecimiento en la enfermedad periodontal

En el área periodontal, intervienen en la curación del tejido dañado distintos tipos celulares: fibroblastos gingivales, células epiteliales, fibroblastos del ligamento periodontal, osteoblastos, todas ellas importantes en la regeneración y reparación tisular.

Los factores de crecimiento (PDGF, TGF alfa y TGF beta, IGF I) son liberados a la zona lesionada desde las plaquetas y otras células adyacentes a la herida; además, el propio hueso alveolar y el cemento pueden producirlos (Giannobile 2003). La aplicación local de estos factores puede favorecer especialmente la regeneración periodontal.

Posiblemente los factores de crecimiento secretados actúan a este nivel uniéndose a los receptores de membrana de las células madre mesenquimales,

osteoblastos, fibroblastos y células endoteliales. Van a determinar una proliferación celular formación de matriz osteoide y síntesis de colágeno. De igual forma, la matriz del PRP al contener fibrinógeno, fibronectina y vitronectina favorecen la osteoconducción actuando como una matriz para el crecimiento de las células óseas. Otra de las ventajas del PRP es su consistencia pegajosa, pues por un lado actúa como agente hemostático y por el otro no solo facilita la aplicación de partículas óseas si no que les confiere estabilidad y las mantiene en el sitio injertado.

El PDGF es la citokina más conocida en cuanto a sus efectos sobre el periodonto, in vitro e in vivo. In vitro todas las isoformas tienen actividad sobre los fibroblastos del ligamento periodontal. (Denisson 1994; Oates 1993). El PDGF es también quimiotáctico para estos fibroblastos y promueve la síntesis proteica y de colágeno. (Matsuda 1992).

Gamal y Mailhot demostraron que concentraciones de PDGF=BB de 50 ng/mL eran suficientes para inducir la adherencia de los fibroblastos de ligamento periodontal a superficies afectadas de periodontitis.

Los primeros resultados en clínica dental fueron referidos por Marx y colaboradores en 1998, que utilizaron el PRP como fuente rica en factores de crecimiento para mejorar la incorporación de los injertos en las reconstrucciones mandibulares.

Al año siguiente, en 1999 Anitúa comunicó que la aplicación de PRP mejoraba la reparación de los tejidos blandos y la regeneración ósea y acondiciona-

ba el lecho quirúrgico para un futuro implante dental. Petrungero recientemente ha publicado una serie de casos en los que se utiliza el PRP para defectos gingivales.

Hasta el momento se han publicado pocos estudios clínicos controlados que examinan el impacto del PRP sobre la regeneración periodontal. En el año 2002, Lekovic publicó un estudio en el que comparaba la utilización de xenoinjertos (hueso bovino desprovisto de proteínas: Bio-Oss) asociados a PRP y Regeneración Tisular Guiada con un grupo control, en el que utilizaba únicamente xenoinjertos y PRP sin regeneración tisular guiada. El autor observa una notable mejoría en la evolución de las lesiones de los pacientes del grupo en el que utilizó PRP con los injertos óseos, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, concluyendo que no supone una mejoría en esta modalidad de tratamiento la utilización de técnicas de GTR.

En el 2006 Ouyang, en un estudio similar, trata de comparar el impacto del PRP. En un primer grupo en el que se aplica injerto de hueso heterólogo y PRP y otro en el que se emplea solamente el injerto óseo. Valora parámetros clínicos y radiológicos en ambos grupos, extendiendo el estudio hasta un año después del tratamiento y obtiene diferencias significativas ($p < 0.001$) en favor de la utilización de PRP.

Este autor destaca ventajas de la utilización del PRP no descritas en otras publicaciones, como son la adhesividad del gel de PRP, que favorece la hemostasia tras la cirugía; su consis-

tencia pegajosa facilita enormemente el manejo del injerto, lo que implica el acortamiento del tiempo quirúrgico. Por otro lado, hace referencia a la existencia dentro del PRP de proteínas que actúan como moléculas de adhesión celular (moléculas CAM), que son fibronectina, fibrinógeno y vitronectina. El gel de PRP que contiene estas moléculas ejerce como matriz para la adhesión y osteoconducción hacia el defecto óseo.

Conclusiones

El PRP, es pues, un excelente vehículo para los factores de crecimiento, especialmente de PDGF y TGF- β . Su facilidad de aplicación en el tratamiento de la enfermedad periodontal, y los beneficios que ofrece, como la disminución de la frecuencia de sangrado intraoperatorio y postoperatorio del lecho quirúrgico, el estímulo de una más rápida recuperación-cicatrización de los tejidos blandos, la ayuda a la estabilización inicial de tejidos injertados gracias a su naturaleza cohesiva y adhesiva, la promoción de una rápida vascularización del tejido dañado y usado en combinación con biomateriales, induciendo la regeneración, lo hacen un arma terapéutica de gran interés para clínicos e investigadores.

Atribuir solamente a los factores de crecimiento todas los beneficios de las propiedades biológicas conocidas es en cierta manera un pensamiento simplista. Debemos intuir la actuación sinérgica de otras moléculas que junto a los factores de crecimiento, y a través de mecanismos subyacentes de mayor complejidad, permiten o contribuyen

a la quimiotaxis, proliferación celular, angiogénesis, etc...

Sin embargo, aún hay cuestiones no bien resueltas, como la selección de los factores de crecimiento adecuados a las diferentes situaciones patológicas, las concentraciones adecuadas de cada factor de crecimiento o dosificación adecuada para cada situación terapéutica en concreto, o el conocimiento de factores que todavía no han sido descritos.

Hasta ahora ningún estudio ha diseñado la forma de predecir la eficacia de este tipo de terapia o determinado la duración del tratamiento a nivel individual. Probablemente la dificultad para responder a estas cuestiones sea debida a la extraordinaria variabilidad tanto en la liberación como en la actuación que existe a nivel individual, lo cual nos lleva de nuevo a presuposición de que factores, o entramados más complejos que de alguna manera expliquen estas diferencias.

Es preciso aclarar que aunque no se ha descrito ningún efecto indeseable en los casos clínicos tratados con esta terapia y publicados hasta el momento, no debemos descartar la posibilidad de que existan.

Por tanto, consideramos necesarios la realización de estudios bien diseñados y controlados que demuestren los

beneficios de los sobreconcentrados de factores de crecimiento así como la concentración y dosificación necesaria de los mismos para el tratamiento de la enfermedad periodontal.

Las sociedades científicas han de sentar las indicaciones del gel de plaquetas, y deben promover el diseño de estudios que prueben su eficacia. Así como, es importante la estandarización en los métodos de preparación de este producto, para que cumpla con los requisitos exigibles a cualquier producto de uso clínico. De esta manera, podrá definitivamente contribuir a la reparación óptima de los tejidos dañados.

Faustino Acebal Blanco, *Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Complejo Hospitalario de Jaén.* **María del Monte Trujillo Pérez**, *Centro Transfusión Sanguínea de Jaén.* **Ildefonso Labrot Moleón**, *Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Complejo Hospitalario de Jaén.* **Antonio Carretero González**, *Centro Transfusión Sanguínea de Jaén.* **Juan Sánchez Jiménez**, *Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Complejo Hospitalario de Jaén.* **Manuel Molina Martínez**, *Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Complejo Hospitalario de Jaén.*

Referencias bibliográficas

1. OUYNAG X.; QULIAO J.: Chinese *Medical Journal* 2006; 119 (18): 1511-1521. "Effect of platelet-rich plasma in the treatment of periodontal intrabony defects in humans".
2. SLOTS J.; MCDONALD ES.; NOWZARI H.: "Infectious aspects of periodontal regeneration". *Periodontology* 2000; 19: 164-172.
3. CARRANZA, FA.; MCLAIN PK.; SCHALHORN RG.: "Regenerative osseus surgery". In NEWMANN, MG.; TAKEI, HH.; CARRANZA, FA.: editors. *Clinical periodontology*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002. págs: 804-824.
4. American Academy of Periodontology. Glossary terms. 4 th ed. Chicago; 2001, pág. 44.
5. MELCHER, AH.: On the repair potencial of periodontal tisúes. *J. periodontol*, 1976; 47: 256-260.
6. ALBERTS, B.; JONSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTERS, P.: "Molecular Biology of the cell. Fourth edition". Published by Garland Science. 2002, New York, NY, pág. 1616.
7. GIANNOBILE, WV.: "Periodontal tissue engineering by growth factors". *Bone*, 1996; 19: Suppl 1: 23S=37S.
8. ROSS, G.; VOGEL, A.: 1978. "The platelet derived growth factor". *Cell*, 14: 203-210.
9. HELDIN, C.; OSTMAN, A.; ERIKSSON, U.: 2002. "New members of the platelet-derived growth factor family of mitogens". *Archives of Biochem and Biophysics*, 398: 284-290.
10. Marx, 1999.
11. GIANNOBILE, WV.; SOMERMAM, MJ.: "Growth and amelogenin like factors in periodontal wound healing". *Areview. Ann Periodontol*, 2003; 8:193-204.
12. CARLSON, NE.; ROACH, RB.: "Jr. Platelet rich plasma: clinical application in dentistry". *J Am Dent Assoc*, 2002; 133 (10): 1383=1386.
13. DENISON, DK.; VALLOTE, DR.; PINERO, GJ.; RITTMAN, B.; CAFFESSE, RG.: "Differential effect of TGF beta 1 and PDGF on proliferation of periodontal ligament cells and gingival fibroblasts". *J. periodontol*, 1994; 65(7): 641 648.
14. OATES, TW.; ROUSE, CA.; COCHRAN, DL.: "Mitogenic effects of growth factors on human periodontal ligament cells in vitro". *J Periodontol*, 1993; 64 (2): 142=148.
15. MATSUDA, N.; LIN, WL.; KUMAR, NM.; CHO, MI.; GENCO, RJ.: "Mitogenic, chemotactic nad ynthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polipeptide growth factors in vitro". *J. periodontol*, 1992; 63 (6): 515=525.
16. GAMAL, AY.; MAILHOT, JM.: "The effect of local delivery of PDGF BB on attachment of human periodontal ligament fibroblasts to periodontitis=affected areas root surfaces in vitro". *J. Clin Periodontol*, 2000; 27 (5): 347-353.
17. MARX, RE.; CARLSON, ER.; EICHSTAEDT, RM.; SCHIMMELE, SR.; STRAUSS, Je.: "GEorgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor anhancement for bone grafts". *Oral Surg Oral Med oral pathol oral radiol Endod*, 1998; 85 (6): 638-646.
18. ANITÚA, E.: "Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future istes for implants". *Int J. Oral Maxillofacial Implants*, 1999; 14(4): 529-535.
19. PETRUNGARO, PS.: "Using platelet rich plasma to acelerate sofá tissue maturation in esthetic periodontal surgery". *Compend Contin Educ Dent*, 2001; 22 (9): 729-732.