



# **STICKY BONE**

## **UNA APLICACIÓN DE LOS CONCENTRADOS PLAQUETARIOS**

Tesina  
Requisito para optar al  
Título de Especialista en  
Periodoncia e Implantología

**Residente: Dr. David Alejandro Miranda González**

**Directora del Programa:  
Prof. Dra. María Soledad Lopetegui Buschmann  
Docente Guía: Dr. Mauricio Archivaldo Embry Ovando**

**Valparaíso – Chile  
2017**

## Índice

**Dedicatoria**

**Agradecimientos**

<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>Desarrollo</b> .....	<b>2</b>
Contextualizando .....	2
Hueso Alveolar .....	3
Componentes de la Matriz .....	4
Células del Tejido Óseo .....	5
Consideraciones Anatómicas.....	6
Consideraciones Histológicas .....	7
Deficiencia Ósea.....	8
Extracción Dental.....	9
Cambios Dimensionales .....	9
Cicatrización del Alvéolo .....	11
Enfrentando la Pérdida Ósea .....	15
Regeneración Ósea Guiada (GBR) .....	16
Injerto Óseo Autólogo en Bloque .....	20
Elevación del Piso Sinusal (Elevación del Seno Maxilar) .....	22
Injerto Óseo Inmediato Post Extracción .....	24
Concentrados Plaquetarios Ricos en Factores de Crecimiento .....	25
Plasma Rico en Plaquetas (PRP) .....	25
Fibrina Rica en Plaquetas (PRF) .....	32
Utilización de los Concentrados Plaquetarios Ricos en Factores de Crecimiento y Fibrina Enriquecidos con Injerto de Matriz Ósea .....	41
- Sticky Bone - .....	41
<b>Conclusión</b> .....	<b>53</b>
<b>Sugerencias</b> .....	<b>56</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>57</b>
<b>Referencias Bibliográficas</b> .....	<b>58</b>

## Dedicatoria

A mi madre; que siempre ha sido mi aliada en cada rumbo y aventura que tomo, y esta vez no fue la excepción, gracias por apoyarme durante todo este proceso, sin ti no hubiese sido posible, gracias por tu paciencia, amor y comprensión, gracias por no dejarme solo, gracias por tu entrega, gracias por tu ejemplo... realmente gracias por todo, este logro es para ti.

A mi padre; que con su crianza me enseñó a no darme por vencido, a no abatirme, a siempre levantarme, a mantenerme temple ante cualquier adversidad y/o desafío, a obtener el resultado y lograr el objetivo con disciplina, dedicación y responsabilidad, a esforzarme por ser el mejor, a ser diferente, a ser como soy. Sin toda esa herencia intangible nada sería igual, creo que podría haber claudicado con facilidad. Te fuiste antes de lo previsto, no me alcanzaste a ver terminar este proceso, pero te lo dedico hacia el cielo, de donde sé que me estás y me estarás acompañando.

A mi mujer; hoy me acompañas en este loco viaje llamado vida, me das alegría y compañía, amor y comprensión, me das tu dedicación y tu paciencia, pero lo más lindo que me has dado y que hemos logrado, es nuestra hermosa hija. Esto también va dedicado a ti, porque cada fruto que se obtenga del esfuerzo será por y para nuestra familia.

A mi hija; recién has nacido y ya van dos meses. Eres lo mejor de mi vida, y ahora todo lo que haga será para ti, eres el motor en mi interior, mi motivación, mis ganas. Por ti y para ti pequeña dueña de mi corazón.

A mis amigos; esta especialidad me regaló a mi mejor amigo, que sin mencionar su nombre, todos los que presenciaron este proceso saben bien cual fue y será mi mano derecha. Gracias por haber hecho todo este proceso mucho más ligero y alegre. Además me regaló a mi amiga que con altos y bajos, con discusiones y alegrías, siempre estuvo ahí para acompañarme, escucharme y para discutir algún caso, incluso para decirme que me calme cuando en algún punto quise reventar. Esto va dedicado a ustedes, mis cómplices, mis colegas, mis amigos, que juntos pasamos todo contra viento y marea.

## Agradecimientos

Primero que todo reitero los agradecimientos a mi familia, pero ahora quiero agradecer a otras personas que fueron clave durante esta etapa de mi vida.

Te agradezco a ti flaca de rizos color noche, alcancé a ser tu amigo en tus últimos tiempos de profesión, me enseñaste gran parte de las cosas que hoy sé de esta bella especialidad. No alcancé a ser tu alumno, pero sí alcancé a escucharte decirme amigo, y eso es impagable, aún tengo tus palabras en mi cabeza cada vez que tomo un bisturí, y cada vez que termino una sutura. Gracias por haberme enseñado, gracias por confiarme tus cosas, gracias por haberme abierto las puertas, gracias por haberme recibido en tu escuela, gracias Dra. Gianina Grazia Canepa Martin.

Agradezco a la Dra. María Magdalena Pérez, quien me enseñó muchas cosas elementales de la periodoncia, cosas que cada vez que hago un diagnóstico las tengo presentes y me ayudan a resolver diversas situaciones, incluso me han ayudado a defender mi opinión. Gracias por su exigencia que me llevó a ser cada vez mejor y más prolijo en mi diagnóstico. Además gracias por haber sido un oído cuando necesitaba desahogarme, gracias por apoyarme, y gracias por haberme dado conocimiento, cariño y amistad.

A la Dra. María Soledad Lopetegui, gracias por esas horas en clínica donde me enseñó distintos aspectos sobre la terapia etiológica, conocimientos clave que hoy por hoy me acompañan cada día en mi práctica clínica. Además gracias por siempre darme apoyo y hacerme sentir seguro sobre mi praxis profesional, por siempre darme confianza en mí mismo y sobre los pacientes. También gracias por darme un trato familiar, y ánimos cuando lo necesitaba, gracias por defenderme y protegerme.

Agradezco a quien se transformó en mi mentor quirúrgico, el Dr. Mauricio Embry, quien siempre tuvo buena disposición, amabilidad y entrega al momento de enseñarme desde un alargamiento coronario, hasta una regeneración completa. Todos los conocimientos que obtuve de él hoy me permiten ser un buen clínico y desempeñarme muy bien en distintos equipos quirúrgicos, destacando siempre por una técnica limpia y conservadora. Gracias por apoyarme, valorarme y por confiar en mí. Gracias por los buenos momentos, la amistad y las risas.

Gracias a todos los docentes que participaron del desarrollo de la especialidad de Periodoncia e Implantología 2015-2016, porque cada uno aportó con conocimientos y experiencia a mi formación como especialista, lo que en mi presente me ha permitido desarrollarme y desenvolverme como un buen periodoncista, de forma integral y ética.

Gracias a la Universidad de Valparaíso, a todo su personal, asistentes dentales, auxiliares, conserjes, etc. y a la escuela de graduados que durante esos años fue mi segunda casa, una segunda familia.

## Introducción

Las restauraciones dentales soportadas y/o retenidas por implantes dentales se han convertido en una opción importante en el tratamiento de pacientes edéntulos, en las últimas décadas, con resultados confiables a largo plazo.

A pesar de que dicha práctica se ha ido convirtiendo en una modalidad de tratamiento de rutina en el último tiempo, la pérdida extensa del hueso alveolar, sumada a las altas demandas estéticas por parte del usuario, presentan un desafío complejo para el clínico, al momento de la reconstrucción <sup>1, 2, 3</sup>.

Diversas técnicas regenerativas y de injerto óseo han apoyado a la implantología desde inicios de los años noventa <sup>1</sup>.

En la actualidad y desde el año 2010, se ha demostrado y agregado una nueva técnica para los aditivos quirúrgicos, la cual permite fabricar una matriz de injerto óseo enriquecida con fibrina y factores de crecimiento autólogos. Este concepto se presentó como “hueso pegajoso” -Sticky Bone- creada por el Dr. Dong Seok Sohn.

El Sticky Bone, utiliza fibrina rica en plaquetas (PRF) y un concentrado de factores de crecimiento (CGF). El “hueso pegajoso” proporciona estabilización del injerto óseo en el defecto y por lo tanto contribuye a acelerar la cicatrización del tejido y minimiza la pérdida ósea durante el período de cicatrización, razones por las cuales cada vez más clínicos privilegian su uso por sobre otras técnicas regenerativas <sup>2</sup>.

Lo expuesto precedentemente, ha concitado el interés del alumno por desarrollar el tema: Sticky Bone, a través de una revisión de la literatura relacionada al respecto, para obtener la titulación en la Especialidad de Periodoncia e Implantología impartida por la Universidad de Valparaíso, en el período académico 2015-2016.

El Objetivo del trabajo, es realizar una revisión de documentos relacionados con el tema, indagando principalmente sobre sus bases biológicas, aplicación y desarrollo, además de contextualizar cómo el desarrollo de la implantología y los avances nos permitieron llegar a esta técnica.

## Desarrollo

### Contextualizando

En las últimas 5 décadas, la implantología ha evolucionado de un tratamiento experimental a una opción altamente predecible para sustituir los dientes ausentes con prótesis sobre implantes. Es un tipo de tratamiento ampliamente utilizado en la práctica diaria para pacientes total y parcialmente edéntulos, ya que la rehabilitación con implantes en la actualidad ofrece no solo ventajas funcionales y biológicas significativas para muchos pacientes en comparación con las prótesis fijas o removibles convencionales, sino que también produce excelentes resultados a largo plazo, tal como ha sido documentado por numerosos estudios mostrando 10 años de éxito y tasas de supervivencia por encima del 95% <sup>1,3</sup>.

Los implantes orales son un descubrimiento quirúrgico al servicio de la rehabilitación oral, que se inició hace 50 años con el hallazgo de que los implantes de titanio podrían lograr el anclaje al hueso con contacto directo, posteriormente, se denominó a este fenómeno como *oseointegración*, que hoy es un término ampliamente aceptado y utilizado. El precursor más importante de la odontología moderna de implantes fue el profesor P. I. Branemark de la Universidad de Gotemburgo (Suecia) que realizó los primeros estudios en la década de los sesentas. Posteriormente a finales de dicha década, aparece el segundo pionero, el profesor Andre Schroeder de la Universidad de Berna (Suiza), él comenzó a examinar la integración del tejido a diversos materiales de implantes y su grupo fue el primero en documentar la unión implante-hueso directa, usando secciones histológicas, para implantes de titanio. Algunos años más tarde, informó sobre las reacciones de los tejidos blandos a los implantes de titanio. Ambos pioneros lideraban equipos que realizaron numerosos estudios preclínicos y clínicos para establecer la base científica para la odontología moderna de implantes <sup>1</sup>.

En un comienzo Branemark usó implantes de titanio principalmente en mandíbulas edéntulas para soportar prótesis dentales fijas con el objetivo de mejorar el confort de masticación y la calidad de vida de estos pacientes. Luego, a mediados de los años ochenta, la terapia de implante se expandió hacia pacientes parcialmente edéntulos, y ya en los noventa aparecieron las primeras publicaciones clínicas con resultados alentadores para lo que era esta nueva aplicación de la implantología. Desde entonces, los pacientes desdentados parciales se han convertido en el grupo dominante de pacientes implantados. Por lo tanto, la creciente demanda de reemplazar los dientes perdidos no solo por restauraciones funcionales sino también estéticamente agradables con implantes, se convirtió en un desafío importante para los clínicos <sup>1, 6, 12</sup>.

En la década de los 80, el cirujano, a la hora de colocar los implantes dentales, tenía como principal preocupación que la cantidad de hueso residual fuera cuantitativa y cualitativamente suficiente para poder mantenerlos a lo largo del tiempo <sup>1, 3, 5</sup>. Un tejido duro adecuado alrededor de un implante dental es crucial para el éxito a largo plazo de la colocación del implante. Sin embargo, las condiciones desfavorables, debido a

infecciones orales, atrofia ósea, extracciones dentales y edentulismo a largo plazo, pueden resultar en insuficiencia de hueso disponible, haciendo imposible la colocación del implante <sup>3, 4, 5, 6</sup>.

Desde ese entonces la investigación clínica se presionó para mejorar la condición de los tejidos blandos y duros, impulsada por la demanda estética y la anatomía residual desfavorable, dando cabida al desarrollo de técnicas y protocolos quirúrgicos de aumento óseo para superar las deficiencias óseas locales en sitios potenciales para la colocación de implantes <sup>1, 3, 5</sup>. Las técnicas quirúrgicas mejor documentadas para el aumento de hueso han sido el injerto en bloque de hueso autólogo, la regeneración ósea guiada utilizando membranas como barrera entre los tejidos, y la elevación del piso sinusal maxilar <sup>1, 7</sup>.

Es así como las cirugías para aumentar las dimensiones tanto del tejido duro, como las del tejido blando, han sido motivación de investigación para numerosos autores. Abordaremos en las siguientes páginas las distintas alternativas para incrementar hueso alveolar.

Para poder entender bien las diferentes alternativas de aumento óseo alveolar y del sitio donde se colocará el futuro implante, es fundamental conocer las características de los tejidos que componen el proceso alveolar. Así, a continuación se proporciona una breve descripción anatómica e histológica de estos tejidos.

## **Hueso Alveolar**

El hueso alveolar es un tipo de tejido conjuntivo especializado que forma parte del hueso maxilar y mandibular, el cual le confiere el soporte primario a las estructuras dentarias de la cavidad oral. Aunque este tejido especializado es comparable con otros tejidos de tipo óseo que existen en el cuerpo, el hueso alveolar que caracteriza porque pasa por un continuo y rápido remodelado óseo, asociado con la erupción dentaria y con las demandas de las fuerzas masticatorias. Esta característica tan importante de este tejido le confiere la habilidad para tener una adaptación a los movimientos que puedan experimentar los dientes, pero puede ser desfavorable en la progresión de la enfermedad periodontal <sup>62</sup>.

Los dientes migran adaptativamente al desgaste de la corona. La tasa de migración parece crecer durante el crecimiento y disminuir después sin cesar completamente. Para acomodar y compensar el movimiento, el hueso circundante tiene que deformarse delante y detrás de los dientes migratorios. Esta deformación es bastante asimilable al proceso conocido como modelado en fisiología ósea. Durante el modelado, en la dirección de la migración, el lado del hueso que recibe la fuerza es reabsorbido por osteoclastos (lado de reabsorción), mientras que en el lado opuesto el hueso es depositado por osteoblastos (lado de aposición) de modo que el balance del hueso sea

positivo, compensando la pérdida acumulada a lo largo del lado de reabsorción. Esto permite la deriva progresiva de las superficies óseas y, en última instancia, la modificación gruesa de la forma del órgano <sup>63</sup>.

El hueso está conformado por una matriz a base de colágeno, proteínas y minerales, además, posee células capaces de desarrollar distintas funciones según sea la necesidad fisiológica.

### **Componentes de la Matriz**

A pesar de que el hueso alveolar tiene algunas características especiales relacionadas con sus propiedades funcionales, la composición de la matriz extracelular es prácticamente igual que otros tejidos óseos en el cuerpo.

La matriz es formada a partir de un andamio de fibras de colágeno entrelazadas en el cual se depositan placas de cristales de hidroxapatita carbonatada de forma pequeña y uniforme. Otras proteínas como proteoglicanos, proteínas glicosiladas y proteínas ácidas no glicosiladas, están asociadas a la continua formación de fibrillas de colágeno y cristales minerales, proporcionando una continuidad entre los componentes de la matriz y los componentes celulares. Además del colágeno, pequeñas cantidades de carbohidratos y lípidos contribuyen a la matriz orgánica, que comprende aproximadamente un tercio de la matriz completa, mientras que los componentes inorgánicos representan los dos tercios restantes. El calcio y el fosfato en forma poco cristalina, junto a la apatita carbonatada, predominan en la fase inorgánica <sup>62</sup>.

### Colágeno

El colágeno comprende el mayor componente orgánico en los tejidos óseos mineralizados (80-90%). El colágeno tipo I es el principal colágeno en el hueso mineralizado (95%) en conjunto con el colágeno tipo V (5%), y su rol es formar haces de fibras que proporcionan la integridad estructural básica de los tejidos conectivos <sup>62</sup>.

Junto con la presencia del colágeno tipo I y V, en el hueso alveolar también están presentes los colágenos tipo III y XII. El colágeno de tipo III se encuentra como fibras mezcladas con colágeno tipo I en las fibras de Sharpey que se insertan desde el ligamento periodontal hacia el hueso que recubre el interior del alvéolo ("bundle bone") para proporcionar una conexión estable al diente. La expresión de colágeno tipo XII se relaciona con la tensión mecánica y la alineación de las fibras de colágeno, como se demuestra en la maduración del ligamento periodontal. Mientras que los colágenos tipo I, V y XII son expresados por los osteoblastos, el tipo III y algunas de las fibras colágenas del tipo XII aparentemente son producidos por los fibroblastos durante la formación del ligamento periodontal <sup>62</sup>.

## Proteínas no colágenas

Estas proteínas siempre están presentes, aunque su cantidad varía en relación con los diversos tipos de hueso y en los huesos de diferentes especies. Algunas de estas proteínas, como la osteocalcina y sialoproteína ósea, son esencialmente únicas de los tejidos mineralizados, mientras que otras, tales como la osteonectina / SPARC (proteína secretada, ácida, rica en cisteína) y osteopontina tienen una distribución más general. Estas proteínas son liberadas cuando se realiza una desmineralización del hueso, reflejando así la asociación predominante con la fase mineral. Otras proteínas están presentes en el hueso en formas modificadas <sup>62</sup>.

## **Células del Tejido Óseo**

### Osteoblasto

El osteoblasto es originado del tejido mesenquimático condensado en la región facial durante el desarrollo embriológico. A través de la función de este, el hueso intramembranoso del maxilar y de la mandíbula dan pie a su desarrollo, y finalmente dará paso a la creación del hueso alveolar que albergará al diente de forma individual<sup>62</sup>.

Estas son las células con mayor actividad secretora del hueso, las cuales son generalmente células cuboidales ligeramente elongadas que están en línea en su mayor porcentaje y son responsables de la producción de la matriz orgánica del hueso<sup>62</sup>.

En la porción más interna del alvéolo dental, el osteoblasto debe acomodarse entre las fibras de colágeno del ligamento periodontal que se insertan en el hueso, más conocidas como fibras de Sharpey <sup>62</sup>.

### Osteocito

Son células osteoprogenitoras que se encuentran en cubierta interna del periostio, revistiendo los conductos de Havers, y se encuentran también en el endostio <sup>62</sup>.

El osteoblasto, después de la maduración, puede generar su apoptosis, quedar atrapado en la matriz como osteocito o permanecer en la superficie como célula de revestimiento óseo. El osteoblasto que se convierte en osteocito, ocupa un espacio en el hueso conocido como lagunilla o lagunas osteocíticas, las que son definidas como células rodeadas de matriz ósea, exhibiendo una forma estrellada <sup>62</sup>.

El osteocito presenta una disminución de sus organelos en cuanto a su cantidad y capacidad secretora, por lo que son células de menor tamaño que un osteoblasto, siendo el núcleo el organelo que ocupa la mayor parte de la célula. Aunque estas

células están disminuidas en tamaño y en la actividad de sus organelos, aún siguen siendo capaces de afectar la secreción de proteínas <sup>62</sup>.

### Células de revestimiento óseo (bone lining cell)

Estas células cubren la mayoría de la superficie de hueso en reposo en el adulto. La transición de osteoblasto a células lineales de revestimiento óseas incluye variados cambios, entre estos la disminución en la secreción de proteínas, sin embargo, estas células no pierden habilidad de producir sustancias reguladoras locales, así como junto con el osteocito forman una extensa red homeostática capaz de regular la concentración de calcio plasmático. Es por esa razón que la superficie de hueso en reposo es conocida por ser un sitio primario de intercambio iónico entre la sangre y el hueso maduro <sup>62</sup>.

### Osteoclasto

Es una célula multinucleada, cuya función es reabsorber tejido óseo, permitiendo así responder a las necesidades biológicas de factores reguladores y de fuerzas funcionales. De hecho, el acoplamiento de la reabsorción ósea con la formación ósea constituye uno de los principios fundamentales por los cuales el hueso es necesariamente remodelado a lo largo de la vida <sup>62</sup>.

## **Consideraciones Anatómicas**

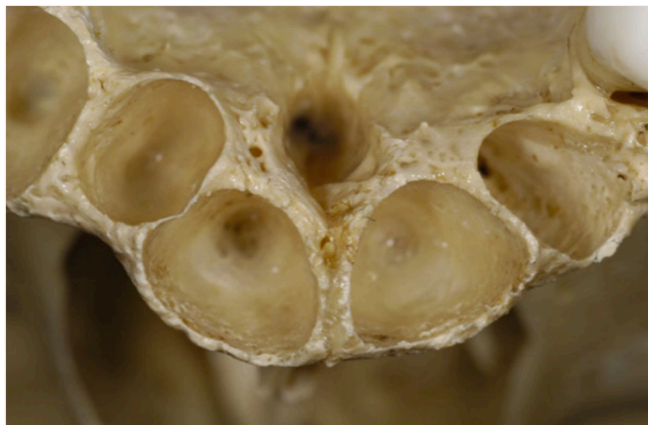
El proceso alveolar puede definirse como el tejido óseo que rodea a un diente completamente erupcionado y se forma en sincronía con el desarrollo y erupción de los dientes (Fig. 1). Se encuentra limitado coronalmente por los márgenes óseos de las paredes de los alvéolos, mientras que si trazamos al fondo del alvéolo una línea imaginaria perpendicular al eje longitudinal de la raíz, este sería su límite apical. Más allá de esta línea, se puede encontrar el hueso basal de la mandíbula o el maxilar <sup>11, 19, 21</sup>.

El tejido óseo presente en las tablas vestibular y palatino/lingual que rodean a la raíz se compone de dos capas de hueso cortical, la placa ósea externa y el hueso alveolar propiamente dicho o bundle bone, separadas por una capa de hueso trabecular de grosor variable <sup>13</sup>.



**Fig. 1.** Imagen tomográfica de cone beam que representa el proceso alveolar en la región del incisivo lateral maxilar. El proceso alveolar es el hueso que rodea a la raíz.

Araujo MG, Silva C, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontology* 2000 2015; Vol. 68, 122–134.



**Fig. 2.** Vista oclusal de una muestra de cráneo humano disecado. Obsérvese el espesor limitado de la pared ósea bucal en las regiones incisales centrales

Araujo MG, Silva C, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontology* 2000 2015; Vol. 68, 122–134.

La pared alveolar está perforada por canales a través de los cuales los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas conectan los espacios de la médula al ligamento periodontal <sup>63</sup>.

El diente y su erupción tienen directa relación con la morfología del proceso alveolar. Algunos autores señalan que dicha morfología estaría relacionada con: la angulación del diente erupcionado; el tamaño y la forma del diente; y el sitio de la erupción dental<sup>19,20</sup>.

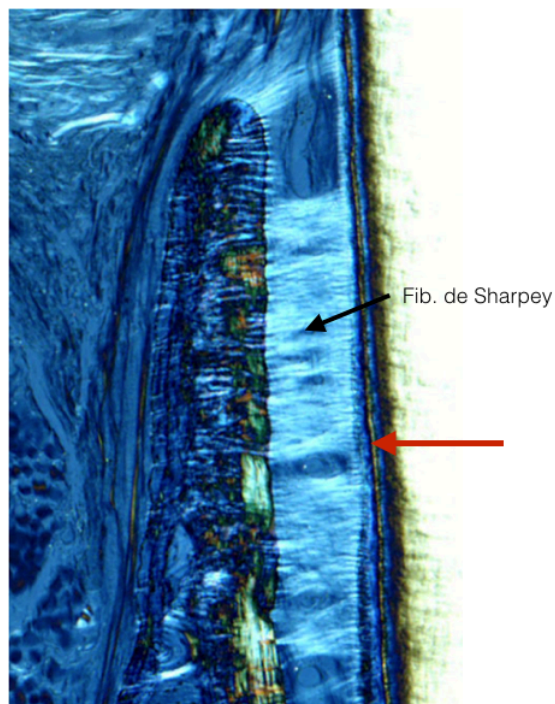
Numerosos autores concuerdan en que la tabla ósea vestibular es más delgada que la palatina/lingual <sup>1, 10, 11, 12, 13, 18, 19, 20</sup>, tal como lo podemos apreciar en la figura 2. Esto concuerda con un estudio realizado por Januario et al. 2011, el cual consistió en tomar imágenes a través de tomografía computarizada cone beam (CBCT) de dientes antero superiores de 250 sujetos sanos, sin historia o presencia de enfermedad periodontal, sin pérdida de hueso en dientes anterosuperiores, sin dientes fuera de arco, y sin recesiones gingivales marcadas, de 17 a 66 años de edad. Se realizaron mediciones del espesor de la tabla ósea vestibular en tres posiciones diferentes en relación con la cresta ósea bucal (a distancias de 1, 3 y 5 mm apicales a la cresta). Las mediciones demostraron que la tabla ósea bucal en la mayoría de las localizaciones de los dientes anteriores examinados, era  $\leq 1$  mm de espesor (espesor promedio  $\sim 0,5$  mm) y que cerca del 50% de los sitios tenían un grosor de la placa ósea de  $\leq 0,5$  mm <sup>13, 20</sup>. Concluyeron además que su estudio concordaba con lo expuesto por otros autores como Huynh-Ba et al. (2010) que señalaban de que el 75% de las paredes óseas vestibulares (bucales) eran de menor/igual a 1 mm, y que en el segmento anterior superior, el 70% de las tablas eran de menor a 0,5 mm <sup>13</sup>.

### Consideraciones Histológicas

La pared interna del alvéolo, la cual está en íntima relación con el ligamento periodontal, es denominada “hueso alveolar propio” o “bundle bone” (término histológico en inglés), y en algunos textos lo podemos hallar como “hueso fasciculado”. La estructura dura restante se denomina “hueso alveolar” o “cortical alveolar”. El bundle bone es un hueso lamelar de 0,2 a 0,4 mm de ancho, compuesto de láminas circunferenciales, mientras que el hueso alveolar es también de tipo lamelar, pero compuesto por laminillas concéntricas e intersticiales y de médula <sup>11, 13</sup>.

El bundle bone es un tipo específico de hueso, caracterizado por su doble orientación fibrilar. Es debido a la inserción de las fibras de Sharpey que la pared alveolar propia revela una doble orientación fibrilar. Las fibras de Sharpey forman el componente extrínseco, el cual recorre la superficie del hueso de forma perpendicular. Su colágeno es producido por los fibroblastos del ligamento periodontal. Ninguna célula está atrapada en estas fibras. Al insertarlas en el hueso se mineralizan, quedando con su periferia hipermineralizada y su núcleo hipomineralizado. La red fibrilar que conforma el componente intrínseco, está establecida por los osteoblastos entre las fibras de Sharpey. Esta se encuentra irregularmente dispuesta y menos densa <sup>63</sup>.

Es en el bundle bone donde las fibras de Sharpey se insertan para conectar al ligamento periodontal con el hueso alveolar y así a los dientes al esqueleto (fig. 3). Al igual que con el cemento radicular y el ligamento periodontal, este hueso alveolar propio o bundle bone es una estructura dependiente del diente, ya que requiere de la irrigación sanguínea del ligamento periodontal para su nutrición <sup>11, 13</sup>.



**Fig. 3.** Sección vestibulo - lingual que ilustra la porción más coronal de la pared ósea vestibular. La tabla vestibular está constituida principalmente por "bundle bone" (flecha roja). Luz polarizada. Tinción de azul de toluidina; Aumento original x50.

Araujo MG, Silva C, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontology* 2000 2015; Vol. 68, 122-134.

Se puede concluir que tablas muy delgadas ( $\leq 0,5$  mm), solo están formadas por bundle bone continuado directamente por cortical alveolar en su exterior, careciendo de un trabeculado intermedio que aporte irrigación sanguínea, lo que probablemente contribuye y argumenta su pérdida después de la extracción dental <sup>11, 13, 20</sup>.

## Deficiencia Ósea

La pérdida de dimensión y volumen óseo alveolar, particularmente en pacientes desdentados, ha sido y continúa siendo un desafío debido a las limitaciones anatómicas y dificultades técnicas que esto implica en la planificación de implantes <sup>3, 4, 5, 6, 16</sup>. La anatomía adyacente al proceso alveolar, como la cavidad nasal, el seno maxilar y el nervio dentario inferior, cada vez se hace más próxima acorde aumenta la pérdida de tejido duro alveolar, y así, limitan la altura de hueso disponible y la distancia adecuada para la apropiada colocación del implante. Es más, una gran altura intermaxilar puede alterar la longitud y la forma de la restauración y producir una relación corono-radicular

desfavorable de la reconstrucción protésica final. Esto último puede resultar en una restauración protésica con una estética inaceptable y/o podría ocasionar dificultades para realizar una adecuada higiene oral, arriesgando potencialmente el pronóstico a largo plazo <sup>16</sup>.

Ante una agresión que supone una pérdida de tejido (extracción dental, trauma dento alveolar, etc.), el organismo responde con un proceso de restauración del tejido afectado. Dicho proceso se inicia con la aparición de un coágulo sanguíneo, que va diferenciándose en un tejido fibroso, el cual rellena el defecto. Este tejido dañado no conserva ni su arquitectura ni su función original, y sus propiedades y características no se corresponden con las que previamente existían; en este caso se ha producido una reparación del tejido. En algunos casos el proceso de restauración tiende hacia la creación de un tejido similar al original y no hay diferenciación alguna con el tejido circundante: en este caso se habla de regeneración del tejido <sup>3, 5, 11</sup>.

Para entender el desarrollo y el cómo abordar la deficiencia de hueso en los maxilares, es muy importante tener claro el rol que juega la extracción dental, tanto en sus cambios dimensionales, como en el proceso de cicatrización que ocurrirá en el alvéolo posterior a ella.

## **Extracción Dental**

### **Cambios Dimensionales**

La caries dental y la enfermedad periodontal son las principales causas de la pérdida de dientes. Por su lado, la pérdida de los dientes resulta en la reabsorción del proceso alveolar y consecuentemente en una reducción de la cantidad de hueso disponible para la futura rehabilitación y eventual inserción de un implante dental <sup>29</sup>.

Es bien aceptado por la comunidad científica que los cambios dimensionales fisiológicos ocurren en la cresta alveolar después de la extracción dental y que la mayoría de estos cambios ocurrirán dentro de los primeros 3 meses de cicatrización <sup>11,18,20</sup>. La extracción de los dientes provoca una pérdida de hueso alveolar del 40% al 60% en los dos a tres primeros años de realizada, y continúa a través de la vida, sin tener en cuenta sexo, edad ni condición social, y el reborde edéntulo puede tener pérdidas de 2,6 - 4,5 mm de ancho y 0,4 - 3,9 mm de altura <sup>11, 16, 20, 21</sup>.

Autores señalan que después de múltiples extracciones dentales y el uso de prótesis removibles completas, comienza la producción de una atrofia gradual de la porción de tejido duro de la cresta alveolar <sup>10, 11, 14, 15</sup>, donde esta sufre una marcada contracción tanto en dimensión vertical como horizontal, y después de varios años de uso de prótesis totales, los individuos pueden llegar a exhibir una cresta alveolar completamente reabsorbida <sup>20</sup>. También tras la eliminación de dientes individuales, el sitio edéntulo quedará expuesto al modelado y se reducirá en tamaño. De este modo,

tanto la dimensión horizontal como la vertical estarán notablemente disminuidas una vez perdida la estructura dental, aunque algo más limitada en su dimensión vertical, pero la reducción horizontal es sustancial<sup>20</sup> (fig. 4). En dichos sitios edéntulos, posterior a la extracción dental, la pared vestibular de la cavidad alveolar se reducirá más que la correspondiente pared ósea lingual/palatina<sup>10, 14, 15, 21</sup>.

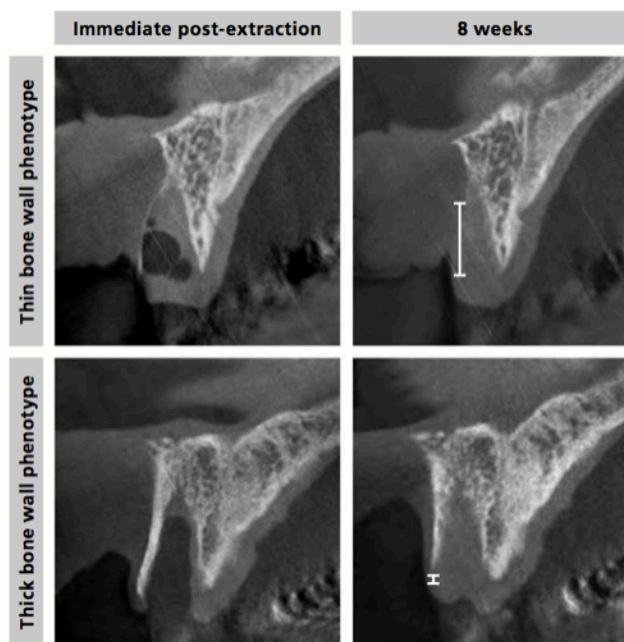


**Fig. 4.** Fotografía clínica de una cresta alveolar 12 meses después de la extracción dental. Obsérvese la reducción sustancial de la dimensión vestibulo-lingual de la cresta cicatrizada.

Araujo MG, Silva C, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontology* 2000 2015; Vol. 68, 122–134.

Algunos estudios han demostrado que tras la eliminación de los dientes se puede perder toda la tabla ósea vestibular, hasta unos 2,2 - 4,2 mm, e incluso con un adicional de 2 mm de la dimensión original durante el proceso de curación<sup>10, 13, 20</sup>, sin embargo, hay autores que señalan una diferencia en la pérdida ósea post extracción dependiendo del grosor inicial de la tabla dura vestibular, mostrando que con un grosor de pared ósea facial de 1 mm o menos, se podría tener una pérdida media de hueso vertical de 7,5 mm o 62% de la altura inicial del hueso facial después de 8 semanas de cicatrización. En contraste, los pacientes con una pared gruesa, es decir, con un grosor de la pared del hueso facial de más de 1 mm, hallaríamos sólo una pérdida media de hueso vertical de 1,1 mm o 9%<sup>20</sup> (fig.5).

La extensión de la pérdida ósea después de la extracción parece depender de factores como el grosor de la pared ósea vestibular, la angulación del diente y otras diferencias en la anatomía de los diferentes sitios dentarios<sup>20</sup>. Lo que sí está claro, es que estos cambios fisiológicos se inician por la reabsorción del “bundle bone” que recubre el alvéolo post extracción. El “bundle bone”



**Fig. 5.** Fenotipos finos con tabla ósea vestibular ósea de 1 mm o menos, mostraron reabsorción ósea progresiva con una pérdida ósea vertical media de 7,5 mm. Después de 8 semanas de cicatrización, por otra parte fenotipos de pared ósea gruesa con más de 1 mm, mostraron sólo una pérdida ósea vertical de 1,1 mm.

Chappuis V, Araujo MG, Buser D. Clinical relevance of dimensional bone and soft tissue alterations post-extraction in esthetic sites. *Periodontology* 2000 2017, Vol. 73, 73–83

exhibe cambios catabólicos correlacionados con la interrupción del suministro de sangre procedente del ligamento periodontal, lo que conduce posteriormente a una actividad osteoclástica significativa <sup>11, 20</sup>. Debido a esta dependencia nutricional del hueso fasciculado hacia el ligamento periodontal, y así, hacia el diente, este hueso se reabsorbe gradualmente después de la extracción dental. Este fenómeno se ha atribuido al espesor limitado de la pared ósea vestibular en comparación con las tablas duras linguales/palatinas <sup>13, 20, 21</sup>.

El modelado óseo en los sitios de extracciones individuales parece estar localizado en la zona central de la pared ósea facial o vestibular del alvéolo por 8 semanas después de la extracción del odontón, mientras que las áreas proximales de la tabla ósea, así como el hueso interproximal, están bien soportadas por el ligamento periodontal de los dientes vecinos y no muestran pérdida ósea. Este patrón de reabsorción ósea da como resultado una morfología de defecto de dos paredes en fenotipos de pared ósea delgada en los que la pared ósea facial ha sido parcialmente reabsorbida y en una morfología de tres paredes en sitios con un fenotipo de pared ósea facial gruesa, la cual es capaz de quedar intacta post extracción. El alto potencial regenerativo de los defectos óseos peri implantarios de dos y tres paredes se ha atribuido a la relación entre el área de médula ósea expuesta y el volumen de defectos a regenerar. Por otro lado se ha demostrado que la actividad osteoclástica inicial disminuye a las 8 semanas posterior a la exodoncia, mientras que la actividad osteoblástica permanece alta, lo cual proporciona condiciones favorables para los procedimientos regenerativos <sup>20</sup>.

### **Cicatrización del Alvéolo**

Araujo et al. 2015, observaron y describieron que el proceso de cicatrización del alvéolo post extracción se divide en tres fases secuenciales y frecuentemente superpuestas: fase inflamatoria; fase proliferativa; y fase de modelado/remodelado óseo <sup>11</sup>, al igual que un proceso típico de cicatrización de heridas <sup>43</sup>.

Inmediatamente después de realizada la extracción del diente, se produce una hemorragia que llenará el alvéolo de sangre, y se desencadenarán las fases ya mencionadas <sup>11, 21, 23, 38</sup>.

#### Fase Inflamatoria

La fase inflamatoria puede subdividirse en dos partes; primero tendremos la formación del coágulo sanguíneo, el cual cumplirá la función primaria de taponar los vasos cortados y detener el sangrado, y luego vendrá la migración de una gran cantidad de células inflamatorias, las cuales dentro de 2-3 días, tendrán el papel de "limpiar" el sitio antes de que el nuevo tejido pueda comenzar a formarse <sup>11, 21</sup>.

La combinación de células inflamatorias, brotes vasculares (angiogénesis) y fibroblastos inmaduros forma el tejido de granulación. A medida que el sitio se esteriliza, el tejido de granulación se reemplaza gradualmente por una matriz provisional de tejido conectivo

que es rica en fibras y células de colágeno, dando paso al comienzo de la fase proliferativa del proceso de cicatrización del alvéolo <sup>11, 21, 23</sup>.

### Fase Proliferativa

La fase proliferativa es caracterizada por una rápida e intensa formación de tejido, y también se puede dividir en dos partes; fibroplasia y formación de hueso inmaduro.

La fibroplasia implica la rápida deposición de una matriz provisional, la cual posteriormente, es penetrada por varios vasos neoformados y células formadoras de hueso. Estas células forman proyecciones de tejido óseo en forma de dedos alrededor de los vasos sanguíneos, para luego rodearlos completamente, y así formar el osteón u osteona primario(a) (figura 6). Los osteones primarios pueden ser reforzados ocasionalmente por hueso de fibras paralelas. El hueso inmaduro se puede identificar en el alvéolo 2 semanas después de la extracción del diente y permanece en la herida por varias semanas, además, debemos tener claro que es un tejido de tipo provisional, sin capacidad de carga, y por lo tanto, necesita ser reemplazado por hueso maduro (hueso lamelar y médula ósea) <sup>11, 23</sup>.

### Fase de Modelado/Remodelado Óseo

El modelado óseo se define como un cambio en la forma y arquitectura del hueso, mientras que el remodelado óseo se define como un cambio de la estructura o composición, sin cambio concomitante en la forma ni en la arquitectura del hueso. Para entenderlo mejor, la reabsorción ósea que tiene lugar en las paredes del alvéolo y que conduce a una alteración dimensional de la cresta alveolar es el resultado del modelado óseo, mientras que el reemplazo del hueso inmaduro por hueso lamelar o médula ósea es remodelado óseo <sup>11, 21</sup>.

Se debe tener en cuenta que existe gran variabilidad en los seres humanos con respecto a la formación de tejido duro dentro de los alvéolos después de la extracción <sup>21</sup>. La remodelación ósea en humanos puede tomar varios meses y exhibe una variabilidad sustancial, así mientras que un tejido conectivo provisional se forma consistentemente dentro de las primeras semanas de cicatrización, el intervalo durante el cual se deposita el hueso mineralizado es mucho menos predecible <sup>11, 21, 22</sup>.

En un estudio realizado por Lindhe et al. 2012, a través de biopsias a 36 individuos recuperadas de alvéolos con más de 16 semanas de curación post extracción, observaron que la variación en la formación de los tejidos duros en los sitios posteriores a la extracción dental fue muy pronunciada, tanto así que el volumen ocupado por el hueso laminar y el hueso inmaduro varió entre 36% y 76%. Además, el volumen relativo de tejido fibroso rico en colágeno en las muestras de biopsias varió entre 0,2% y 28,8%. Por lo tanto, la remodelación completa del hueso tejido en hueso lamelar y médula ósea puede tomar varios meses o años. Además concluyeron que más del 50% del maxilar edéntulo estaba compuesto de hueso mineralizado (hueso laminar y hueso inmaduro), y por otra parte, en el hueso trabeculado, las trabéculas con frecuencia parecían tener

una orientación aleatoria. Esta dirección de las trabéculas y la falta de tejido óseo mineralizado puede explicar la impresión clínica de que el hueso en el maxilar posterior a la pérdida dentaria proporciona una resistencia limitada a la instrumentación mecánica<sup>22</sup>.

El modelado óseo ocurre igualmente en las tablas óseas vestibular y lingual/palatina, pero debido a que el hueso lingual/palatino generalmente es más ancho que la pared ósea vestibular, el modelado resulta en una mayor pérdida ósea vertical en la tabla vestibular<sup>11, 21, 22</sup>. Por lo tanto, se recomienda que en fenotipos de pared ósea delgada, se debe esperar por la fase de modelado óseo inicial y fisiológico posterior a la extracción con el fin de facilitar los procedimientos regenerativos óseos. Este protocolo se ha adoptado para la colocación temprana del implante, donde se utiliza un período de cicatrización de 4 a 16 semanas antes de la inserción del implante<sup>12</sup>. Por otro lado, se puede recomendar un protocolo inmediato de colocación de implantes en fenotipos gruesos de pared ósea y biotipos gingivales gruesos, donde se espera que el modelado óseo post-extracción sea mínimo<sup>12, 20</sup>.

En resumen, la región maxilar anterior presenta unas paredes vestibulares muy finas<sup>11, 13</sup> que se componen frecuentemente por "bundle bone". Como este hueso es una estructura dependiente del diente, se reabsorbe gradualmente después de la exodoncia. Finalmente, la reducción de la cresta postextracción parece estar relacionada con varios factores, incluyendo trauma quirúrgico y la información genética. En sí, la extracción dental es un procedimiento traumático y, durante su curso, los tejidos blandos se rompen, las estructuras vasculares del ligamento periodontal son dañadas o destruidas y las fibras principales del ligamento periodontal se cortan<sup>23</sup>, esto da origen a tres fases de cicatrización alveolar, las que culminan en los procesos de modelado y remodelado, los cuales durante la cicatrización del alvéolo producen cambios cualitativos y cuantitativos en el sitio edéntulo, que culminan en una reducción de la dimensión de la cresta, además, son procesos que toman un tiempo variable entre sujetos, y pueden alcanzar semanas e incluso hasta meses<sup>21</sup>.

### Factores de Crecimiento y la Cicatrización del Alvéolo

La cicatrización ósea está regulada por factores de crecimiento y otras citoquinas en una secuencia de eventos superpuestos como ya mencionamos anteriormente, similares a la reparación cutánea de la herida. Este proceso curativo es impulsado por mecanismos celulares y moleculares controlados por la superfamilia genética del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), que codifica un gran número de señaladores extracelulares para otros factores de crecimiento. Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) son un grupo bien estudiado de estos factores de crecimiento involucrados en los procesos de curación óseas, sin embargo, solo un subconjunto de BMPs, más notablemente BMP-2, -4, -7 y -9, tienen actividad osteoinductiva<sup>63</sup>.

Varios otros factores de crecimiento producido por células osteogénicas, plaquetas y células inflamatorias participan en la cicatrización ósea. La matriz ósea sirve como un

reservorio para estos factores de crecimiento y para las BMPs, y durante la reabsorción de matriz realizada por las metaloproteasas de la matriz, tienen la capacidad de activarse. Por otro lado, el entorno ácido que se desarrolla durante el proceso inflamatorio también conduce a la activación de los factores de crecimiento latentes, esto permite que ayuden a la quimio-atracción, migración, proliferación y diferenciación de las células mesenquimales en osteoblastos o condroblastos <sup>63</sup>.

Cada factor de crecimiento tiene un origen, así como un efecto determinado en cada fase de la cicatrización.

En la **fase inflamatoria** destacan los siguientes tres factores:

- PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), en esta fase, su origen principal son las plaquetas, y cumple la función de incrementar la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos <sup>63</sup>.
- TGF-beta, en esta fase actúa predominantemente el originado en plaquetas, leucocitos y fibroblastos. También favorece el aumento de la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos, además, desarrolla una expresión autocrina generando citoquinas adicionales como TNFa, IL-1b, PDGF, entre otras <sup>63</sup>.
- VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), también para esta fase es originado principalmente en plaquetas, leucocitos y fibroblastos, permite el incremento de la permeabilidad vascular <sup>63</sup>.

Durante la **fase proliferativa**, encontramos la actuación protagónica de:

- EGF (factor de crecimiento epidérmico), este es derivado de macrófagos, células mesenquimáticas y plaquetas. Su función principal es estimular la proliferación y migración epitelial <sup>63</sup>.
- FGF-2 (factor de crecimiento fibroblástico), derivado de macrófagos y células endoteliales. Estimula la proliferación de fibroblastos y la síntesis de MEC (matriz extra celular). También aumenta la quimiotaxis, proliferación y diferenciación de células endoteliales <sup>63</sup>.
- KGF (FGF-7), originado en queratinocitos y fibroblatos, cumple el rol de estimular la proliferación y migración epitelial <sup>63</sup>.
- PDGF. En esta fase es el derivado de macrófagos y células endoteliales. Estimula la proliferación de los fibroblastos y síntesis de la MEC. Además, aumenta la quimiotaxis, proliferación y diferenciación de células endoteliales <sup>63</sup>.
- TGF-beta. En la fase proliferativa es originado en macrófagos, leucocitos y fibroblastos. Estimula la proliferación y migración epitelial, así como estimula la proliferación de los fibroblastos y síntesis de la MEC. También inhibe las proteasas y mejora la producción de inhibidores <sup>63</sup>.

- VEGF, derivado de macrófagos. Aumenta la quimiotaxis de las células progenitoras endoteliales, y estimula la proliferación de las células endoteliales <sup>63</sup>.

Ya en la **fase de modelado/remodelado óseo**, caracterizada por una producción de matriz y maduración de esta, es posible apreciar con mayor relevancia a los siguientes factores:

- BMPs 2-4, derivadas de los osteoblastos, estimulan la migración de células progenitoras mesenquimales <sup>63</sup>.
- BMPs 7, también derivada de los osteoblastos, pero cumple una función diferente a sus hermanas 2 y 4, la cual es estimular la diferenciación de condroblastos y de otros osteoblastos <sup>63</sup>.
- FGF-2, al igual que en la fase proliferativa, acá es derivado de macrófagos y células endoteliales, y su función es estimular la migración de células progenitoras mesenquimales <sup>63</sup>.
- IGF-II (factor de crecimiento similar a la insulina -"insulina like"-), derivado de macrófagos y fibroblastos, estimula la proliferación osteoblástica y la síntesis de la matriz ósea <sup>63</sup>.
- PDGF, en contraste con la fase inflamatoria, en esta fase de modelado/remodelado el origen predominante de este factor son los macrófagos y osteoblastos. El papel es estimular la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, y también, estimular la proliferación de células progenitoras mesenquimales <sup>63</sup>.
- TGF- $\beta$  derivado de fibroblastos y osteoblastos, durante esta fase, sus funciones son inducir la apoptosis de células endoteliales y de fibroblastos, así como también, inducir la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos. Por otro lado, es capaz de estimular la quimiotaxis y la supervivencia de los osteoblastos <sup>63</sup>.
- VEGF, también su origen predominante en esta fase son los macrófagos, y su rol principal es la quimiotaxis de las células madre mesenquimales, además, posee un efecto antiapoptótico sobre las células que forman el hueso, junto con efectuar una promoción de la angiogénesis <sup>63</sup>.

### **Enfrentando la Pérdida Ósea**

Se han utilizado una variedad de técnicas y materiales para establecer la base estructural del tejido óseo para soportar implantes dentales. Hoy en día, gracias a la aparición de las técnicas de Regeneración Ósea Guiada, los sustitutos óseos, y aditivos quirúrgicos autólogos (dentro de estos la utilización del Plasma/Fibrina Rico en

Plaquetas), se van a poder colocar implantes en localizaciones donde años antes hubiera sido impensable <sup>3, 5</sup>.

Dentro de la variedad de técnicas quirúrgicas para la rehabilitación de las crestas alveolares reabsorbidas encontramos los injertos en bloque, división de crestas (splitting), distracción osteogénica y regeneración ósea guiada (GBR) <sup>4, 33</sup>. Las aplicaciones de injertos en bloque y GBR se han convertido en algunos de los tratamientos más comunes para superar defectos de tejido duro en la cirugía pre protética <sup>27, 28, 31, 32, 33</sup>.

Los injertos en bloque de hueso autógeno todavía se consideran el “gold standard” para la reconstrucción de las crestas alveolares moderada a severamente deficientes, debido a su potencial osteogénico, y han sido reportados como una técnica fiable y predecible<sup>4</sup>.

### **Regeneración Ósea Guiada (GBR)**

La regeneración ósea guiada (GBR) es el método mejor documentado y el más utilizado para aumentar el hueso en defectos alveolares localizados (Benic & Hammerle 2014). Existe un gran cuerpo de evidencia clínica que documenta el éxito a largo plazo de los implantes dentales colocados en combinación con GBR (Hammerle et al., 2002, Donos et al., 2008; Jensen & Terheyden 2009) <sup>32</sup>. Esta maniobra utiliza hueso autógeno y/o sustitutos óseos en conjunto con membranas de barrera para contener los injertos y aislarlos de los tejidos blandos <sup>4, 32</sup>.

En los años 80 comenzó una creciente demanda por reemplazar los dientes perdidos con restauraciones sobre implantes no solamente funcionales, sino que también estéticamente agradables. Esto enfrentó a los clínicos con la deficiencia de hueso alveolar y la anatomía desfavorable, lo que dio cabida al desarrollo de procedimientos de aumento óseo para superar las deficiencias de tejido duro locales en sitios potenciales de implante <sup>1</sup>.

La técnica de regeneración ósea guiada (GBR) se inició ya avanzado en los años ochenta, con estudios preclínicos alrededor de 1990 <sup>1, 24</sup>, pronto se publicaron los primeros casos y estudios clínicos a corto plazo para documentar sus diversas aplicaciones en pacientes que requerían aumento de la masa ósea. *“Se ha desarrollado una nueva técnica quirúrgica para el aumento localizado de la cresta antes de la colocación de los implantes dentales. La técnica se basa en el principio de la regeneración ósea guiada utilizando membranas de barrera”*, fue así como ya Buser et al. 1998 presentaba su artículo a través de dos informes de casos clínicos con seguimiento. Además, se discuten en su artículo los diferentes aspectos de la técnica quirúrgica necesaria para lograr un éxito predecible <sup>25</sup>.

El procedimiento de GBR es eficaz para detener la destrucción de tejidos y huesos, además, es capaz de promover la formación de nuevos tejidos y huesos. Partió de la idea inicial de que diferentes componentes celulares en el tejido tienen diferentes tasas

de migración en un área de la herida durante la cicatrización, y que un obstáculo mecánico excluiría la invasión de sustancias inhibitoras, tales como fibroblastos, hacia el sitio donde se estaría cicatrizando y formando hueso.<sup>17</sup> Los estudios preliminares mostraron que el uso de una membrana como una barrera mecánica, evita la migración e infiltración de epitelio hacia el área de la neoformación ósea, dando el tiempo necesario para que se favorezca la migración de células osteogénicas y su desarrollo<sup>17,33</sup>.

En sí, la GBR es considerada una técnica de estimulación para la formación de hueso en donde el injerto óseo funciona como andamio estructural, la matriz para la fijación y la proliferación de los osteoblastos, y las membranas utilizadas como barreras favorecen la formación y preservación del coágulo, ya que evitan la infiltración en la zona de reparación, de componentes celulares (células epiteliales y conjuntivas) distinto a células osteopromotoras, lo que permite la diferenciación del coágulo en tejido óseo<sup>17,33</sup>.

Durante los años noventa se implementaron modificaciones quirúrgicas para mejorar la previsibilidad de la técnica de regeneración ósea guiada y reducir el riesgo de complicaciones tanto intra, como postoperatorias. Dentro de estas modificaciones se incluyeron técnicas de incisión mejoradas y más conservadoras y la utilización de dispositivos de fijación para estabilizar las membranas.<sup>1</sup> Más tarde, vino el cambio de utilización de membranas no reabsorbibles por membranas colágenas reabsorbibles, lo cual se hizo cada vez más popular, principalmente porque las membranas de colágeno no reticuladas eran capaces de reducir el número de intervenciones quirúrgicas, y así, la tasa de complicaciones derivada del procedimiento.<sup>24</sup>

Aunque el objetivo de una regeneración completa y predecible sigue siendo difícil de alcanzar, se han desarrollado muchas técnicas y materiales que muestran buenos resultados clínicos e histológicos.<sup>1, 24, 31</sup> Dentro de los materiales más utilizados en GBR se incluyen y destaca la utilización de membranas no reabsorbibles y reabsorbibles<sup>31,33</sup>, junto con injertos de reemplazo óseo de numerosas fuentes, cada uno con distintas propiedades, donde podemos encontrar los siguientes según origen de obtención:<sup>31</sup>

- **Injerto Autógeno;** del mismo hospedero, con potencial osteogénico, osteoinductivo y osteoconductor.
- **Aloinjerto;** de distintos individuos de la misma especie (distintos humanos), con potencial osteoinductivo y osteoconductor.
- **Injerto Aloplástico;** origen sintético, solo osteoconductor.
- **Xenoinjertos;** origen de distinta especie (ej: bovino), potencial osteoconductor.

Estos rellenos o sustitutos óseos no solo mantienen mecánicamente el espacio y otorgan sustento a las membranas de barrera para reducir el riesgo de colapso de estas

durante la cicatrización, sino que también tienen propiedades biológicas, tales como potencial osteogénico para activar nueva formación ósea y una alta o baja tasa de sustitución, lo que influirá en la estabilidad del hueso en el tiempo <sup>1</sup>.

El hueso autólogo parece ser lo ideal, ya que estudios preclínicos confirman los resultados anteriores de la investigación de relleno óseo para la regeneración ósea guiada y demostraron que los autoinjertos aumentan el contacto hueso-implante a las 12 semanas de cicatrización, y aunque no mejoran los resultados a largo plazo de los implantes, pueden ayudar a reducir el periodo de curación <sup>1</sup>.

A pesar de los beneficios del autoinjerto, autores señalan que intervenir un sitio donante para su obtención aumenta el riesgo, ya que habría otra herida que debe curarse y evitar la infección, además, causa más molestias al paciente y requiere de un trabajo extra para el clínico. En este tenor estudios con aloinjertos y xenoinjertos han tomado protagonismo. Un relleno óseo bovino demostró una baja tasa de sustitución y una estabilidad volumétrica mucho mayor en comparación con los aloinjertos, es por eso que es ampliamente utilizado, no solo para el aumento de reborde previo a la colocación del implante, sino también para el aumento interno del lecho en la colocación inmediata del implante <sup>1</sup>.

Una discusión similar sobre los injertos y sustitutos óseos también tuvo lugar para la elevación del suelo sinusal, y la conclusión fue similar, siendo lo ideal un injerto de hueso autólogo, seguido por un combinado de autoinjerto con hueso bovino, y finalmente por el bovino solo.

Como ya fue descrito, otra característica que destaca a esta técnica quirúrgica es la utilización de membranas no reabsorbibles y reabsorbibles <sup>31, 33</sup>. Inicialmente, las membranas usadas fueron no reabsorbibles, y especialmente compuestas de politetrafluoroetileno expandido (e-PTFE), gracias a las propiedades que poseían, como la biocompatibilidad y mantenimiento de su integridad estructural durante la cicatrización <sup>17, 33</sup>. Estudios clínicos y pre clínicos demostraban en ese entonces, que el aumento vertical con membranas e-PTFE y autoinjertos óseos particulados son tratamiento seguro y predecible; y que las tasas de éxito y supervivencia de los implantes colocados en hueso aumentado verticalmente con la técnica GBR parecen similares a los implantes colocados en hueso nativo bajo condiciones de carga; además mostraban que las tasas de éxito y fracaso de los implantes colocados en el hueso regenerado simultáneamente con las técnicas de aumento sinusal y vertical se comparan favorablemente con las que requieren solo aumento vertical <sup>26</sup>.

Respetar el tiempo de cicatrización es fundamental, y se demostró en esos años que no es acelerado con estas membranas. Hubieron estudios como el de Schenk RK et al. que utilizaron membranas de e-PTFE reforzadas estándar y prototipo para evaluar el patrón de regeneración ósea en defectos protegidos por membranas en las mandíbulas de cuatro perros. Después de un período de cicatrización de 2 y 4 meses, los sitios de control sin membranas mostraron una cicatrización ósea incompleta con un defecto

persistente. Los sitios de prueba con membranas demostraron una curación ósea significativamente mejor, aunque la regeneración ósea no se había completado todavía a los 4 meses. La evaluación histológica mostró que la regeneración ósea, una vez activada, progresa en una secuencia programada a través de una serie de etapas de maduración, que se asemejan mucho al patrón de desarrollo y crecimiento óseo, por ende, lo que se debería esperar para trabajar sobre el hueso neoformado es un mínimo de 4 meses, previo control imagenológico <sup>24</sup>.

Sin embargo, a pesar de los beneficios de las membranas de e-PTFE, había una alta morbilidad asociada a la segunda intervención necesaria para su extracción, fue entonces cuando comenzó el estudio y el uso de membranas reabsorbibles, que se han desarrollado para evitar la necesidad de una segunda intervención quirúrgica como se mencionó anteriormente <sup>17,24</sup>. Dentro de este grupo se citan las membranas sintéticas y naturales, estas últimas hechas de colágeno. El colágeno es uno de los componentes importantes de las membranas reabsorbibles, así como naturalmente lo es de la matriz extra celular (ECM). Además, las membranas de colágeno a menudo están diseñadas para minimizar las reacciones de cuerpos extraños que involucran a los macrófagos <sup>28</sup>.

El colágeno usado para estos dispositivos está disponible de diferentes especies y se procesa a menudo para alterar las propiedades del producto final. Esto es necesario porque el colágeno sin procesar se resorbe rápidamente. Estas membranas presentan ciertas ventajas independientemente del origen del colágeno o del modo de procesamiento, dentro de las cuales destacan: 1) altamente biocompatibles (ningún efecto adverso a los tejidos circundantes durante la degradación), 2) promueven la cicatrización de la herida, 3) los osteoblastos y los fibroblastos se pueden unir a las membranas de colágeno con independencia de su origen, 4) la forma y el volumen del hueso regenerado puede ser predefinido <sup>17,34</sup>. La mayoría de los estudios una vez que se aceptaron las membranas colágenas se han centrado en la combinación de membranas de colágeno con diversos agentes como materiales de injerto y citoquinas para mejorar sus propiedades mecánicas y bioactivas <sup>28</sup>.

Para concluir debemos tener claro que hoy en día la técnica se desarrolla con membranas reabsorbibles y evitando el uso de hueso autólogo, para evitar la injuria a un eventual lecho donante, además, el uso de sustitutos óseos xenogénicos particulados en combinación con membranas de colágeno es el método más común y documentado para el aumento de defectos periimplantarios (Chiapasco & Zaniboni 2009, Jensen & Terheyden 2009). Las recientes investigaciones tomográficas de los defectos periimplantarios tratados con partículas de hueso xenogénico con o sin hueso autogénico particulado en combinación con membranas colágenas hallaron niveles bien mantenidos del hueso bucal aumentado después de 5-9 años (Buser et al. 2013, Jung et al. 2015) <sup>32</sup>.

Recientemente en la realidad actual, a inicios del presente siglo, se ha estado estudiando la incorporación a la técnica de factores de crecimiento, como citoquinas y otros factores de crecimiento y moduladores del huésped, obtenidos a través de

muestras de sangre del mismo paciente procesadas con distintos protocolos de centrifugación <sup>2, 3, 5, 31, 33</sup>.

### **Injerto Óseo Autólogo en Bloque**

Aunque hoy en día existen varias alternativas, el hueso autógeno sigue siendo considerado uno de los materiales más populares para los procedimientos de aumento preprotésico <sup>1, 28, 33, 61</sup>.

La regeneración ósea guiada (GBR) mediante el uso injerto óseo y de membranas de barrera es una técnica bien establecida para el aumento de las crestas alveolares reabsorbidas, pero para una GBR exitosa, se requiere estabilidad del injerto óseo, mantenimiento del espacio, angiogénesis y un cierre primario libre de tensión por la sutura<sup>2</sup>. Sin embargo, debido a su inestabilidad mecánica y, por tanto, a la pobre resistencia a la presión de los tejidos blandos y al riesgo de colapso, los materiales de injerto de partículas en combinación con membranas de colágeno son subóptimos para el aumento de contornos de cresta deficientes en volumen óseo (Mellonig et al., 1998; Strietzel et al., 2006, Schwarz et al., 2007) <sup>32</sup>, ya que el injerto óseo migra fácilmente cuando se injerta en el gran defecto óseo horizontal/vertical.

Para reconstruir uno o dos defectos óseos amplios, o bien para el aumento de la cresta tridimensional, la tachuela de hueso para la fijación de la membrana del colágeno o de la malla de titanio, son necesarias para contener los injertos óseos particulados durante la curación pero estos procedimientos son quirúrgicamente agotadores para el paciente y para el operador, ya que requieren de mayor cuidado y de al menos dos procedimientos. Además, la exposición temprana de la malla de titanio causa pérdida de hueso e infección que termina resultando en la falla en el aumento óseo <sup>2</sup>.

En cuanto al mantenimiento del espacio sólido en la regeneración de la cresta alveolar severamente atrófica, el procedimiento de injerto óseo en bloque es ampliamente aceptado y continúa siendo el "gold standard" <sup>2,4,60,61</sup>. Aun así, posee varias desventajas como la exposición temprana del injerto óseo por falta de tejido blando para cubrirlo sin tensión, la disfunción neurosensorial, el malestar postoperatorio y el costo quirúrgico aumentado, el tiempo quirúrgico retrasado y la cirugía adicional del sitio del donante <sup>2,61</sup>. Dependiendo de la estructura y volumen necesarios será la cantidad de hueso que debemos obtener para injertar.

Sin embargo, a pesar de lo mencionado en el párrafo anterior, una revisión sistemática realizada por Aloy-Prósper et al. 2015, mostró que las tasas de supervivencia oscilaron entre 96,9% y 100%, tanto para el injerto en bloque como para la GBR. No se encontraron diferencias en las tasas de supervivencia de implantes colocados con injertos óseos en bloque o regeneración ósea guiada, y estos resultados fueron similares a los implantes colocados en hueso nativo <sup>60</sup>.

Existen varios sitios donantes diferentes para la cosecha de injertos óseos autólogos para colocar en bloque. Los injertos difieren considerablemente en cuanto a embriología, histología, propiedades mecánicas y volumen en que se puede cosechar. Existen injertos óseos membranosos o endocondrales, de sitios regionales o distantes. La elección de un sitio donador específico a menudo se basa en una serie de aspectos diferentes, como la tasa de reabsorción del injerto o la morbilidad del sitio donante. Se han descrito injertos que se recogen mediante un procedimiento intraoral (por ejemplo, proceso coronóide, mentón, zona retromolar) así como injertos que se cosechan de sitios distantes (por ejemplo, calota, cresta ilíaca, fémur)<sup>61</sup>. Debemos dejar en claro que los injertos de la cresta ilíaca, a parte de la complejidad de su obtención, se asociaron con tasas de supervivencia inferiores a los injertos cosechados de la mandíbula<sup>33</sup>.

En la literatura actual se ha descrito que además de recoger hueso de la rama mandibular y del mentón, la cosecha ósea de calota así como la cresta ilíaca pueden realizarse sin una morbilidad significativa del paciente en cuanto al dolor y la incomodidad. Sin embargo, hay que subrayar que son escasos los estudios comparativos que evalúan la morbilidad de la cosecha ósea de calota<sup>60, 61</sup>, además es un área que se escapa de la práctica quirúrgica de un periodoncista.

Se ha demostrado que la percepción del paciente de la morbilidad de la recolección de injertos óseos desde el mentón o la rama mandibular no condujo a diferencias estadísticamente significativas cuando la morbilidad se clasificó en una escala analógica visual. Para ambos procedimientos, la morbilidad fue baja. Sin embargo, una sensación alterada en los incisivos mandibulares se ha identificado como una fuente de morbilidad en una base frecuente después de la cosecha del hueso de la sínfisis mandibular, e incluso se ha reportado que el tratamiento del conducto radicular se hizo necesario en estos dientes después de la cosecha del hueso del mentón<sup>61</sup>.

La aparición de trastornos de sensibilidad cutánea superficial ha sido identificada como un problema con la recolección ósea intraoral. Las alteraciones sensitivas superficiales de la piel se encontraron significativamente más a menudo después de la cosecha del hueso de la sínfisis mentoniana en comparación con la recolección de hueso de los sitios retromolares. Se ha descrito un porcentaje del 9,6% para el deterioro superficial de la sensibilidad cutánea después de la cosecha del hueso de la barbilla, mientras que los trastornos de sensibilidad no se encontraron después de la cosecha del hueso de la rama mandibular<sup>61</sup>.

El dolor postoperatorio durante la masticación y el sangrado solo se informó después de la recolección de hueso retromolar.

Gluckman H. et al. 2016 señalaron que los defectos del maxilar pueden ser tratados con injertos de bloque óseo palatinos, y que los resultados se mantuvieron estables en los seguimientos de 1 y 6 años. La cosecha de un bloque de hueso autógeno desde el paladar es un método ventajoso, predecible y reproducible para aumentar los defectos bucofaciales en la colocación del implante y puede considerarse como una alternativa a los sitios donantes de bloque óseo intraoral convencionales cuando se trata el maxilar<sup>35</sup>.

## Concluyendo

El injerto en bloque parece ser la mejor alternativa para la rehabilitación severa de crestas edéntulas, pero se registra morbilidad asociada a la cirugía para obtenerlo y al sitio donante del injerto. También autores señalan que la exposición de la malla de titanio y/o de las tachuelas óseas va de la mano con el fracaso en el aumento óseo.

Los sustitutos óseos evitan la morbilidad del sitio del donante. Sin embargo, aunque se han reportado excelentes resultados clínicos e histológicos para defectos más pequeños, la predictibilidad de la reparación de defectos mayores es todavía limitada. Por lo tanto, en los casos en que se requieren grandes cantidades de hueso, el hueso autógeno se considera la primera opción, considerando la morbilidad asociada. Sin embargo, los procedimientos de aumento preprotésico deben considerarse una cirugía electiva <sup>61</sup> y requiere gran planificación.

### **Elevación del Piso Sinusal (Elevación del Seno Maxilar)**

En ausencia de dientes antrales puede provocarse la neumatización del seno maxilar, lo que se traduce en una migración hacia oclusal del piso de este, pudiendo llegar casi a la cresta ósea del reborde edéntulo. Si a esto le sumamos la reabsorción propia del reborde post extracción, o la reabsorción y destrucción ósea que acompaña a un proceso infeccioso, es muy probable que en los lechos a implantar para el reemplazo de dientes antrales carezcan de la altura de hueso necesaria. Para compensar esta deficiencia se diseñó la elevación del seno maxilar.

Por otro lado encontramos la técnica de elevación del piso sinusal, este procedimiento se introdujo por primera vez durante los años ochenta con la técnica de ventana lateral, donde se accede al seno por su pared externa, luego se eleva la membrana de Schneider procurando no perforarla, y bajo esta se coloca el injerto óseo, para que quede en íntimo contacto con el periostio del piso sinusal y cubierto por la membrana señalada. En la década de los noventa, se presentó una segunda técnica para lograr elevar el piso del seno maxilar, a la que se suele llamar técnica osteotómica, este acto quirúrgico se realiza mediante abordaje transalveolar, que en ese entonces, vendría siendo un nuevo método para colocar los injertos óseos en el seno maxilar sin perforación lateral de este. También se señaló cómo los osteotomos conservan el tejido más óseo intacto, pudiendo conservar mejor la densidad ósea alrededor del implante <sup>1, 9</sup>. En 1996, en la Academia de Osteointegración se consideró que el injerto sinusal es una modalidad terapéutica altamente predecible y eficaz <sup>1, 7</sup>.

En sí el procedimiento de aumento del seno maxilar ha sido bien documentado, y el éxito clínico a largo plazo junto con la supervivencia (> 5 años) de los implantes colocados, independientemente del material de injerto utilizado, se compara favorablemente con los implantes colocados convencionalmente sin procedimiento de injerto <sup>27</sup>.

Los procedimientos de aumento óseo deben ser elegidos para responder a la necesidad de cada caso en particular. Al elegir una técnica u otra, debemos considerar la anatomía y realidad del sitio, el costo económico y físico del paciente, y la experiencia del operador, que algunos actos quirúrgicos para aumentar el del canto alveolar pueden ser más sensibles a la técnica y al operador, y la supervivencia del implante puede ser una función del hueso residual que soporta el implante dental en lugar del hueso injertado.

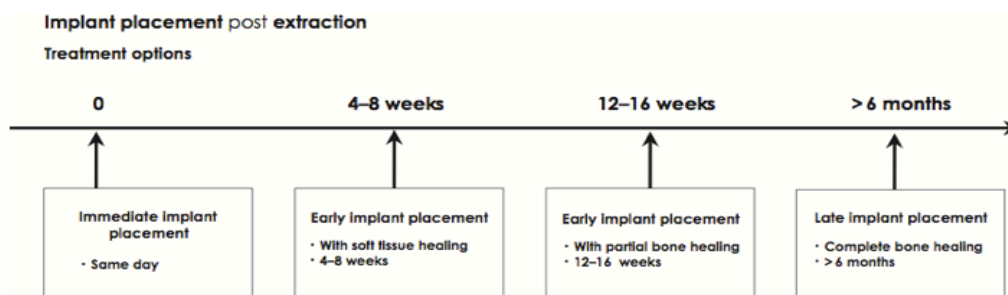
**Implante Inmediato.** Para comprender el concepto, debemos hacer mención a la Tercera Conferencia de Consenso del Instituto Internacional de Implantología (ITI), donde se definieron tres protocolos básicos para la colocación de implantes según el tiempo transcurrido entre la extracción de los dientes y la instalación del implante <sup>18</sup> (fig.6)<sup>12</sup>:

**Protocolo Tipo 1, de implantación inmediata del implante:** Los implantes se colocan en alvéolos de extracción frescos, con el objetivo de acoplar las paredes restantes de este con el implante <sup>18</sup>.

**Protocolo Tipo 2, de colocación temprana del implante:** Los implantes se colocan aproximadamente 4 - 8 semanas después de la extracción del diente. El objetivo principal de este protocolo es asegurar la ausencia de patología al colocar el implante y, al mismo tiempo, optimizar la disponibilidad de tejidos blandos para la curación primaria<sup>18</sup>.

**Protocolo Tipo 3, de colocación temprano-retrasado del implante:** Los implantes se colocan una vez que se han producido la mayoría de los cambios dimensionales en la cresta alveolar (12-16 semanas) <sup>18</sup>.

**Protocolo Tipo 4, de colocación implante tardío:** Los implantes se colocan una vez que se han completado la cicatrización en la cresta alveolar (6 meses y más) <sup>12</sup>.



**Fig. 6.** Cuatro opciones de tratamiento para la instalación de implantes post-extracción definidas por la ITI en dos Conferencias de Consensos ITI (2003 Y 2008).

Buser D, Chappuis V, Belsler UC, Chen S. Implant placement post extraction in esthetic single tooth sites: when immediate, when early, when late? *Periodontology* 2000 2017; 73: 84-102

Este concepto terapéutico de implante inmediato se introdujo en 1976 como un protocolo alternativo al clásico protocolo de implante tardío propuesto por Branemark<sup>18</sup>.

Fue sugerido por Paolantonio et al. (2001) que los implantes inmediatos pueden contrarrestar las alteraciones de la cresta post-extracción, sin embargo, los hallazgos de experimentos con animales (Araujo et al. 2005, 2006) y estudios en humanos (Botticelli et al. 2004, Chen y Buser 2009, Sanz et al. 2010) revelaron que los llamados "implantes inmediatos" fallaron para compensar la reabsorción de las paredes óseas vestibulares principalmente, y también de las palatinas/linguales <sup>10</sup>.

Estudios experimentales demuestran claramente que la colocación inmediata del implante no logra prevenir los cambios de cresta reabsortivos descritos después de la extracción dental, inclusive, a través de estos estudios se ha determinado que la pérdida ósea vertical es de  $2,32 \pm 0,36$  mm en los alvéolos donde se instalaron implantes inmediatos, y estas diferencias exhibidas en sus resultados fueron estadísticamente significativas ( $P < 0,05$ ) <sup>18</sup>.

Los autores concluyen que un riesgo menor ( $<10\%$ ) para la recesión gingival posterior a un implante inmediato se encontró en pacientes con una pared ósea bucal intacta, con un grosor mínimo de 1.2 mm pero un ideal de 2 mm y biotipos gingivales gruesos <sup>12, 18</sup>.

Cuando estas condiciones están presentes, hay un bajo riesgo de recesión gingival vestibular y de aplanamiento del perfil de tejido blando en el cuello de la prótesis fija unitaria sobre implante. Otras condiciones que se deben cumplir son la ausencia de infección purulenta aguda en el sitio de extracción y contar con un volumen óseo suficiente en apical y palatino de la raíz extraída para permitir un posicionamiento 3D correcto del implante y una buena estabilidad primaria <sup>12</sup>.

Debemos señalar y enfatizar en que estas condiciones rara vez se encuentran todas juntas, y aún es más raro encontrarlas en la porción anterior del maxilar superior, ya que como se describió en el ítem de Hueso alveolar - Consideraciones Anatómicas, entre un 50% y un 70% de las tablas vestibulares tienen menos de 1mm de grosor, incluso menos de 0.5 mm de grosor.

### **Injerto Óseo Inmediato Post Extracción**

Para mantener la dimensión de la cresta después de la extracción del diente, también se han colocado injertos óseos y sustitutos óseos en el casquillo de extracción. Nevins et al. 2006. con un estudio en humanos, concluyó que al colocar injertos de un mineral de hueso bovino desproteínizado en alvéolos frescos (recién hecha la extracción) de dientes anteriores maxilares era posible obtener menos pérdida de la pared ósea vestibular que en los sitios de control no injertados <sup>12, 18</sup>.

Un estudio clínico demostró que una alta tasa de supervivencia del implante y que condiciones óseas marginales estables pueden lograrse después de 1 año de carga en el maxilar después del injerto óseo autógeno <sup>30</sup>.

La colocación de biomaterial (hueso) alógeno o xenógeno en el alvéolo fresco ha mostrado que retarda la cicatrización, esto se puede explicar debido a que las partículas del injerto no son reabsorbidas, sino que más bien se muestran rodeadas de hueso nuevo, lo que podría explicar por qué los sitios de extracción que han recibido injertos pueden no experimentar cambios dimensionales <sup>15</sup>, y resultar aptos para un futuro implante.

En un estudio realizado por Benic et al. 2009, se examinaron treinta y cuatro pacientes en un rango de edad de entre los 18-77,7 años (con una edad media de 60,3 años), que habían sido tratados 5 años antes del realizar el estudio. Los implantes se habían colocado siguiendo uno de dos procedimientos quirúrgicos: 1) Simultáneamente con un procedimiento de regeneración ósea guiada (GBR) con injerto con sustituto de hueso xenógeno, hueso autógeno o una mezcla de los dos y posterior cubierta del defecto con una membrana de colágeno bio-absorbible (prueba). 2) Cirugía de implantación estándar sin regeneración ósea (control). Para el registro de datos, se evaluó un implante de prueba y un implante de control de cada paciente. El examen incluyó medidas como el control de la placa (PCR) a través de índice de O'Leary, profundidad de sondaje (PPD), sangrado al sondaje (BOP), ancho de la mucosa queratinizada (KM), frecuencia de situaciones con localización supra-mucosa del margen de la corona, y examen radiográfico, el cual se digitalizó para evaluar el nivel de hueso marginal (MBO) <sup>49</sup>.

Basados en los resultados que obtuvieron mediante este estudio controlado transversal de 5 años, los autores concluyeron que los implantes colocados en hueso regenerado presentan un desempeño clínico similar a los implantes colocados en el hueso nativo con respecto a la supervivencia del implante, la altura del hueso marginal y el perfil de tejidos blandos peri implantarios <sup>49</sup>, esto reafirma el hecho de que un injerto inmediato en el sitio de la extracción podría ayudar a tener una anatomía más favorable para en una futura rehabilitación sobre implantes.

En sí, realizar un injerto óseo en el alvéolo fresco responde de forma muy similar a una regeneración ósea guiada exhibiendo resultados clínicos bastante parecidos a esta. Cabe señalar que la técnica es prácticamente la misma, así que bien podríamos hablar de una GBR inmediata en alvéolo fresco, y esperar similares tasas de éxito considerando la realidad biológica del paciente y la habilidad del operador.

## **Concentrados Plaquetarios Ricos en Factores de Crecimiento**

### **Plasma Rico en Plaquetas (PRP)**

Se han realizado diversos intentos para encontrar alguna técnica o aditivo quirúrgico que permita mejorar la cicatrización del hueso al acelerar la velocidad de formación de

hueso nuevo y la maduración de la matriz. Se sabe que las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) son fuertes factores de crecimiento osteoinductivo y sus aplicaciones exitosas en modelos animales pequeños y grandes han sido bien documentadas por diversos grupos en todo el mundo. Las preparaciones de BMP han sido aprobadas por la FDA para su uso en humanos y los datos de ensayos clínicos ya han sido publicados<sup>48</sup>. En esta búsqueda, la odontología ha mirado con entusiasmo cómo la medicina, principalmente la estética y la plástica, ayudada por la biotecnología ha desarrollado aditivos autólogos para acelerar los procesos curativos y regenerativos. Es así como llegamos al Plasma Rico en Plaquetas (PRP).

El PRP se define como una fracción de plasma obtenido de sangre autóloga que contiene una concentración de plaquetas superior a la del plasma en condiciones basales<sup>37</sup>.

Gracias al ambiente de las investigaciones bioquímicas para contrarrestar los procesos celulares del envejecimiento, se empezó a estudiar y a utilizar el plasma rico en plaquetas (a su vez rico en factores de crecimiento derivados de las plaquetas) por sus propiedades moduladoras y estimuladoras de la proliferación de las células derivadas de células madre de origen mesenquimal (fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales, células epiteliales, adipoblastos, miocitos, y condrocitos, principalmente), y como un útil elemento auxiliar para mejorar la regeneración tisular<sup>37, 43</sup>.

A principios de los años 2000 con este salto de la biología, comienzan los estudios para usar plasma rico en plaquetas en la odontología inicialmente para el injerto óseo con cirugía maxilofacial, esto fue desencadenado por una publicación de Marx et al en 1998<sup>1, 48</sup> en la cual señaló que el plasma rico en plaquetas es una fuente autóloga de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), los cuales actúan colectivamente en la quimiotaxis y mitogénesis de las células madre y de los osteoblastos, en la angiogénesis de los nuevos capilares, en la formación de la matriz ósea, y en la síntesis del colágeno, además, también participan en la mineralización ósea. Estos factores se obtendrían secuestrando y concentrando plaquetas mediante centrifugación en gradiente de densidad. Esta técnica produjo una concentración de plaquetas humanas del 338% e identificó el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento transformante beta dentro de ellos<sup>36</sup>.

Otros estudios con sus resultados proporcionaron un mecanismo potencial para explicar por qué los factores derivados de plaquetas biológicamente activos mejoran la cicatrización endo ósea de la herida<sup>38</sup>. Ante esto, se vendió un gran número de centrífugas para plasma rico en plaquetas, empujadas por los esfuerzos de mercadeo de las empresas involucradas<sup>1</sup>. Unos años más tarde, esta conmoción terminó abruptamente cuando los estudios preclínicos y clínicos no pudieron evidenciar de que el plasma rico en plaquetas era capaz de acelerar la osteointegración, tal como concluyeron Jensen et al. en su estudio en mini cerdos donde en sus resultados no hubo signos de un efecto estimulante de los concentrados plaquetarios sobre la

formación ósea en combinación con autoinjertos o sustitutos óseos en ningún momento, ni se alteró el patrón de degradación del injerto <sup>39</sup>.

En los últimos años, el uso de concentrados ricos en plaquetas ha vuelto a ganar impulso en el campo dental como una fuente autóloga de factores de crecimiento. No sólo el plasma rico en plaquetas, sino también la fibrina rica en plaquetas y sus variaciones (fibrina rica en plaquetas y leucocitos, coágulo de fibrina rica en plaquetas, etc.) han sido examinados por varios grupos in vitro buscando en primer lugar su coherencia y claridad científica, ya que este campo de investigación desafortunadamente sufre de la falta de una terminología precisa adecuada y de malentendidos asociados, y aclararlos podría ofrecer muchas aplicaciones clínicas y biotecnológicas potenciales <sup>1, 41, 42</sup>, sin embargo, algunos estudios clínicos ya señalan su utilidad para manejar el dolor postoperatorio y mejorar el proceso alveolar de curación del tejido reduciendo los efectos adversos tempranos de la inflamación <sup>40</sup>. A pesar de todo, aún se dispone actualmente de muy poca documentación y evidencia clínica <sup>1</sup>.

### ¿Por qué Plaquetas?

Las plaquetas contienen unos gránulos llamados “gránulos alfa” los cuales a su vez poseen numerosas proteínas que influyen poderosamente en la cicatrización de las heridas, así como también tienen un gran papel en la defensa celular ante agentes exógenos. Entre estas proteínas encontramos el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), el factor plaquetario 4 (PF4), la interleuquina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, el factor angiogénico derivado de las plaquetas (PDAF), el factor de crecimiento endotelial (VEGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas (PDEGF), el factor de crecimiento de células epiteliales (ECGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (insulina-like) (IGF), la osteocalcina, la osteoconectina, el fibrinógeno, la vitronectina, la fibronectina y la trombospondina (TSP)-1. <sup>36, 37, 43, 44, 45</sup>

La degranulación, más conocida como activación de las plaquetas, provoca que los gránulos se fundan con la membrana celular de las plaquetas, donde algunas de las proteínas secretoras (por ejemplo, PDGF y TGF-beta) pasan al estado activo. Las plaquetas comienzan a secretar activamente estas proteínas en los 10 minutos siguientes a la formación del coágulo, completando la secreción de más del 95% de los factores de crecimiento presintetizados en el plazo de 1 hora. Luego, las plaquetas sintetizan y secretan proteínas adicionales mientras se mantienen vivas (por entre 5 y 10 días). <sup>36, 37, 44</sup>

### PRP Composición

Bioquímicamente, el PRP se compone de suero, leucocitos, plaquetas y factores de crecimiento <sup>3</sup>, los cuales principalmente son:

Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) <sup>3, 37</sup>

- Promueve indirectamente la angiogénesis a través de los macrófagos, por un mecanismo de quimiotaxis.
- Activador de macrófagos.
- Mitógeno de células mesenquimales.
- Facilita la formación de colágeno tipo I.
- Promueve la proliferación de las células adiposas y de los fibroblastos dérmicos.

Factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) <sup>3, 37</sup>

- Quimiotaxis.
- Proliferación y diferenciación de las células mesenquimales.
- Síntesis de colágeno por los osteoblastos.
- Pro angiogénesis.
- Promueve la proliferación de adipocitos y fibroblastos dérmicos humanos.
- Inhibe la formación de osteoclastos.
- Inhibe la proliferación de células epiteliales en presencia de otros factores.

Factor de crecimiento fibroblástico (FGF) <sup>3, 37</sup>

- Proliferación y diferenciación de los osteoblastos.
- Estimulación y coordinación de la mitogénesis de células mesenquimales como los fibroblastos, los osteoblastos, condrocitos, células musculares lisas y mioblastos esqueléticos.
- Inhiben los osteoclastos.
- Proliferación de fibroblastos e inducción de la secreción de fibronectina por estos.
- Pro angiogénesis por acción quimiotáctica sobre células endoteliales.

Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) <sup>3, 37</sup>

- Proliferación y diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento.
- Síntesis de osteocalcina, fosfatasa alcalina y colágeno I por los osteoblastos.
- Actúa como agente quimiotáctico para las células vasculares endoteliales.

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) <sup>3, 37</sup>

- Quimiotaxis y proliferación de células endoteliales
- Hiperpermeabilidad de los vasos sanguíneos.
- Mitógeno, proapoptótico, promotor de la quimiotaxis y la diferenciación de células epiteliales, renales, gliales y fibroblastos.

Factor de crecimiento epidérmico (EGF) <sup>3, 37</sup>

- Mitógeno, proapoptótico, quimiotácticos y diferenciación de células epiteliales, renales, gliales y fibroblastos.
- Induce la migración celular
- Los fibroblastos, los proosteoblastos y precondrocitos expresan un alto número de receptores para EGF;
- Estimula la formación de tejido de granulación.

A nivel de acción frente a las distintas estirpes celulares, todos estos efectos podrían resumirse en la tabla 1.

### Obtención de PRP

Como se mencionó anteriormente, el PRP se obtiene de la centrifugación de la muestra sanguínea autóloga del paciente <sup>3, 36, 37</sup>, y el procedimiento puede ser realizado en la consulta odontológica o en servicios hematológicos. La secuencia del proceso es básicamente la siguiente; punción venosa, extracción de la sangre y separación celular <sup>3</sup>. Lo ideal es realizar la obtención de la sangre unos minutos antes de comenzar la cirugía.

La cantidad dependerá del defecto o sitio a tratar, sin embargo, en los servicios hematológicos o bancos de sangre, esta se recolecta en bolsas de 440 a 460 mililitros, rotuladas y con anticoagulantes listas para el proceso de centrifugación. Habitualmente se utiliza como anticoagulante el citrato ácido de dextrosa (el citrato secuestra el calcio y bloquea la cascada de la coagulación, y la dextrosa proporciona los nutrientes que hacen viables a las plaquetas) <sup>37</sup>.

Luego de obtener la sangre, esta debe pasar por una doble centrifugación. Una vez realizada la primera centrifugación, la cual habitualmente se hace a 280 g (1.400 rpm) durante 7 minutos, o bien a 160 g (1.200 rpm) durante 10 minutos, se forman 3 capas en función de la densidad: la capa inferior compuesta por hematíes; la capa media compuesta por glóbulos blancos y plaquetas, y la capa superior compuesta por plasma. La fase plasmática, a su vez, puede subdividirse en 3 fracciones en función de la

cantidad de plaquetas presentes, que de superior a inferior son: una fracción pobre en plaquetas, la fracción intermedia con una concentración media de plaquetas, y la fracción rica en plaquetas <sup>37</sup>. Para la segunda centrifugación se extrae el plasma amarillento del tubo con una pipeta y posteriormente se introduce en un nuevo tubo, el cual se someterá al segundo proceso de centrifugado a una velocidad de 400 g (2000 rpm) por 6 minutos, para separar y concentrar todavía más las plaquetas obteniendo como producto final el plasma rico en plaquetas. Con este último proceso los tubos presentan una franja superior de suero color amarillo claro, que contiene fibrinógeno y una concentración muy baja de plaquetas, y una franja inferior generalmente de color rojizo formada por PRP muy concentrado también conocido como cPRP, el cual posee una concentración de plaquetas humanas que supera el 330% <sup>3, 36, 37</sup>.

Distintos autores han descrito diferentes protocolos para la obtención del concentrado plaquetario según sus distintos sistemas, donde las variaciones son principalmente en la cantidad de revoluciones por minuto (rpm) que se utilizan en la centrífuga, y por cuánto tiempo se deben dejar las muestras a esa cantidad de revoluciones por minuto. La literatura exhibe principalmente los siguientes protocolos según autos/sistema <sup>37</sup>:

- **Curasan Kit:**  
Centrifugado 1: 2.400 rpm/10 min.                      Centrifugado 2: 3.600 rpm/ 15 min.
- **Smart PreP:**  
Centrifugado 1: 5.600 rpm/6 min.                      Centrifugado 2: 2.400 rpm/ 6 min.
- **Friadent-Schütze:**  
Centrifugado 1: 2.400 rpm/10 min.                      Centrifugado 2: 3.600 rpm/15 min.
- **PCGS system:**  
Centrifugado 1: 3.000 rpm/3,45 min.                      Centrifugado 2: 3.000 rpm/13 min.

#### Plausibilidad Biológica y Realidad para la Aplicación Clínica de PRP

La cicatrización de una lesión ósea y la integración de injertos de hueso implica una cascada compleja de eventos biológicos que finalmente producen la regeneración del tejido duro. Esta se realiza mediante la interacción de osteoblastos y la matriz extracelular bajo la influencia de varios factores de crecimiento, de los cuales algunos son secretados por plaquetas. Estos factores pueden activar la proliferación y diferenciación de las células osteoprogenitoras locales en células formadoras de hueso que conducen a la formación de la matriz ósea y su posterior mineralización<sup>38, 48</sup>.

Como ya fue mencionado en párrafos anteriores, el resultado inmediato de la lesión es la llegada de sangre local que llena el compartimiento que deberá cicatrizar, dando inicio y conduciendo a la formación de un coágulo de sangre. La red provisional de fibras de fibrina que naturalmente forma el componente estructural del coágulo, sirve de

matriz para la migración de células osteogénicas hacia el interior de la herida. Recordemos que estas células provienen de la médula ósea y de las superficies endo óseas <sup>38</sup>.

La posterior diferenciación de estas células migratorias en osteoblastos secretores da como resultado una neoformación ósea. Además de la matriz de fibrina, un coágulo de sangre contiene una rica mezcla de factores de crecimiento liberados por células sanguíneas activadas, donde las más notables de estas son las plaquetas, que como ya vimos precedentemente, en la activación, liberan una biblioteca de factores de crecimiento que ya fueron precisados en páginas anteriores, pero cabe mencionar y reiterar que dentro de la literatura se destacan principalmente el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante- beta (TGF-beta) <sup>38</sup>.

El conocimiento convencional sostiene que estos factores desempeñan un papel protagónico en la regulación de la cascada de cicatrización de heridas basándose en pruebas in vitro e in vivo de sus efectos estimulantes sobre la proliferación y migración de varios tipos de células <sup>36, 38, 42, 43</sup>.

Estudios analizaron el comportamiento fisiológico de injertos con cantidades adicionales de estos factores de crecimiento obtenidos mediante la adición de plasma rico en plaquetas, y evidenciaron que los sustitutos con PRP mostraban una velocidad de maduración radiográfica de 1,62 a 2,16 veces mayor a la de los injertos sin plasma rico en plaquetas. Y usando la histomorfometría, concluyeron que también había una mayor densidad ósea en los injertos en los que se añadió plasma rico en plaquetas que en los injertos en los que no se añadió plasma rico en plaquetas lo cual era estadísticamente significativo con  $P = 0,005$  <sup>38</sup>.

Sin embargo, la realidad no es totalmente positiva para el uso del PRP, a pesar de que numerosos autores apoyan y fundamentan los beneficios clínicos de su aplicación como aditivo quirúrgico, encontramos otra corriente de investigadores que son detractores de este bioelemento autólogo. Tal es el caso de Arpornmaeklong et al. 2004 donde a través de un estudio in vitro utilizando distintos marcadores celulares evaluaron el aumento de la población y actividad de distintos grupos de células, junto con la deposición de minerales. En este proyecto utilizó un sistema de cultivo de células tridimensional para comparar PRP y BMP-2 in vitro. Se sembraron células formadoras de hueso derivadas de médula de ratas Sprague-Dawley (SD) sobre portadores de colágeno porosos (diámetro = 5 mm, altura = 3 mm), usando como aditivos la BMP-2, el plasma pobre en plaquetas, y diferentes concentraciones de PRP. Cultivos sin suplementos adicionales se utilizaron como controles. Durante un período de cultivo de 21 días de proliferación celular, la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP) y el contenido de calcio (días 18, 21) se midieron en intervalos de 3 días <sup>48</sup>.

Comparando y contrastando PRP mostró una estimulación de la proliferación celular dosis dependiente (a mayor concentración plaquetaria, mayor proliferación), mientras que la redujo de la actividad de ALP y la deposición de calcio en el cultivo. La BMP-2

condujo a una respuesta celular opuesta e indujo la mayor actividad de ALP y la deposición de minerales. Estos datos permitieron a los autores señalar que el PRP inhibe la diferenciación osteogénica de los pre-osteoblastos derivados de la médula de una manera dependiente de la dosis, y que por ende, el PRP no es un sustituto de la BMP-2 en la inducción osteogénica <sup>48</sup>.

### **Fibrina Rica en Plaquetas (PRF)**

El desarrollo de aditivos quirúrgicos bioactivos que regulen la inflamación, mejoren y aceleren la cicatrización de las heridas y la maduración de los tejidos, ha sido uno de los grandes desafíos y estímulos de la investigación en la última década <sup>50</sup>.

La fibrina rica en plaquetas (PRF) descrita por Choukroun et al. 2001, es una segunda generación de concentrados plaquetarios, y se definió como un biomaterial autólogo de fibrina rica en leucocitos y plaquetas (también llamada L-PRF). Esta técnica no requiere ningún anticoagulante o agente gelificante, a diferencia de otros concentrados plaquetarios, como el PRP, que sí lo requieren. En sí es un protocolo relativamente simple y de bajo costo, donde en palabras simples, la sangre se recoge en tubos de vidrio secos o tubos de plástico recubiertos de vidrio y de inmediato se centrifuga suavemente. Esta forma de centrifugado sin anticoagulante permite obtener membranas de fibrina enriquecidas con plaquetas y factores de crecimiento <sup>47, 56</sup>.

La PRF además de los beneficios de los factores de crecimiento, posee dos parámetros más que son clave, los leucocitos y la fibrina, esta última permite que el PRF funcione como una red de fibrina la cual conduce a una migración y proliferación celular más eficiente y, por lo tanto, a una cicatrización más ágil. Esta estructura única puede actuar como un vehículo para transportar células que son esenciales para la regeneración de tejidos. Además, la membrana PRF podría servir como una membrana reabsorbible autóloga para la regeneración ósea y/o tisular guiada. Recientemente, los estudios han demostrado que la membrana PRF tiene una liberación sostenida, lenta, y muy significativa de factores de crecimiento derivados de las plaquetas, la cual se puede extender durante al menos una semana y hasta 28 días, lo que significa que la membrana estimula su entorno durante un tiempo significativo durante la cicatrización de la herida <sup>46</sup>. Esto es por su estructura natural de fibrina la cual parece ser responsable de una liberación lenta de estos factores de crecimiento y de glicoproteínas de matriz durante más o menos 7 días. En contraste, la literatura señala que es imposible esperar dicha liberación sostenida de proteínas moduladoras por parte de las técnicas de PRP debido a su brutal activación de plaquetas, que causa una liberación inmediata de factores de crecimiento <sup>47</sup>.

### Fibrina

La fibrina es la forma activada del fibrinógeno, y se encuentra presente de forma masiva en el plasma y en los gránulos alfa de las plaquetas.

Debido a que el fibrinógeno es soluble, este debe unirse con la trombina y se transforma en un gel de fibrina polimerizada, la cual es insoluble y constituye la primera matriz cicatrizal en el sitio injuriado. Esta molécula de fibrina insoluble juega un rol determinante en la agregación plaquetaria durante la hemostasis, funciona como una especie de adhesivo biológico capaz de consolidar la agregación plaquetaria inicial y así dar formación a una pared protectora a lo largo de las aberturas o lesiones vasculares durante la coagulación<sup>50</sup>.

Los adhesivos de fibrina actúan reproduciendo las últimas etapas de las cascadas enzimáticas de la coagulación durante las cuales el fibrinógeno se convierte en fibrina<sup>50</sup>.

### Aplicación Clínica

La fibrina es comúnmente usada en cirugías vasculares y cardiotorácicas, mostrando un éxito en sangramientos microvasculares al aplicarla en spray. Además, la mayoría de los estudios muestran que su uso es eficaz en el control de la hemorragia lenta y difusa, así como exudados linfáticos, colecciones serosas y todo el sangrado difuso del parénquima. Sin embargo, estos aditivos autólogos no garantizan la hemostasia de hemorragias vasculares graves y nunca reemplazarán a las técnicas quirúrgicas convencionales y ya probadas y aceptadas.

Los profesionales en cirugía plástica la aplican para ayuda a cerrar los bordes de la herida y facilitar la regeneración cutánea, adicionalmente, utilizan sus propiedades mecánicas y biológicas para promover la cicatrización<sup>50</sup>. Otra aplicación en la cirugía plástica, es que los coágulos de PRF por sí solos se usan frecuentemente para rellenar cavidades, y a veces se mezclan con un injerto de adipocitos para la realización de lipoestructura<sup>47</sup>.

Algunas de las aplicaciones clínicas que han sido descritas en cirugía oral y en procedimientos implantológicos son, por ejemplo, la mejora de la cicatrización de tejidos blandos, la protección y remodelado del injerto óseo. También es útil para la protección de la membrana de Schneider, incluso puede funcionar como único material de relleno osteoconductor durante un procedimiento de elevación de senos maxilares<sup>47</sup>. Los cirujanos maxilofaciales describen que además de acelerar la cicatrización ayuda en la prevención de hematomas posquirúrgicos, incluso estudios sugieren que el uso de PRF como relleno de alvéolos post extracción es un procedimiento eficiente y útil para manejar el dolor postoperatorio y que al mejorar el proceso de curación de los tejidos blandos alveolares, especialmente los primeros días después de las extracciones, reduce los efectos adversos tempranos de la inflamación<sup>53, 54, 57</sup>.

Se ha visto que el PRF o L-PRF es simple y seguro de usar en la ortodoncia osteogénica acelerada periodontalmente, mostrando resultados similares a los obtenidos en otros procedimientos quirúrgicos orales. El uso de este bioelemento junto a la combinación con injertos óseos tradicionales acelera potencialmente la cicatrización de heridas y reduce el dolor posquirúrgico, la inflamación y la infección sin interferir con el movimiento de los dientes y/o la estabilidad post-ortodóntica, durante un

período de 2 años, aliviando así la necesidad de analgésicos y medicamentos antiinflamatorios <sup>55</sup>.

Las membranas también podrían ser útiles para pequeñas cirugías otológicas y periodontales <sup>47</sup>. En conclusión, este aditivo quirúrgico de fibrina autóloga es usado en una gran cantidad de situaciones por sus propiedades biológicas y su biodegradabilidad.

### Obtención y Técnica de PRF

Desarrollada en Francia por Choukroun et al. para su uso específico en cirugía oral y maxilofacial, esta técnica, como ya fue mencionado, se caracterizó porque no requiere anticoagulante ni de trombina bobina, solo se realiza la centrifugación de la sangre sin ningún aditivo. Este procedimiento requiere del uso de una centrifuga PC-02 (Fig.7) y del kit Process (Nice, Francia) para su recolección y eventual manipulación y compresión <sup>13, 57</sup> (Fig. 8 y 9).



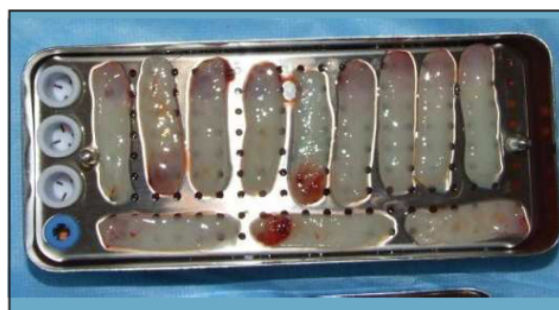
**Fig. 7.** Imagen de una Centrifuga PC-02.

Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan S, Dohan A, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 37-44.



**Fig. 8.** Usando la caja para PRF. Los coágulos de PRF son recolectados y estandarizados.

Del Corso M, Toffler M, Dohan D. Use of an Autologous Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) Membrane in Post-Avulsion Sites: An Overview of Choukroun's PRF. *J Implant Advanced Clin Dent.* 2010; 1(9): 27 - 35.



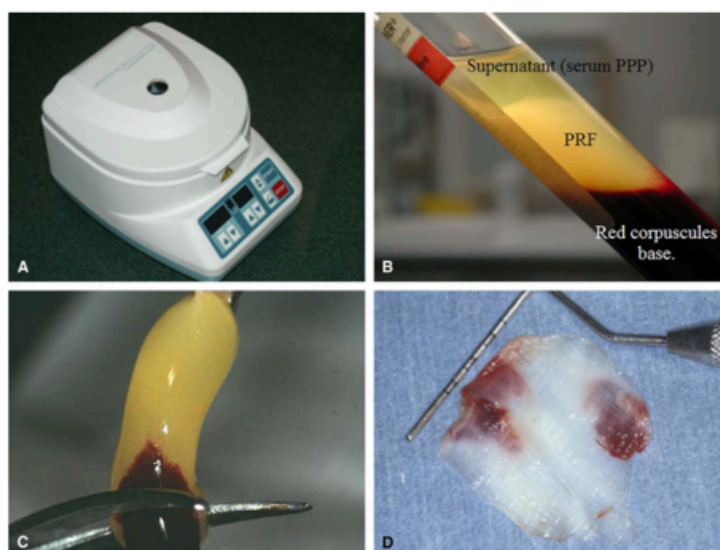
**Fig. 9.** Después de la compresión del coágulo de PRF en la caja para PRF, se obtienen membranas uniformes.

Del Corso M, Toffler M, Dohan D. Use of an Autologous Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) Membrane in Post-Avulsion Sites: An Overview of Choukroun's PRF. *J Implant Advanced Clin Dent.* 2010; 1(9): 27 - 35.

El protocolo del PRF es muy simple: La sangre se recoge en tubos de vidrio secos o tubos de plástico recubiertos de vidrio sin anticoagulante de 10 ml y son inmediatamente centrifugados a 3000 rpm por 10 minutos <sup>47, 50, 56</sup>, o 2700 rpm por 12 minutos <sup>2</sup> (Fig.10-A). Esto provoca la activación en solo minutos de la mayoría de las plaquetas de la muestra de sangre al entrar en contacto con las paredes del tubo, seguida de la liberación de la cascada de coagulación. Inicialmente el fibrinógeno está concentrado en la parte alta del tubo, previo a que la trombina circulante lo transforme en fibrina <sup>50</sup>.

De este proceso se forman tres capas: una base de glóbulos rojos (RCB) en la parte inferior del tubo, el plasma acelular (plasma pobre en plaquetas [PPP]) en la parte superior, y un coágulo PRF en el centro (Fig.10-B). <sup>47, 50</sup>.

Este coágulo combina muchos promotores de curación e inmunidad presentes en la cosecha inicial de sangre, y puede usarse directamente como un coágulo (Fig.10-C), o después de la compresión como una membrana fuerte <sup>47</sup> (Fig.10-D).



**Fig. 10.** (A) Procesamiento de la sangre con una centrifuga PC-02 para PRF. (B) Obtención de un coágulo de fibrina en el centro del tubo, justo entre los corpúsculos rojos en la base y el plasma acelular en la cima. (C) Obtención del coágulo de fibrina con una parte de la porción mas superior de la RCB. (D) Obtención de una resistente membrana de fibrina autóloga después de expulsar el suero del coágulo con la compresión del PRF en la caja para PRF.

Dohan D, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-Dimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane. J .Periodontol 2010; 81: 546-555.

El éxito de esta técnica depende completamente de la velocidad entre la toma de muestra de sangre y su transferencia a la centrifuga, ya que al no utilizar anticoagulante, las muestras de sangre comienzan a coagularse casi inmediatamente después del contacto con el tubo de vidrio. Una manipulación rápida es la única forma de obtener un coágulo de PRF apto para ser utilizado clínicamente. Si el tiempo entre la toma de muestra y la centrifugación se alarga, es muy probable que tengamos un

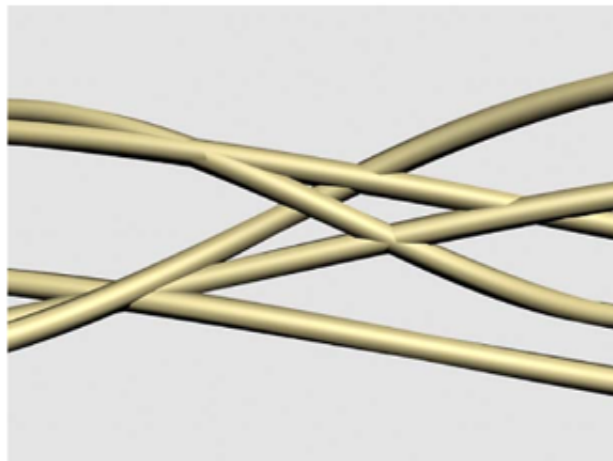
fracaso, porque la fibrina polimerizará de forma difusa en el tubo y se obtendrá un coágulo de sangre pequeño y sin consistencia<sup>50</sup>.

La forma de polimerización que posee la matriz de PRF, la cual ocurre natural y lentamente durante la centrifugación por acción de concentraciones bajas casi fisiológicas de trombina que actúan sobre el fibrinógeno autólogo, es crucial para determinar su organización tridimensional<sup>50</sup>.

Durante la gelificación, las fibrillas de fibrina se pueden ensamblar entre ellas en dos arquitecturas bioquímicas diferentes: uniones tetramoleculares o bilaterales condensadas (Fig. 11), o uniones gemelares o equiláteras conectadas (Fig. 12). Las primeras uniones se establecen en presencia de altas concentraciones de trombina, y resultan en la formación de una red muy rígida poco favorable con la migración celular y liberación de citoquinas. En cambio, las últimas uniones, las equiláteras, se forman ante bajas concentraciones de trombina, y permiten el establecimiento de una red de fibrina fina y flexible, capaz de soportar el entremezclado de citoquinas y la migración celular, brindando finalmente una membrana de PRF flexible, elástica, muy fuerte y rica en factores de crecimiento<sup>50</sup>.

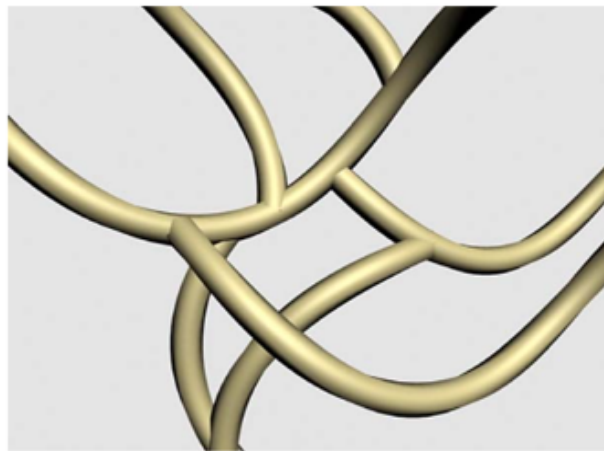
### Plaquetas, su ubicación en el PRF

Según estudios histológicos, las plaquetas se concentran en la parte baja del coágulo de fibrina, en el "buffy coat", ubicado entre la unión del coágulo de fibrina y el trombo (los corpúsculos rojos). Esto podría implicar que los corpúsculos rojos tendrían un uso clínico incluso más efectivo que la parte alta del coágulo de fibrina, pero para esto se requieren más estudios<sup>51</sup>(Fig. 13).



**Fig. 11.** Modelo computarizado teórico de las uniones tetramoleculares o bilaterales condensadas. Nótese la rigidez de esta arquitectura.

Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan S, Dohan A, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 37- 44.



**Fig. 12.** Modelo computarizado teórico de las uniones gemelares o equiláteras conectadas. Nótese la flexibilidad de esta arquitectura.

Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan S, Dohan A, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 37- 44.

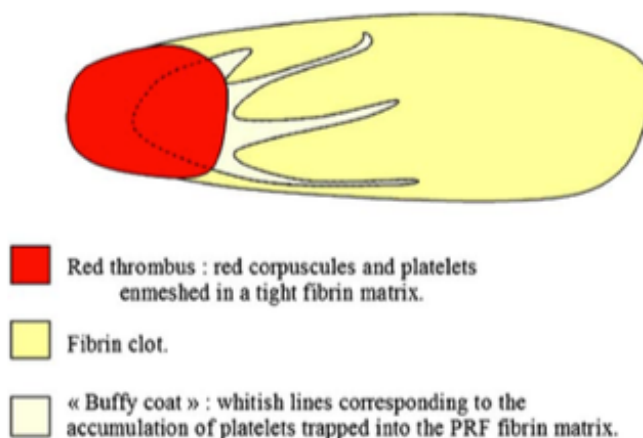
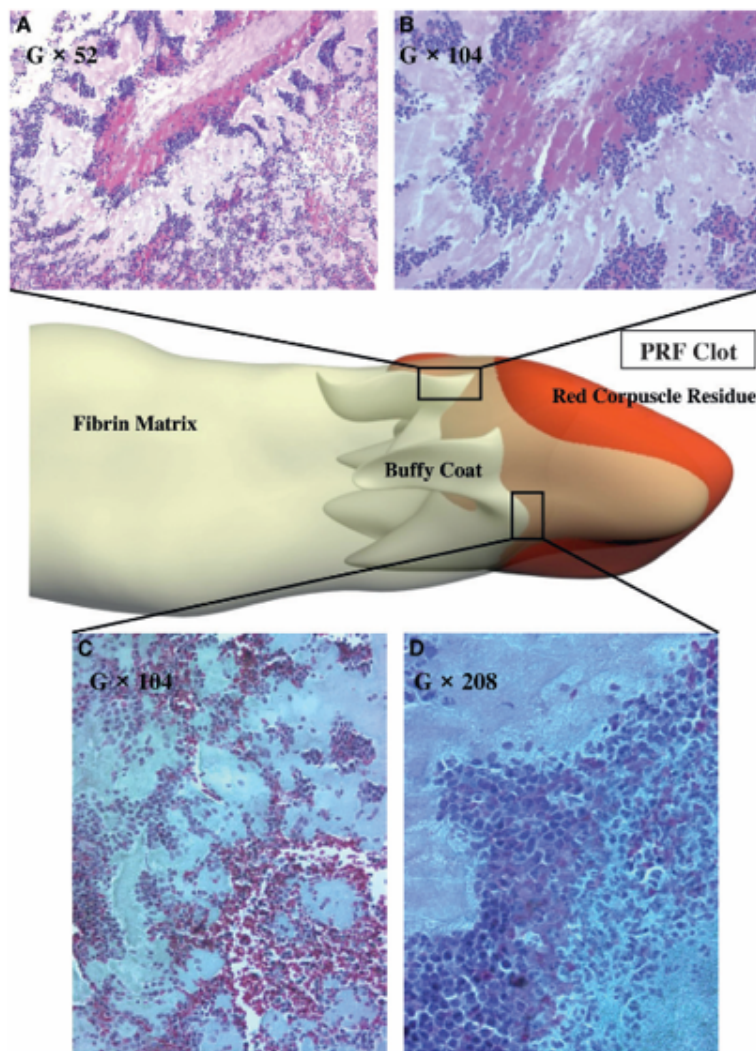


Fig. 13. El coágulo de fibrina obtenido acorde al protocolo de centrifugado, se divide en 3 partes: El Trombo rojo, es la parte que esta en contacto con la base de corpúsculos rojos. El coágulo de fibrina, compuesto por un gel acelular de fibrina. Entre ambos el "Buffy coat" que es una red con proyecciones columnares hacia el gel de fibrina que corresponden a la acumulación de las plaquetas.

Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan S, Dohan A, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101: 45 - 50.

Un estudio histológico realizado por Dohan et al. 2009 analizó la arquitectura tridimensional y composición celular del PRF de Choukroun. Los coágulos y membranas PRF fueron procesados para su examen por microscopía óptica y microscopía electrónica de barrido.

Se obtuvieron como resultados que aproximadamente el 97% de las plaquetas y >50% de los leucocitos se concentraron en el coágulo PRF y mostraron una distribución tridimensional específica, dependiendo de las fuerzas de centrifugación. Las plaquetas y la fibrina formaron grandes grupos de coagulación en los primeros milímetros de la membrana, donde se une el coágulo de fibrina con el trombo rojo (donde se encuentran los corpúsculos rojos residuales), en la zona llamada "buffy coat". Por otra parte, no hubo diferencias significativas en la arquitectura del PRF entre los diferentes tubos de recogida ensayados y las técnicas de compresión, incluso si estos dos parámetros pudieran haber influido en el contenido del factor de crecimiento y las propiedades de la matriz biológica <sup>47</sup>. La Fig. 14 muestra un esquema digital del coágulo de PRF y a través de fotografías histológicas (Fig. 14 C y D) con tinción tricrómica de Masson, fue posible identificar y separar los agregados plaquetarios y leucocitos (azul oscuro) de los corpúsculos rojos (rosado intenso - rojo).



**Fig. 14.** Análisis por microscopía electrónica de barrido del coágulo de PRF. **A y B)** La tinción con hematoxilina y eosina no fue suficiente para la correcta distinción de los variados cuerpos celulares atrapados en la matriz de fibrina. **C y D)** Usando tinción tricrómica de Masson, fue posible separar más fácilmente los agregados plaquetarios y leucocitos, que se mostraron en tonos de azul oscuro, de los glóbulos rojos de la RCB (rosado intenso - rojo).

Dohan D, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-Dimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane. *J Periodontol* 2010; 81: 546-555.

### PRF Composición

En la actualidad hay un gran interés por los glicosaminoglicanos inmersos en la matriz de PRF (heparina, ácido hialurónico) ya que se ha demostrado que estos están incorporados a la malla de fibrina y tienen gran afinidad por péptidos pequeños circulantes como lo son las citoquinas plaquetarias, además de gran capacidad para facilitar la migración celular y los procesos de cicatrización <sup>51</sup>.

Al ser un concentrado plaquetario de segunda generación, en lo que refiere a las plaquetas, el PRF, al igual que su predecesor el PRP, utiliza la activación de estas para obtener la liberación de su contenido citoplasmático.

Las plaquetas contienen en el citoplasma muchos gránulos cuyos contenidos se secretan en el momento de la activación. Los gránulos alfa, además de los factores de crecimiento señalados en el ítem de PRP, contienen muchas proteínas tanto plaqueta específicas (como la beta-tromboglobulina), como no plaqueta específicas (fibronectina, trombospondina, fibrinógeno y otros factores de coagulación, promotores del crecimiento, inhibidores de fibrinólisis, inmunoglobulinas, etc.). Los gránulos densos contienen calcio, serotonina, etc. Además, la membrana plaquetaria es una doble capa de fosfolípidos en la que se insertan receptores para muchas moléculas (colágeno, trombina, etc.)<sup>51</sup>.

Dentro de las citoquinas liberadas por los gránulos alfa tras la activación plaquetaria que más descritas en la aplicación del PRF encontramos <sup>51</sup>:

TGF beta-1: Es la isoforma más producida. Aunque sus efectos en términos de proliferación son altamente variables, para la gran mayoría de los tipos de células, constituye el agente de fibrosis más potente entre todas las citoquinas, ya que induce de forma masiva la producción de moléculas de matriz como el colágeno I y fibronectina, ya sea por osteoblastos o fibroblastos. Puede ser considerado como un regulador de la inflamación a través de su capacidad para inducir la cicatrización fibrosa<sup>51</sup>.

PDGFs: Son reguladores esenciales para la migración, proliferación y supervivencia de los linajes mesenquimatosos. Según la distribución de sus receptores específicos, son capaces de inducir la estimulación tan fácilmente como la inhibición del desarrollo de estas células. Los PDGF juegan un papel crítico en los mecanismos de cicatrización fisiológica y la patogénesis de la aterosclerosis y muchas otras enfermedades fibroproliferativas (por ejemplo, neoplasia y fibrosis pulmonar y renal) <sup>51</sup>.

El eje IGF: A pesar de que los IGF se liberan durante la desgranulación plaquetaria, se encuentran inicialmente de forma masiva en la circulación sanguínea. Los factores de crecimiento similares a la insulina I y II son reguladores positivos de la proliferación y diferenciación para la mayoría de los tipos celulares, que desafortunadamente incluyen células tumorales. Aunque estas citoquinas median la multiplicación celular, constituyen en su mayor parte el eje principal de la regulación de la apoptosis <sup>51</sup>.

El PRF además posee Leucocitos <sup>47, 52</sup>, los cuales también son activados durante el desarrollo y la aplicación de este, provocando la liberación de interleuquinas que ayudarían a la defensa del hospedero y al control de la inflamación, lo cual argumenta a las observaciones clínicas que revelan que este material puede ser una matriz favorable para el desarrollo de una cicatrización óptima sin exceso de inflamación posquirúrgica.

Antes que todo debemos mencionar que la inflamación se define por todos los fenómenos de reacción iniciados en respuesta a una agresión específica. El proceso inflamatorio se desarrolla en 3 fases sucesivas: fase vascular, fase celular y fase de

cicatrización. Dentro del alto número de proteínas involucradas en la inflamación, las citoquinas pro inflamatorias que constituyen la llave de la inflamación son tres:

- Interleuquina-1 $\beta$ : Es producida por macrófagos activados, neutrófilos, células endoteliales, fibroblastos, queratinocitos y células de Langerhans<sup>(15)</sup>. La síntesis de IL-1 $\beta$  es mediada por TNF- $\alpha$ , Interferón  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , además de endotoxinas bacterianas. Su principal acción es la estimulación de linfocitos T helper<sup>52</sup>.
- Interleuquina 6: Es una citoquina inflamatoria asociada al circuito de la IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ . Constituye la mayor vía de amplificación para señales transmitidas a las células inmunes. Sus principales fuentes están en los monocitos, fibroblastos y células endoteliales. Macrófagos, linfocitos T y B, granulocitos, mastocitos, condrocitos y osteoblastos también la producen. Su secreción es estimulada por IL-1, endotoxinas bacterianas, TNF- $\alpha$  y PDGF. La IL-6 puede estimular o inhibir su propia síntesis<sup>52</sup>.
- Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ : Es una de las citoquinas que primero se liberan durante la respuesta inflamatoria frente a la agresión de endotoxinas bacterianas. El TNF- $\alpha$  es secretado por monocitos/macrófagos. El TNF- $\alpha$  activa los monocitos y estimula la remodelación por los fibroblastos. Además incrementa la fagocitosis, la citotoxicidad de los neutrófilos y modula la expresión de mediadores como IL-1 e IL-6<sup>52</sup>.

Las propiedades cicatrizales se pueden definir en base a dos aspectos: 1) Inhibir las señales inflamatorias y neutralizar su amplificación, como es el caso de IL-4. 2) Soportar y coordinar el desarrollo de estructuras cicatrizales iniciales, como los vasos sanguíneos, como el VEGF.

- Interleuquina 4 (IL-4): Es producida principalmente por linfocitos T activados (TH2, CD4+) que también secretan IL-6. También facilita la proliferación y diferenciación de células B activadas. Durante la inflamación su principal función es facilitar la cicatrización y moderar la inflamación<sup>52</sup>.
- Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF): Es el más poderoso promotor de crecimiento vascular conocido. Juega un rol directo en el control de la proliferación, migración, especialización o simplemente la supervivencia de células endoteliales. La simple presencia de esta citoquina puede comenzar la angiogénesis<sup>52</sup>.

### Concluyendo

Es viable afirmar que el PRF es un biomaterial que tiene un conjunto de citoquinas, cadenas glicánicas y glicoproteínas estructurales inmersas en una malla de fibrina lentamente polimerizada, por lo cual, el PRF no sólo sería una nueva generación de gel de plaquetas, sino que es un concentrado de curación completamente utilizable y que tiene un efecto potenciador sobre el proceso de cicatrización, y que además podría poseer una acción inmune capaz de estimular los mecanismos de defensa. También es conocida parcialmente su capacidad de regular la inflamación en sitios quirúrgicos en

los cuales se ha aplicado PRF, cuyo resultado es obtenido gracias a las citoquinas atrapadas en la malla de fibrina y a su liberación durante el remodelado de esta matriz inicial.

Está claro que las citoquinas juegan un rol importante en la mantención y recuperación de la homeostasis tisular, sin embargo, a pesar de que para el PRP y para el PRF las características y el rol de las plaquetas están bien documentadas, esto no ocurre para los aspectos inflamatorios.

Para entender los efectos biológicos de la matriz de fibrina, se deben destacar 4 aspectos de la cicatrización: angiogénesis, control inmune, reclutamiento de stem cells circulantes y protección de la herida por epitelización. Las 3 primeras son la llave de la cicatrización y de la maduración de los tejidos blandos. El PRF es capaz de facilitar simultáneamente el desarrollo de estos 3 procesos <sup>53</sup>.

### **Utilización de los Concentrados Plaquetarios Ricos en Factores de Crecimiento y Fibrina Enriquecidos con Injerto de Matriz Ósea**

#### **- Sticky Bone -**

Está claro que la pérdida extensa de hueso alveolar presenta un desafío complejo para la reconstrucción, y que a lo largo del tiempo, numerosas técnicas de aumento óseo se han desarrollado para crear suficiente volumen óseo para la colocación fiable de implantes en crestas alveolares edéntulas severamente reabsorbidas. Con el fin de acelerar la cicatrización del injerto de hueso sobre el defecto óseo, se han descrito varios protocolos y técnicas que utilizan los concentrados de plaquetas y fibrina.

Ya vimos que las plaquetas liberan varios factores de crecimiento que estimulan la cicatrización del tejido. Se han descrito varias técnicas para obtener concentrados plaquetarios en el campo quirúrgico para la prevención de la hemorragia y la aceleración de la regeneración tisular. Como ya se describió en líneas anteriores, existen dos generaciones de concentrados de plaquetas. El plasma rico en plaquetas (PRP) y el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) pertenecen a la primera generación, y se caracterizan por el hecho que requieren doble centrifugado y aditivos químicos tales como anticoagulantes y trombina o cloruro de calcio para inducir la polimerización de fibrina antes de aplicarla al sitio quirúrgico<sup>3, 37</sup>. La fibrina rica en plaquetas de Choukroun (PRF), y los concentrados de factores de crecimiento descritos por Sacco 2006 (CGF) son la segunda generación de los concentrados plaquetarios, y destacan por la utilización de la sangre venosa del paciente por sí sola, es decir sin agentes químicos, para desencadenar la activación plaquetaria y la polimerización de la fibrina<sup>47, 50, 56</sup>. La diferencia entre ellos radica en el protocolo de centrifugación, el PRF se basa en una centrifugación continua (3000 rpm por 10 minutos <sup>47, 50, 56</sup>, o 2700 rpm

por 12 minutos<sup>2</sup>), mientras que el CGF utiliza una centrifugación alterada (2,400 – 2,700 rpm por 12 minutos) para obtener una matriz de fibrina mucho más densa y rica en factores de crecimiento <sup>2</sup>.

Al utilizar PRP mezclado con hueso particulado, se debe añadir trombina bovina y cloruro de calcio para conseguir la polimerización de fibrina, pero aun así su efecto sobre la regeneración ósea sigue siendo controvertido <sup>2, 58</sup>.

Las membranas de PRF y el CGF a pesar de que contienen factores de crecimiento autólogos concentrados y una matriz de fibrina, tienen una utilización limitada para el aumento de crestas ya que la PRF no puede estabilizar partículas o hueso en polvo, a diferencia de los concentrados de primera generación <sup>2</sup>.

Desde 2010 se ha demostrado un nuevo concepto para fabricar matriz de injerto óseo enriquecido con factores de crecimiento (también conocido como "hueso pegajoso" o "sticky bone") utilizando el coágulo autólogo de fibrina y el CGF. El hueso pegajoso como principal ventaja proporciona estabilización del injerto óseo en el defecto y aceleración de la cicatrización del tejido, minimizando la pérdida ósea durante el período curativo. Ofrece ser una técnica fácil y predecible utilizando membrana de PRF enriquecida con una matriz de injerto óseo.

### Preparación del Sticky Bone

Lo primero que debemos tener claro es que el concentrado de factores de crecimiento (CGF) y el adhesivo de fibrina autóloga (AFG) para realizar el hueso pegajoso se preparan al mismo tiempo <sup>2</sup>.

Antes de realizar la cirugía de aumento de reborde y/o de elevación del piso sinusal, se toman 20-60 cc de sangre venosa del paciente por medio de una punción en el antebrazo del paciente <sup>2</sup>.

Posteriormente la sangre se divide en uno o dos tubos sin recubrimiento (tapa amarilla) para obtener el AFG, que hará el hueso pegajoso, y de dos a siete tubos de ensayo revestidos de vidrio (tapa roja) sin anticoagulantes para obtener la capa de CGF <sup>2</sup> (Fig. 15).

La sangre en los tubos de ensayo se centrifuga a 2400-2700 rpm utilizando una centrifuga específica (Medifuge, Silfradent srl, Sofia, Italia o cualquier otro dispositivo compatible) con un rotor girando a velocidad alternada y controlada durante 12



**Fig. 15.** Sangre venosa extraída del antebrazo del paciente, dividida en dos tipo de "vacutainers" sin usar anticoagulantes. El tubo coagulado (tapa amarilla) se usa para obtener el AFG, que será utilizado para hacer el "Stickt bone". El tubo de vidrio coagulado (tapa roja) se usa para obtener la capa de CGF.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.

minutos (Fig.16). Si no se posee, podemos alternar manualmente la velocidad de centrifugación por periodos de tiempo preestablecidos, según el equipo, debe quedar claro que es importante que se cumpla la alternación en la velocidad de centrifugación durante el proceso <sup>2</sup>.

El tiempo de centrifugación para obtener el AFG varía de 2 a 12 minutos. Para lograr conseguir mayores factores de crecimiento, el centrifugado se detiene después de 2 minutos y se sacan los tubos de tapa amarilla (para el AFG) de la centrífuga primero. Estos tubos sin recubrimiento mostrarán dos capas diferentes. La capa superior corresponde al gel autólogo de fibrina (AFG), y la capa inferior son los glóbulos rojos que serán desechados (Fig.17) <sup>2</sup>.



**Fig. 17.** Vemos como el tubo con revestimiento de sílice (tapa roja) exhibe tres estratos al concluir el centrifugado. En el nivel superior esta el plasma pobre en plaquetas, en el medio está el coágulo de fibrina formando un un largo y denso bloque de fibrina rica en factores de crecimiento. En la parte baja del tubo están las células rojas e la sangre. El tubo sin revestimiento (tapa amarilla) muestra dos estratos diferentes. El superior corresponde a AFG, y en la parte inferior encontraremos la acumulación de células rojas de la sangre que será desechada.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 16.** Centrífuga con rotor girando a velocidad alternada y controlada 2.400 a 2.700 rpm. durante 12 minutos.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.

La o las ranuras que han quedado desocupadas en la centrífuga se ocupan con tubos de ensayo llenos de agua para equilibrar el peso y así continuar con la centrifugación hasta el final de los 12 minutos y poder obtener el CGF.

Después de completada la centrifugación, el tubo revestido de sílice (tapa roja) muestra tres capas diferentes. La capa superior es el plasma pobre en plaquetas (PPP), y la capa media es el “buffy coat” de fibrina representada por un bloque de fibrina polimerizado muy grande y denso que contiene los factores de crecimiento concentrados (CGF). La capa inferior es la capa de glóbulos rojos (Fig.17) <sup>2</sup>.

El CGF se toma del tubo de ensayo y se coloca en la caja de almacenamiento de metal, similar o igual a la del PRF, y puede utilizarse sin compresión como una alternativa al sustituto óseo en la elevación del seno maxilar (Fig.18). Habitualmente el CGF Se comprime con la cubierta de metal de la caja para convertir este bloque de CGF en una membrana (Fig.19) <sup>2</sup>.



**Fig. 18.** CFG depositado en una caja metálica estéril (similar a la de PRF) antes de la compresión. De esta forma se puede usar en la elevación de seno maxilar como sustituto al injerto óseo.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 19.** CFG después de la compresión. La membrana obtenida se puede usar como alternativa a una membrana colágena de barrera, y/o como alternativa a un injerto conectivo para el recubrimiento radicular.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 20.** "Sticky bone" obtenido al mezclar el AFG con algún sustituto óseo particulado. Nótese su coloración amarilla.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.

El AFG de la capa superior del tubo con tapa amarilla se obtiene con jeringa y se mezcla con polvo de hueso particulado, lo que otorgará de 5 a 10 minutos para la polimerización con el fin de producir hueso pegajoso que es de color amarillo (Fig. 20) <sup>2</sup>.

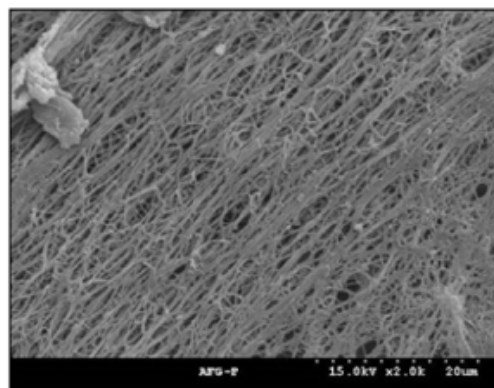
Posteriormente el exudado tomado del fondo de la caja de almacenamiento de metal generado después de la compresión de la capa de CGF se añade para la aceleración de la polimerización de AFG. Este exudado contiene factores de crecimiento y la trombina autóloga en la capa de glóbulos rojos, por lo que la auto polimerización se completará muy rápidamente <sup>2</sup>. El hueso pegajoso una vez mezclado con trombina autóloga muestra un color rojo (Fig. 21) <sup>2</sup>.

Este hueso pegajoso obtenido finalmente, tiene la particularidad de que no sufre la emigración celular como sí pasa en otras formas de injertos óseos. Esto es gracias a la fuerte interrelación de la red de fibrina, tanto en sí misma, como con el sustituto óseo, lo que permite que la pérdida ósea del injerto durante el período de cicatrización sea minimizada, incluso sin el uso de membranas con tachuelas óseas o mallas de titanio (Fig. 22) <sup>2</sup>.



**Fig. 21.** "Sticky bone" mezclado con el exudado obtenido posterior a la compresión del CGF, esto permite acelerar el proceso de auto-polimerización, completándolo en un minuto. Nótese su color rojo.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. *The J of Implant & Advanced Clin Dent* 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 22.** Imagen obtenida por SEM (scanning electron microscope) muestra la fuerte interrelación de la red de fibrina del "Sticky bone".

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. *The J of Implant & Advanced Clin Dent* 2015; 7 (10): 11-29.

### Aplicación Clínica

El autor señala que el "sticky bone" es útil para cualquier necesidad de injerto óseo, ya que proporciona estabilización del injerto sin necesitar tachuelas óseas, ni mallas de titanio, además menciona a través de un caso clínico que la membrana de CGF funcionaría y cumpliría una función similar a la membrana de colágeno de doble capa. Defiende también que hay una aceleración de la cicatrización del tejido, minimizando la pérdida ósea durante el proceso de cicatrización debido a que las células y partículas del sticky bone no migran durante la curación <sup>2</sup>.

Sohn et al. 2011 llevaron a cabo un estudio donde se realizó la elevación de seno maxilar por ventana lateral y solo usando CFG como relleno e implante inmediato. Después de 61 elevaciones de seno con un total de 113 implantes, se observó una nueva consolidación ósea en todos los senos maxilares aumentados a lo largo de los implantes. La tasa de éxito de los implantes fue del 98,2% después de un promedio de 10 meses de carga <sup>59</sup>.

Concluyeron que los bloques ricos de CGF actúan como una alternativa al injerto óseo y pueden ser un procedimiento predecible para el aumento del seno <sup>59</sup>.

El autor evidencia sus postulados a través de los siguientes casos clínicos:

#### 1) Membrana colágena v/s CGF.

Una paciente femenina de 39 años de edad se presentó con dientes perdidos 1.2, 1.1, 2.1 y 2.2. Los implantes (implante Biocer, OMT GmbH, Lübeck, Alemania) se colocaron

en el sitio de los números de dientes 1.2, 2.1, 2.3, y se observó deficiencia de hueso horizontal. Se mezcló el aloinjerto mineral (BioTis, Bone Bank Co, Seoul) con el exudado tomado de CGF comprimido y se injertó sobre un defecto óseo horizontal, luego se cubrió con una membrana de colágeno (Pericardium, Zimmer Dental, CA) en el lado derecho y con dos membranas CGF en el lado izquierdo (Fig. 23 y 24).



**Fig. 23.** Aloinjerto mineral (BioTis, Bone Bank Co, Seoul) saturado con el exudado tomado tras la compresión del CGF, injertar en el defecto óseo.

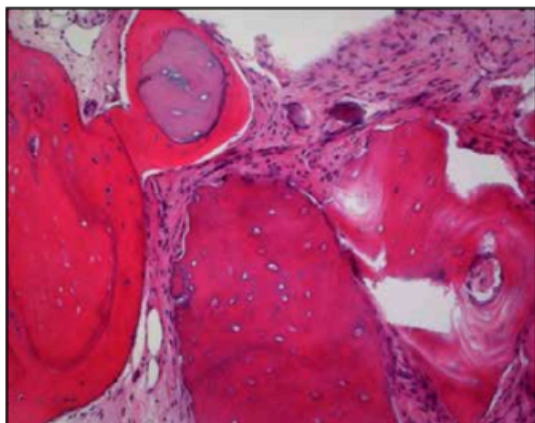
Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 24.** El lado derecho del injerto fue cubierto por una membrana de colágeno, y el lado izquierdo fue cubierto por una membrana autóloga de CGF.

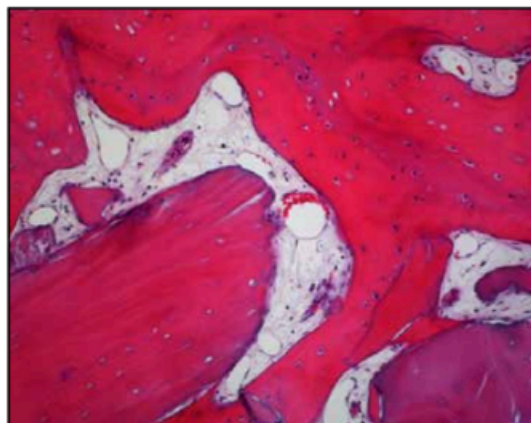
Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.

Después de un período de cicatrización de 6 meses, se observó un aumento de cresta favorable en ambos sitios y para comparar ambos sitios injertados se tomó una biopsia ósea con una fresa trefina de 2 mm de ancho en la pared vestibular de ambos sitios. Los especímenes se fijaron y luego se tiñeron con Hematoxilina-Eosina (H-E), y se examinaron con microscopía óptica para verificar el hueso recién formado. Ambas muestras revelan una nueva formación ósea favorable a lo largo del aloinjerto mineral sin signos de inflamación (Fig. 25 y 26). Los resultados clínicos se han mantenido estables por dos años de seguimiento (Fig. 27 y 28).



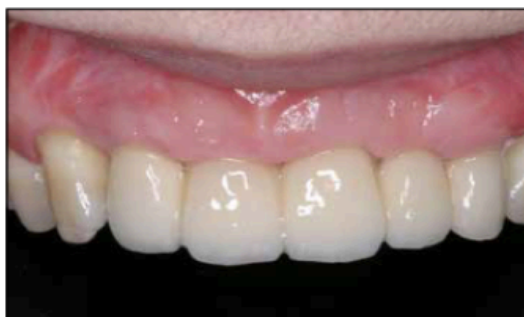
**Fig. 25.** Biopsia de la parte izquierda del aumento óseo. El sitio muestra la neoformación ósea alrededor del aloinjerto mineral. Hematoxilina-Eosina, X100.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



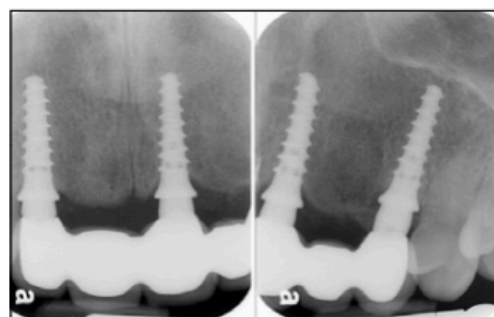
**Fig. 26.** Biopsia del lado derecho del injerto . Se muestra una favorable neoformación ósea alrededor el aloinjerto mineral, sin signos de inflamación. Hematoxilina-Eosina, X100.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 27.** Resultado estético final a los 2 años de seguimiento.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 28.** Radiografía periapical de los implantes con 2 años de función. Se revela una estabilidad en la cresta ósea.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.

## 2) Aumento 3D de la cresta usando hueso pegajoso sin malla de titanio v/s injerto particulado con malla de titanio.

Un paciente masculino de 45 años con una queja de dificultad masticatoria. El examen radiográfico y clínico reveló una reabsorción severa de la cresta mandibular derecha de forma vertical y horizontal y una deficiencia severa horizontal de la cresta izquierda mandibular (Fig. 29).

En el área posterior posterior derecha se colocaron tres implantes (Dentis implant Co, Daegu, Corea) en los sitios de los dientes 4.5, 4.6 y 4.7 con buena estabilidad pero con



**Fig. 29.** Radiografía panorámica muestra la severa deficiencia ósea vertical en la parte posterior derecha de la mandíbula.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.

injerto por sí solo estaría manteniendo su volumen (Fig. 32).

exposición de la superficie del implante, la cual claramente se mostró en el sitio de 4.6 y 4.7 (Fig.30).

El hueso pegajoso se preparó antes de la cirugía con hueso bovino (Biocera, Oscotec Co, Chunan, Corea) y aloinjerto mineral (Puros, Zimmer Dental, CA). Posterior a la implantación se injertó hueso pegajoso para cubrir las superficies expuestas y lograr un aumento en 3D del reborde óseo atrófico (Fig. 31), y se cubrió con membrana de colágeno reabsorbible (Pericardium, Zimmer Dental, CA) sin ningún otro medio para estabilizarla ni para mantener el volumen (como malla de titanio), es decir, el



**Fig. 30.** Nótese la severa exposición de la superficie del implante después de ser instalado en un sitio con defecto óseo vertical.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 31.** "Sticky bone" injertado sobre la superficie expuesta del implante y sobre el defecto óseo, para lograr un aumento 3D del reborde.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 32.** Membrana colágena cubriendo el injerto óseo sin otro procedimiento de estabilización.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.

La cresta edéntula izquierda reveló una deficiencia horizontal severa. Se colocaron tres implantes en los sitios correspondientes a los números de diente 3.7, 3.6 y 3.5 con buena estabilidad pero igual se mostró exposición severa de la superficie de todos los implantes. Se colocó un injerto óseo particulado sobre el defecto y luego, se cubrió con una malla de titanio (Neo implante Co, Seoul, K) para estabilizar y mantener el volumen del sustituto de hueso particulado. Posteriormente con tres membranas de CGF se cubrió el sitio intervenido, quedando el injerto óseo y la malla recubiertos (Figs. 33-34-35). A los 4 meses se observó un aumento 3D favorable de las crestas, incluso en el área derecha donde no se utilizó malla de titanio. Esto se logró gracias a que el hueso pegajoso no migró durante el período de cicatrización, ni permitió el colapso de los tejidos. El paciente regresó a su dentista para la restauración protésica (Fig.36).



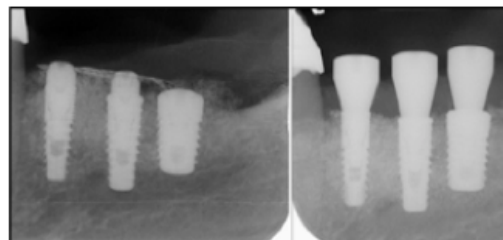
**Fig. 33.** Se aprecia la severa exposición de la superficie del implante en reborde edéntulo posterior izquierdo de la mandíbula.  
Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 34.** Injerto óseo particulado colocado directamente en el defecto óseo sin haber preparado el "sticky bone". Se usó una malla de titanio (Neo Implant Co, Seoul K) para estabilizar y mantener el volumen del injerto.  
Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 35.** Tres membranas de CGF cubriendo al injerto óseo particulado y a la malla de titanio para acelerar la reparación de los tejidos.  
Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 36.** Radiografía periapical izquierda, es postoperatoria de el sitio tratado con "sticky bone". La derecha es del mismo sitio una vez hecha la conexión de los implantes.  
Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.

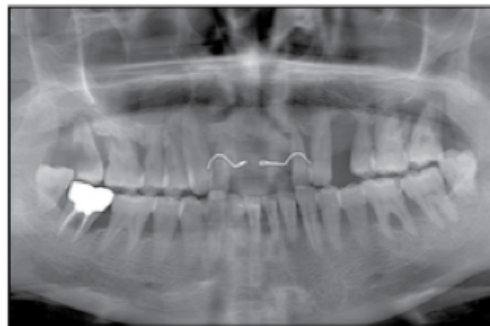
- 3) Aumento de cresta horizontal mínimamente invasivo utilizando injerto de hueso pegajoso por medio de técnica en túnel.

Una paciente de 49 años con quejas por deficiencia masticatoria y problema estético. Periodontitis crónica generalizada, aparentemente en control, y mostró la ausencia de los dos incisivos centrales superiores (Figs. 37, 38).



**Fig. 37.** Vista intraoral preoperatoria, se aprecia la pérdida de los incisivos centrales superiores y periodontitis crónica afectando al resto de los dientes.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 38.** Radiografía panorámica preoperatoria, revela periodontitis crónica con una severa reabsorción ósea generalizada.

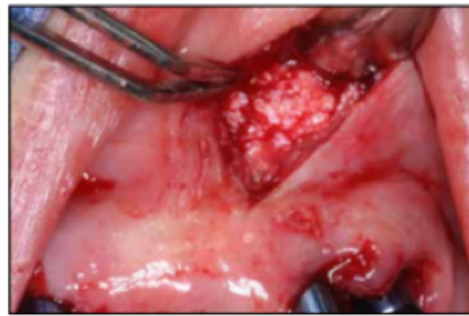
Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.

Los incisivos laterales superiores y el canino superior izquierdo fueron extraídos. Se colocaron inmediatamente tres implantes (MIS Implant, Israel). A través de una incisión de liberación vertical que se realizó en la mucosa vestibular adyacente al sitio del implante (distal de 1.2) se apreció el defecto de la fenestración vestibular en todos los sitios implantados. Se injertó hueso pegajoso realizado con sustituto bovino (Biocera, Oscotec Co, Chunan, Corea) y aloinjerto mineral (aloinjerto Puros, Zimmer Dental, CA) sobre la superficie expuesta de los implantes a través de la incisión vertical. No se utilizó membrana de colágeno ni malla de titanio para estabilizar el injerto óseo (Figuras 39, 40).



**Fig. 39.** Con una incisión por la encía vestibular, se aprecia la fenestración ósea bucal en relación a los implantes en posición de 2.2 y 2.3.

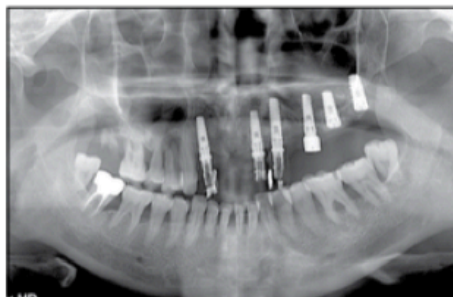
Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 40.** Sticky Bone injertado mediante técnica de túnel. No se utilizó ninguna membrana como barrera.

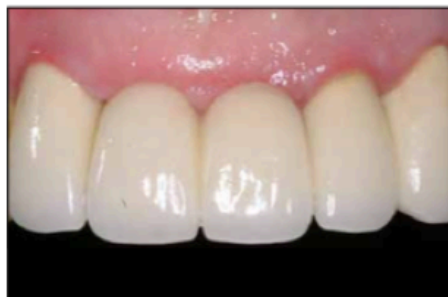
Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.

La restauración temporal en los implantes anteriores fue entregada al día siguiente. La restauración cerámica final se cementó en todos los sitios tratados después de 6 meses de cicatrización (Figs. 41, 42). La imagen en sección transversal de CBCT muestra un aumento óseo estable sobre la superficie expuesta del implante después de 1 año de carga (Fig. 43).



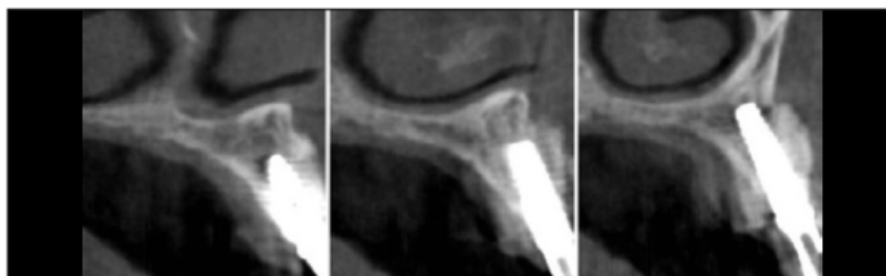
**Fig. 41** Radiografía panorámica postoperatoria.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 42** Restauración cerámica final cementada después de 6 meses.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.



**Fig. 43.** Imágenes de CBCT un año post carga del implante revela estabilidad del injerto óseo sobre la superficie que estaba expuesta del implante por vestibular.

Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. The J of Implant & Advanced Clin Dent 2015; 7 (10): 11-29.

## Ventajas

Los autores describen que el “sticky bone” tiene numerosas ventajas <sup>2</sup>:

- 1) Es moldeable, tiene buena adaptación sobre varias formas de defectos óseos.
- 2) Prevención del micro y macro movimiento del hueso injertado. Por lo tanto, el volumen de aumento se mantiene estable durante el período de cicatrización, minimizando la necesidad de hueso en bloque y de malla de titanio.
- 3) La red de fibrina atrapa a las plaquetas y a los leucocitos para liberar los factores de crecimiento, de modo que la regeneración ósea y la de los tejidos blandos se aceleran.

- 4) No se necesitan aditivos bioquímicos para hacer el hueso pegajoso a diferencia de PRP o PRGF.
- 5) La interconexión de fibrina minimiza el crecimiento de tejidos blandos en el injerto óseo pegajoso.

### Concluyendo

Es bien sabido que las plaquetas liberan grandes cantidades de factores de crecimiento tales que estimulan la proliferación celular, el remodelado de la matriz y la angiogénesis. Estos factores son liberados lentamente del gel de fibrina. En virtud de este conocimiento, se han utilizado varias técnicas para recolectar el agregado plaquetario con el fin de acelerar la cicatrización del tejido dental y médico.

El PRF de Choukron y el CGF de Sacco han desarrollado recientemente la recolección de la agregación plaquetaria natural. Estos dos métodos recogen el gel de fibrina rico en leucocitos y plaquetas utilizando el proceso de coagulación fisiológica. En contraste con sus predecesores PRP y PRGF, el PRF y los CGF son fáciles de fabricar ya que no requieren anexos como trombina bovina y cloruro de calcio para lograr la obtención del gel de fibrina. Es por esta razón que están libres del riesgo de contaminación cruzada.

A diferencia del PRF que usa centrifugación constante, el CGF utiliza una velocidad de centrifugación alterada de 2.400 - 2.700 rpm lo que permite aislar una matriz de fibrina enriquecida mucho más grande, más densa y más rica en factores de crecimiento.

En la realización de esta técnica se obtiene primero el adhesivo de fibrina autóloga (AFG) tras la interrupción del proceso de centrifugado. El AFG al mezclarlo con el sustituto óseo, permite formar el Sticky Bone. Al finalizar obtenemos el CFG, que al parecer, tras su compresión puede ser utilizado como alternativa a la membrana de colágeno reabsorbible, además, el exudado que genera dicha compresión, aporta factores de crecimiento y trombina, y al añadir este líquido al sticky bone inicial le otorga mayores beneficios y permite que la polimerización se complete muy rápidamente.

Mediante casos clínicos el autor defiende y expone que el Sticky bone proporciona estabilización por sí mismo del injerto óseo sin la necesidad de usar mallas de titanio, e incluso menciona que podría carecer de membrana de colágeno y utilizar membranas de CFG comprimido para aislar al injerto de los tejidos blandos. También dice que es capaz de minimizar la pérdida ósea durante el período curativo.

La membrana del CGF y el hueso pegajoso son fáciles de fabricar y parecen ser un material muy eficaz para la reconstrucción del reborde alveolar edéntulo atrófico, basado en el concepto de mínimamente invasivo y la utilización de aditivos quirúrgicos autólogos. Sin embargo, es necesario realizar más estudios clínicos.

## Conclusión

La obtención de una estética agradable en la rehabilitación sobre implantes depende de distintos parámetros clínicos, pero está principalmente relacionada con la arquitectura de la mucosa perimplantaria y su naturalidad en comparación con el diente natural contra-lateral <sup>31</sup>. La mucosa alrededor del implante necesita ser soportada por un volumen óseo tridimensional (3D) adecuado de la cresta alveolar, lo que incluye una pared ósea vestibular intacta, con espesor y altura suficientes. La correcta colocación del implante dirigida por la restauración es elemental para mantener un resultado en el tiempo<sup>21, 42, 47</sup>. En virtud de esto, debemos tener claro y considerar que la deficiencia de la anatomía del hueso facial tiene un impacto negativo en la estética y es un factor crítico para las complicaciones y fracasos estéticos del implante <sup>28</sup>. Está claro que la integridad de las dimensiones de los tejidos blandos y duros se ve comprometida por cambios fisiológicos y estructurales tras la pérdida de los dientes <sup>11</sup>. La investigación experimental y clínica ha buscado el conocimiento de los eventos biológicos relacionados con las alteraciones dimensionales después de la extracción de los dientes, así como la forma en que pueden minimizarse para mantener la arquitectura del tejido blando y óseo natural de la dentición en el tiempo <sup>20</sup>.

El hueso alveolar depende de la presencia de dientes para su preservación. En consecuencia, la cresta ósea alveolar se reduce progresivamente después de la extracción de los dientes. El mantenimiento del hueso alveolar también se ve comprometido tras los traumatismos y los episodios inflamatorios asociados con la enfermedad periodontal. Prevenir o minimizar la pérdida de hueso alveolar es un objetivo clínico importante en la odontología, y la restauración de la masa ósea alveolar inicial después de que se han producido pérdidas es difícil de alcanzar. La interdependencia de los dientes y del hueso alveolar hace más difícil la restauración del tejido duro una vez perdido el diente. Por otro lado, la regeneración del hueso perdido a través de la enfermedad periodontal requiere la regeneración simultánea y coordinada de los tejidos periodontales asociados en un entorno que está sujeto a una actividad inflamatoria continua. Aunque la formación de hueso alveolar se consigue más fácilmente dentro de un entorno estéril, tal como el utilizado para la colocación de implantes de dos etapas en la prótesis, la integración del hueso recién formado a la superficie del implante introduce una dificultad adicional que se relaciona con las características físico-químicas de la superficie del implante <sup>62</sup>.

Está claro que el reborde alveolar atrófico es un sitio desafiante para colocar el implante, en virtud de esta realidad, distintas técnicas se han descrito a lo largo de los años para poder sobrellevar la anatomía desfavorable. Una de las más comunes y bien aceptada es la regeneración ósea guiada (GBR), la cual mediante el injerto óseo y las membranas de barrera, es una técnica bien establecida para el aumento de las crestas alveolares que han perdido su volumen. Para una GBR exitosa es crucial asegurar la estabilidad del injerto óseo y el mantenimiento del espacio, así como también la angiogénesis primaria y un cierre libre de tensión por la sutura son esenciales.

El mantenimiento del volumen cuando se trabaja con injerto óseo particulado debe proporcionarse durante todo el período de cicatrización. Sin embargo, el sustituto de hueso migra fácilmente cuando se coloca en un gran defecto óseo horizontal/ vertical. Para reconstruir un defecto más grande o para el aumento de la cresta en forma tridimensional, se requiere la tachuela de hueso para fijar la membrana de colágeno o la malla de titanio para así contener el injerto óseo particulado durante toda la curación. Se debe tener en cuenta que estos procedimientos requieren más tiempos quirúrgicos, además, la exposición temprana de la malla de titanio causa pérdida de hueso e infección, lo que provoca la falla en el aumento óseo. Para el mantenimiento del espacio sólido en la cresta alveolar severamente atrófica, el procedimiento de injerto óseo en bloque es ampliamente aceptado, pero a pesar de eso, varias desventajas han sido descritas, como la exposición temprana del injerto óseo, la disfunción neurosensorial, el malestar postoperatorio aumentado y el costo quirúrgico; también debemos considerar el tiempo quirúrgico retrasado inherente a la cirugía adicional del sitio del donante.

En cuanto al mantenimiento del espacio sólido en la regeneración de la cresta alveolar severamente atrófica, el procedimiento de injerto óseo en bloque es ampliamente aceptado y continúa siendo el “gold standard” <sup>2, 4, 60, 61</sup>. Aun así, presenta varias desventajas como la exposición temprana del injerto óseo por falta de tejido blando para cubrirlo sin tensión, la disfunción neurosensorial, el malestar postoperatorio y el costo quirúrgico aumentado, el tiempo quirúrgico retrasado y la cirugía adicional del sitio del donante <sup>2, 61</sup>. Dependiendo de la estructura y volumen necesarios será la cantidad de hueso que debemos obtener para injertar.

Es importante y muy útil considerar que las respuestas curativas en una herida son reguladas por moléculas de señalización que son los factores de crecimiento y las citocinas, tales como factor de crecimiento derivado de plaquetas, factores de crecimiento similares a insulina, factor de crecimiento transformante beta y factores de crecimiento fibroblástico. Inician la migración celular, la diferenciación y la proliferación a medida que interactúan entre sí en secuencias temporales y espaciales altamente ordenadas <sup>10</sup>.

Estos factores de crecimiento actúan como señales mitogénicas y angiogénicas en la fase temprana de la cicatrización ósea, sin embargo, pocos estudios han examinado los papeles de los factores de crecimiento y citoquinas durante la cicatrización alveolar. Fisher et al. evaluaron la expresión de factores de crecimiento durante los eventos de cicatrización del alvéolo en un modelo de conejo. Los autores observaron que: (i) el factor de crecimiento de fibroblastos-2 se presentó en niveles más altos en los primeros tiempos, antes de regresar a niveles más bajos; (ii) los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular se mantuvieron constantes durante la cicatrización; (iii) los niveles de factor de crecimiento derivado de plaquetas-A aumentaron durante los primeros días de cicatrización de sockets; (iv) el factor de crecimiento transformante beta1 presentó una pequeña elevación en los primeros tiempos; y (v) se observó una mayor expresión de la proteína 2 morfogenética ósea cuando los precursores de osteoblastos se

acumularon y comenzaron a proliferar. Trombelli et al. estudiaron el modelado y la remodelación de los casquillos de extracción humana y evaluaron la expresión de la proteína morfogenética ósea 7 durante la cicatrización de la cavidad. Los resultados demostraron que la proteína morfogenética ósea 7 aumentó durante las fases de cicatrización temprana e intermedia, y se produjo un período de mayor modelado óseo y actividad de remodelado, lo que condujo a la deposición de hueso tejido de matriz provisional. En resumen, los factores de crecimiento presentan múltiples actividades, generalmente con acciones superpuestas, y una caracterización simplista de sus efectos no es posible, ni siquiera apropiada <sup>10</sup>.

Estudios analizaron el comportamiento fisiológico de injertos con cantidades adicionales de estos factores de crecimiento obtenidos mediante la adición de plasma rico en plaquetas, y evidenciaron que los sustitutos con PRP mostraban una velocidad de maduración radiográfica de 1,62 a 2,16 veces mayor a la de los injertos sin plasma rico en plaquetas <sup>38</sup>.

Sin embargo, la realidad no es totalmente positiva para el uso del PRP, a pesar de que numerosos autores apoyan y fundamentan los beneficios clínicos de su aplicación como aditivo quirúrgico del PRP, encontramos otra corriente de investigadores que son detractores de este bioelemento autólogo <sup>48</sup>.

La fibrina rica en plaquetas es la segunda generación de concentrados plaquetarios, y se caracteriza por una centrifugación constante y la no utilización de agentes coagulantes durante el proceso de obtención. Su composición indica que este biomaterial consiste en un conjunto íntimo de citoquinas, cadenas glicánicas y glicoproteínas estructurales enmarañadas dentro de una red de fibrina lentamente polimerizada. Estos componentes bioquímicos tienen efectos sinérgicos bien conocidos en los procesos de curación, como ejemplo, la fibronectina, como guía de proliferación y migración celular, potencia los efectos estimulantes del PDGF. Estos datos preliminares implican por lo tanto que el PRF no sólo sería una nueva generación de gel de plaquetas, sino un concentrado de curación completamente utilizable <sup>51</sup>.

El PRF puede ser considerado como un biomaterial curativo. Cuenta con todos los parámetros necesarios que permiten una curación óptima. Estos consisten en una matriz de fibrina polimerizada en una estructura tetramolecular, la incorporación de plaquetas, leucocitos y citoquinas, y la presencia de células madre circulantes <sup>53</sup>.

A pesar de que las citoquinas atrapadas en PRF son liberadas gradualmente y capaces de acelerar el fenómeno celular, la estructura de la red de fibrina es el elemento clave de todos los procesos mejorados de curación con PRF <sup>53</sup>.

En general el uso de concentrados plaquetarios puede ser beneficioso para reducir el dolor postoperatorio y la inflamación, mejorando así la calidad de vida en el período inicial después de la extracción <sup>64</sup>.

No se pudo demostrar una aceleración sistemática de la cicatrización ósea en el sitio de postextracción, lo que sugiere que el concentrado de plaquetas probablemente ejerza un efecto insignificante sobre la regeneración ósea <sup>64</sup>.

Se ha visto que al aplicar concentrados plaquetarios junto con materiales de relleno óseo se obtiene una viscosidad suficiente en pocos minutos para manejar lo que sería el injerto. Desde un punto de vista fisiológico, es ventajoso inducir la coagulación después de que el material de aumento se mezcla con un concentrado de plaquetas. La matriz de fibrina, que es esencial para la osteoconducción, penetra por completo en el material de sustituto óseo <sup>44</sup>.

El “sticky bone” a diferencia del PRF, utiliza una velocidad de centrifugación alterada de 2.400-2.700 rpm. En una primera centrifugación se obtiene el AFG que permite la formación del hueso pegajoso, y luego continúa con la centrifugación para aislar un CFG mucho más grande, más denso y más rico en factores de crecimiento <sup>2</sup>.

El hueso pegajoso como principal ventaja proporciona estabilización del injerto óseo en el defecto sin la necesidad de usar mallas de titanio, e incluso se podría carecer de membranas de colágeno y utilizar membranas de CFG comprimido para aislar al injerto de los tejidos blandos. Además se menciona una aceleración de la cicatrización del tejido, minimizando la pérdida ósea durante el período curativo. Por otro lado, gracias a la fuerte interrelación de la red de fibrina, tanto en sí misma, como con el sustituto óseo, el hueso pegajoso obtenido finalmente, tiene la particularidad de que no sufre la emigración celular como sí pasa en otras formas de injertos óseos <sup>2</sup>.

La membrana del CGF y el hueso pegajoso son fáciles de fabricar y ofrecen ser un material muy eficaz para la reconstrucción del defecto óseo alveolar edéntulo, basado en el concepto de mínimamente invasivo en la elevación de la cresta, sin embargo, faltan estudios que avalen sus resultados clínicos y su éxito a largo plazo<sup>2</sup>.

### **Sugerencias**

Se deben hacer estudios aleatorios adicionales que investiguen el efecto adyuvante de los concentrados de plaquetas en combinación con procedimientos de preservación del alvéolo para obtener más información sobre la interacción entre los factores de crecimiento plaquetarios y otras técnicas regenerativas.

Además, si bien la técnica descrita como hueso pegajoso tiene una plausibilidad biológica, sigue careciendo de evidencia, por ende, la realización de estudios clínicos de cohorte prospectivos ayudaría a evidenciar los resultados ofrecidos por los autores de la técnica “sticky bone”.

## Resumen

El reborde alveolar atrófico es un sitio desafiante para colocar implantes<sup>1,2,3</sup>. Dentro de la variedad de técnicas para rehabilitar crestas alveolares reabsorbidas encontramos injertos en bloque, división de crestas (splitting), distracción osteogénica y regeneración ósea guiada (GBR)<sup>4, 33</sup>. La GBR usando injertos óseos y membranas de barrera, es una técnica bien establecida para recuperar crestas alveolares atróficas<sup>2</sup>.

Desde 2010 se ha demostrado un nuevo concepto para fabricar una matriz de injerto óseo enriquecido con factores de crecimiento denominado “sticky bone”. Este está caracterizado por la utilización de dos tipos de tubos sin anticoagulantes, uno de tapa amarilla sin revestimiento y otro de tapa roja con revestimiento de vidrio, a una centrifugación con velocidad alterada de 2.400-2.700 rpm. Aproximadamente a los 2 minutos del tubo amarillo se obtiene el AFG que permite la formación del hueso pegajoso, y luego continúa con la centrifugación hasta los 12 minutos para aislar desde el tubo rojo un CFG más denso y más rico en factores de crecimiento<sup>2</sup>.

El hueso pegajoso proporciona estabilización del injerto óseo en el defecto sin necesidad de usar mallas de titanio, incluso se podría utilizar las membranas de CFG comprimido para aislar al injerto de los tejidos blandos. Además, gracias a la fuerte interrelación de la red de fibrina, tanto en sí misma, como con el sustituto óseo, el hueso pegajoso tiene la particularidad de que no sufre la emigración celular como sí pasa en otras formas de injertos óseos<sup>2</sup>. Sin embargo, faltan estudios que avalen sus resultados clínicos.

## Referencias Bibliográficas

1. Buser D, Sennerby L. & De Bruyn H. Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontol 2000* 2017; 73: 7–21.
2. Sohn D, Huang B, Kim J, DDS, Park E, Park C. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry. *The J of Implant & Advanced Clin Dent* 2015; 7 (10): 11-29.
3. Beca T, Hernández G, Morante S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas. Una revisión bibliográfica. *Av Periodon Implantol.* 2007; 19, (1): 39-52.
4. Alper B, Bedeloglu E, Emre T, Mijiritsky E. Comparison of Bone Resorption Rates after Intraoral Block Bone and Guided Bone Regeneration Augmentation for the Reconstruction of Horizontally Deficient Maxillary Alveolar Ridges. *Hindawi Pub Corp BioMed Res Internat.* 2016: 1-10.
5. García V, Bascones A. Plasma Rico en Plaquetas y su utilización en implantología dental. *Av Períodon Implanto* 2004; 16, (2): 81-92.
6. Busner D, Martin W. Optimizing Esthetics for Implant Restorations in the Anterior Maxilla: Anatomic and Surgical Considerations. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004; 19: 43–61.
7. Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007; 22 (Suppl): 49-70.
8. Jensen OT, Shulman LB, Block MS, Iacono VJ. Report of the sinus consensus conference of 1996. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998; 13 (Suppl): 11-45.
9. Summers RB. A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compend Contin Educ Dent* 1994; 15: 152-158.
10. Araujo MG, Costa JC, Furtado A, Lindhe J. Ridge alterations following grafting of fresh extraction sockets in man. A randomized clinical trial. *Clin. Oral Impl.* 2014: 1-6
11. Araujo MG, Silva C, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontology 2000* 2015; 68: 122–134.
12. Buser D, Chappuis V, Belser UC, Chen S. Implant placement post extraction in esthetic single tooth sites: when immediate, when early, when late? *Periodontology 2000* 2017; 73: 84-102.

13. Januário AL, Duarte WR, Barriviera M, Mesti JC, Araújo MG, Lindhe J. Dimension of the facial bone wall in the anterior maxilla: a cone-beam computed tomography study. *Clin. Oral Impl.* 2011; 22: 168-171.
14. Jung RE, Philipp A, Annen BM, Signorelli L, Thoma DS, Hammerle CHF, Attin T, Schmidlin P. Radiographic evaluation of different techniques for ridge preservation after tooth extraction: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2013; 40: 90-98.
15. Lindhe J, Cecchinato D, Donati M, Tomasi C, Liljenberg B. Ridge preservation with the use of deproteinized bovine bone mineral. *Clin. Oral Impl.* 2013: 1-5
16. Nappe CE, Baltodano CE. Guided osseous regeneration for the vertical augmentation of the alveolar ridge. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* 2013; 6(1): 38-41.
17. Gómez V, Benedetti G, Castellar C, Fang L, Díaz A. Guided bone regeneration: new advances in the treatment of bone defects. *Revista Cubana de Estomatología* 2014; 51(2): 187-194.
18. Vignoletti F, Sanz M. Immediate implants at fresh extraction sockets: from myth to reality. *Periodontology 2000* 2014; 66: 132-152.
19. Hassell TM. "Tissues and cells of the periodontium" *Periodontology 2000* 1993; 3: 9-38.
20. Chappuis V, Araujo MG, Buser D. Clinical relevance of dimensional bone and soft tissue alterations post-extraction in esthetic sites. *Periodontology 2000* 2017; 73: 73-83.
21. Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B, Lindhe J. Modeling and remodeling of human extraction sockets. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 630-639.
22. Lindhe J, Cecchinato D, Bressan EA, Toia M, Araújo M, Liljenberg B. The alveolar process of the edentulous maxilla in periodontitis and non-periodontitis subjects. *Clin. Oral Impl. Res.* 2012; 23: 5-11.
23. Cardaropoli G, Araujo M, Lindhe J: Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 809-818.
24. Schenk RK, Buser D, Hardwick WR, Dahlin C. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1994; 9 (1):13-29.
25. Buser D, Dula K, Belser U, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. Surgical procedure in the maxilla. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1993; 13(1): 29-45.

26. Urban IA, Jovanovic SA, Lozada JL. Vertical ridge augmentation using guided bone regeneration (GBR) in three clinical scenarios prior to implant placement: a retrospective study of 35 patients 12 to 72 months after loading. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009 May-Jun; 24(3): 502-10.
27. Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement?. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007; 22 Suppl: 49-70.
28. Chu C, Deng J, Sun X, Qu Y, Man Y. Collagen membrane and immune response in guided bone regeneration: Recent progress and perspectives. *Tissue Eng Part B Rev*. 2017 Apr 3. doi: 10.1089/ten.TEB.2016.0463. [Epub ahead of print]
29. Lundgren S, Criccio G, Hallmann M, Jungner M, Rasmusson L, Sennerby L. Sinus floor elevation procedures to enable implant placement and integration - Techniques, biological aspects and clinical outcomes. *Periodontol 2000* 2017; 73: 103-120.
30. Thor A, Wannfors K, Sennerby L, Rasmusson L. Reconstruction of the severely resorbed maxilla with autogenous bone, platelet-rich plasma, and implants: 1-year results of a controlled prospective 5-year study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005; 7: 209–220.
31. Bashutski JD, Wang HL. Periodontal and endodontic regeneration. *J Endod*. 2009 Mar; 35(3): 321-8.
32. Benic GI, Thoma DS, Jung RE, Sanz IM, Unger S, Cantalapiedra A, Hammerle CH. Guided bone regeneration with particulate vs. block xenogenic bone substitutes: a pilot cone beam computed tomographic investigation. *Clin. Oral Impl. Res*. 2017, 1-9.
33. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. "Bone augmentation procedures in implant dentistry. *Internat J of Oral Maxillofac Implants*. 2009; 24: 237-259.
34. Behring J, Junker R, Walboomers XF, Chessnut B, Jansen JA. Toward guided tissue and bone regeneration: morphology, attachment, proliferation, and migration of cells cultured on collagen barrier membranes. A systematic review. *Odontology*. 2008; 96(1):1-11.
35. Gluckman H, Du Toit J, Salama M. The Palatal Bone Block Graft for Onlay Grafting Combined with Maxillary Implant Placement: A Case Series. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2016; 36(4): 517-23.
36. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998; 85(6): 638-46.

37. Rodríguez JO, Palomar MA, García-Denche JE. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Rev esp cir oral maxilofac.* 2012; 34(1): 8-17.
38. Oprea WE, Karp JM, Hosseini MM, Davies JE. Effect of platelet releasate on bone cell migration and recruitment in vitro. *J Craniofac Surg* 2003; 14: 292-300.
39. Jensen SS, Broggin N, Weibrich G, Hjorting-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone regeneration in standardized bone defects with autografts or bone substitutes in combination with platelet concentrate: a histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005; 20: 703-712.
40. Marenzi GA, Riccitiello FR, Tia MA, Di Lauro AL, Sammartin GI. Influence of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) in the Healing of Simple Postextraction Sockets: A Split-Mouth Study *Hindawi Pub Corp BioMed Res Internat.* 2015: 1-6.
41. Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM. Platelet-rich plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF): surgical adjuvants, preparations for in situ regenerative medicine and tools for tissue engineering. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Jun; 13(7): 1121-30.
42. Dohan D, Doglioli P, De Peppo GM, Del Corso M, Charrier JB. Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way. *Arch Oral Biol.* 2010; 55(3): 185-94.
43. Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg.* 2002; 18: 27–33.
44. Dugrillon A, Eichler H, Kern S, Klüter H. Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2002; 31: 615-619.
45. Rashid A, ElSharaby FA, Nassef EM, Mehanni S, Mostafa YA. Effect of platelet-rich plasma on orthodontic tooth movement in dogs. *Orthod Craniofac Res.* 2017; 20(2): 102-110.
46. Chang YC, Zhao JH. Effects of platelet-rich fibrin on human periodontal ligament fibroblasts and application for periodontal infrabony defects. *Australian Dental Journal* 2011; 56: 365-371.
47. Dohan D, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-Dimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane. *J .Periodontol* 2010; 81: 546-555.
48. Arpornmaeklong P, Kochel M, Depprich R, Kübler N, Würzler K. Influence of platelet-rich plasma (PRP) on osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells. An in vitro study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2004; 33: 60-70.

49. Benic GI, Jung RE, Siegenthaler DW, Hämmerle CHF. Clinical and radiographic comparison of implants in regenerated or native bone: 5-year results. *Clin. Oral Impl. Res.* 2009; 20: 507-513.
50. Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan S, Dohan A, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 37-44.
51. Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan S, Dohan A, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 45 - 50.
52. Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan S, Dohan A, Mouhyi J, Gogly B; Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 51-55.
53. Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan S, Dohan A, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 56-60
54. Marenzi G, Riccitiello F, Tia M, di Lauro A, Sammartino G. Influence of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) in the Healing of Simple Postextraction Sockets: A Split-Mouth Study. *BioMed Res Int.* 2015: 1- 6.
55. Muñoz F, Jiménez C, Espinoza D, Vervelle A, Beugnet J, Haidar Z. Use of leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) in periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO): Clinical effects on edema and pain. *J Clin Exp Dent.* 2016; 8(2): 119 - 124.
56. Dohan D, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009; 27(3): 158 - 67.
57. Del Corso M, Toffler M, Dohan D. Use of an Autologous Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) Membrane in Post-Avulsion Sites: An Overview of Choukroun's PRF. *J Implant Advanced Clin Dent.* 2010; 1(9): 27 - 35.
58. Plachokova AS, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NH. Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2008; 19(6): 539-545.
59. Sohn DS, Heo JU, Kwak DH, Kim DE, Kim JM, Moon JW. Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone. *Implant Dent.* 2011; 20(5): 389-95.

60. Aloy-Prósper A, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago MA, Peñarrocha-Diago M. The outcome of intraoral onlay block bone grafts on alveolar ridge augmentations: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015; 20(2): 251-258.
61. Nkenke E, Neukam FW. Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. *Eur J Oral Implantol*. 2014; 7(2): 203-217.
62. Sodek J, McKee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontol 2000*. 2000; 24: 99-126.
63. Saffar JL, Lasfargues JJ, Cherruau M. Alveolar bone and the alveolar bone process: the socket that is never stable. *Periodontol 2000* 1997; 13: 76-90.
64. Del Fabbro M, Bortolin M, Taschieri S: Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing? A systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2011; 40: 891–900.