



Plasma rico en plaquetas y su aplicabilidad en periodoncia. Una revisión

Marisol Benito^{1}, Mariluz Benito², Giancarlo Piletti³, Maczy González⁴*

¹Periodoncista. Profesora de la Cátedra de Periodoncia.

²Instituto de Investigaciones.

Facultad de Odontología, Universidad del Zulia (LUZ).

³Estudiante de Pregrado

⁴Escuela de Bioanálisis

Facultad de Medicina, Universidad del Zulia (LUZ).

msolbenito@msn.com

Resumen

El Plasma Rico en Plaquetas (PRP) es el contenido en plaquetas en forma de sobrenadante tras la centrifugación de sangre anticoagulada. Las plaquetas dentro del PRP desempeñan un papel importante, ya que constituyen la principal fuente de actividad mitógena en el plasma sanguíneo y funcionan como vehículo portador de factores de crecimiento y de elementos como la fibronectina y proteínas adhesivas que desempeñan un papel importante en la cicatrización del tejido. Este artículo es una revisión documental que tiene como objetivo describir los efectos biológicos y la aplicabilidad del PRP en la especialidad de Periodoncia en las áreas de Regeneración Tissular Guiada (RTG) y Cirugía Mucogingival (Cobertura radicular), donde la optimización de la cicatrización de tejidos blandos, la regeneración de tejido óseo y la disminución de la respuesta inflamatoria postquirúrgica ha sido reportado en trabajos de investigación.

Palabras clave: PRP, aplicabilidad en periodoncia.

* Autor para la correspondencia. Teléfonos 0261 412 7346 / 0261 412 7347 / 0261 7348.

Platelet-Rich Plasma and its Applicability in Periodontics. A Review

Abstract

Platelet-Rich Plasma (PRP) is the supernatant platelet content resulting from centrifuging anticoagulated blood. Platelets play an important role in PRP because they are the main source of mitogenic activity in blood plasma and function as a bearer of growth factors and elements such as fibronectin and adhesive proteins that play an important role in tissue cicatrization. This article is a literature review that aims to describe the biological effects and applicability of PRP in periodontics in areas of Guided Tissue Regeneration (GTR) and Mucogingival Surgery (root coverage), where the optimization of soft tissue healing, bone tissue regeneration and decreasing postoperative inflammatory response has been reported in research papers.

Key words: platelet-rich plasma, applicability to periodontics.

Introducción

Las plaquetas se definen como fragmentos anucleares de los megacariocitos, con una forma discoide y cuya cantidad normal en sangre, habitualmente varía entre 150.000-400.000 \times mm³. Cuando se produce una herida, la membrana plaquetaria se une al factor plasmático/endotelial von Willebrand (a través de la glicoproteína IB) que permiten su unión al colágeno expuesto de la pared vascular (Adhesión) y de esta manera se unan entre sí (Agregación) evitando la pérdida de sangre durante la lesión en el tejido¹.

Durante las etapas tempranas de la cicatrización del tejido, las plaquetas liberan factores de crecimiento e inician una cascada de eventos celulares y moleculares que resultan en la curación de la herida de una forma altamente regulada y coordinada².

El Plasma Rico en Plaquetas (PRP) es el contenido en plaquetas en forma de sobrenadante tras la centrifugación de sangre anticoagulada³, otros autores también lo definen

como una concentración autóloga de plaquetas en un pequeño volumen de plasma⁴⁻⁵ o es considerado como un adhesivo de fibrina con alto contenido en plaquetas⁶.

El PRP ha sido denominado como plasma enriquecido en plaquetas, concentrado rico en plaquetas, gel autólogo de plaquetas⁴, y plasma rico en factores de crecimiento⁷.

Datos clínicos revelan que el PRP proporciona una matriz para el desarrollo de una cicatrización eficiente sin exceso de inflamación local, además el coágulo de plaquetas es un poderoso hemostático que posee mediadores solubles capaces de regular o controlar la inflamación postquirúrgica. Otro aspecto a considerar es la secreción de los factores de crecimiento como el Factor de Crecimiento Derivado de la Plaqueta (PDGF), Factor de Crecimiento de Transformación Beta 1 (TGF β -1), Factor de Crecimiento similar a la Insulina (IGF) y Endotelial Vascular (FGV) entre otros, que juegan un papel preponderante en el proceso de curación de las heridas; si bien es cierto que otros elementos de la sangre como los

leucocitos dentro del PRP, también son capaces de liberar citocinas específicas, con propiedades que pudieran intervenir en la regulación de la respuesta inflamatoria y antimicrobiana cuando se emplea en los tratamientos quirúrgicos odontológicos¹.

Las plaquetas dentro del PRP desempeñan un papel muy importante, ya que constituyen la principal fuente de actividad mitógena y quimiotáctica del plasma sanguíneo y funcionan como vehículo portador de factores de crecimiento y de otras proteínas, que también desempeñan un papel importante en la cicatrización del tejido, como lo son la fibronectina y otras proteínas adhesivas^{4,9}.

Los factores de crecimiento son una familia de señales peptídicas moleculares capaces de modificar las respuestas biológicas celulares, estando involucradas en el control del crecimiento y diferenciación celular. Son mediadores biológicos que regulan la migración, proliferación, diferenciación y metabolismo celular¹⁰.

El mecanismo de acción de los distintos factores de crecimiento sobre las células es bastante similar, aunque todavía no se conocen muy bien las moléculas exactas ni los caminos específicos de cada factor de crecimiento. Por otro lado, los diferentes factores pueden producir efectos biológicos opuestos en la misma célula¹¹.

De manera general, los factores de crecimiento actúan a nivel de la membrana celular a través de receptores específicos, los cuales se activan iniciando en el citoplasma una acción de fosforilación del tipo tirosina-quinasa o bien serina-treonina-quinasa, que impulsan rutas específicas de transducción de señal que se introducen posteriormente en el núcleo, para la expresión de genes específicos¹¹.

Entre los mediadores solubles más estudiados que se liberan del PRP, se encuentran el TGFβ-1, PDFG y el IGF¹²⁻¹³.

El TGFβ-1 se encuentra en los gránulos alfa plaquetarios, y se ha demostrado que regula la proliferación de osteoblastos y constituye el agente fibrótico más importante derivado de las plaquetas. Parece inducir la síntesis masiva por los osteoblastos y fibroblastos de moléculas tales como: el colágeno tipo I y la fibronectina¹²⁻¹³.

El PDGF se caracteriza por regular la migración, proliferación y sobrevivencia de las células mesenquimales ejerciendo un rol crucial en la cicatrización fisiológica¹⁴⁻¹⁵.

El IGF-I y II regula positivamente la proliferación y diferenciación de diversos tipos de células; además de promover la apoptosis fisiológica¹³⁻¹⁴.

El efecto final producido por estos mediadores solubles en el PRP es multifuncional y va a depender de la célula diana y del estado fisiológico de la misma, de su relación con otras células, de la matriz extracelular y de la presencia de otros factores de crecimiento¹¹.

Metodología

Para la presente revisión documental, se realizaron búsquedas en la literatura especializada, en múltiples sesiones entre Julio 2009 y Abril de 2010. Las bases de datos consultadas fueron: PUBMED y EBSCOHOST. Las palabras claves utilizadas fueron: Platelet-Rich Plasma, PRP, Plasma Rich in Growth Factors, autologous platelet concentrate, bone regeneration, periodontal surgical therapy, root coverage y sus combinaciones.

Como resultado de la búsqueda se obtuvieron artículos en inglés y español, que estuvieron representados por ensayos clínicos, estudios pilotos, series de casos, revisiones de la literatura y revisiones sistemáticas los cuales fueron obtenidos en extenso y fueron analizados para realizar el artículo.

Reseña histórica del PRP

El desarrollo del PRP comienza en los años 80 con el adhesivo de fibrina, el cual aparece en el ámbito de la investigación en respuesta a la necesidad de mejorar los agentes hemostáticos y los adhesivos quirúrgicos, sobre todo en aquellos órganos en los que resulta muy difícil controlar el sangrado como hígado, riñones, cerebro, en tejidos infectados, quemados ó soporte de injertos y en procedimientos odontológicos¹⁶.

El éxito del gel de fibrina, llevó a desarrollar una técnica con la misma filosofía, con menores volúmenes de sangre, que pudiera ser utilizado en forma rutinaria incluso en la consulta ambulatoria. La estrategia se basa en la utilización de las plaquetas por las siguientes razones: Por un lado, funcionan como vehículo portador de factores de crecimiento y de otras proteínas que desempeñan un papel importante en la biología ósea, como son la fibronectina y otras proteínas adhesivas y por el otro, se controla la liberación de estas proteínas contenidas en los gránulos alfa de las plaquetas, sustancias que serán concentradas y depositadas en el lugar de la herida, exponiendo y orientando un concentrado fisiológico de proteínas que va a intervenir acelerando y favoreciendo el proceso de reparación y regeneración¹⁷.

Hasta el año 1995, todos los protocolos de obtención de concentrados plaquetarios partían de cantidades muy elevadas de sangre y se realizaban en ambientes hospitalarios con equipos sofisticados de autotransfusión, además, existía una gran controversia, en Europa sobre todo, con el uso de trombina bovina, ya que se había detectado anticuerpos antitrombina en pacientes tratados con los métodos descritos¹⁶.

Se pensó, por lo anteriormente expuesto, en la obtención de un coágulo rico en factores

de crecimiento, mediante un método sencillo y de fácil utilización incluso en la consulta ambulatoria. Se inicia entonces la optimización de un protocolo que permitiría utilizar esta fuente fisiológica de factores de crecimiento que, además del beneficio de la liberación de éstos, constituyera un elemento mecánico que permitiera consolidar los materiales de injerto y facilitara el cierre de las heridas favoreciendo el postoperatorio⁷.

Se eligió como anticoagulante idóneo para la muestra de sangre, el citrato sódico. Esta sal capta los iones de calcio que se encuentran en la sangre y los neutraliza formando un compuesto químico llamado quelato, impidiendo de esta forma la coagulación de la sangre. Además, el citrato sódico no altera los receptores de membrana de las plaquetas y permite la reversibilidad del proceso al añadir calcio en forma de cloruro de calcio. La separación del plasma se logra mediante centrifugación suave, la cual permite concentrar las plaquetas que se encuentran más próximas a los hematíes¹⁷.

Las fracciones con mayor contenido de plaquetas son las que se encuentran inmediatamente por encima de la serie roja (0,1 cc por encima de los hematíes). Esta fracción contiene un plasma 8 veces más concentrado en plaquetas que la sangre periférica. La siguiente fracción contiene un plasma 4 veces más concentrado y la tercera fracción un plasma pobre en plaquetas (PPP)¹⁶.

Mecanismo de acción del PRP

El PRP funciona como un sellante tisular y como un sistema de liberación de drogas, las plaquetas inician la reparación de las heridas a través de la liberación local de factores de crecimiento de los gránulos alfa. Estos ayudan en la cicatrización mediante la atracción de diferentes tipos de células a la matriz nueva for-

mada y activan la división celular. El PRP puede suprimir la liberación de citocinas y limitar la inflamación, al interactuar con macrófagos para mejorar la cicatrización y la regeneración del tejido, a través de la formación de nuevos capilares y acelerando la epitelización en heridas crónicas⁴.

Las plaquetas en el PRP también juegan un rol en los mecanismos de defensa del hospedero y en el sitio de cicatrización al producir proteínas de señalización que atraen macrófagos; el PRP contiene una pequeña cantidad de leucocitos que sintetizan interleucinas como parte de la respuesta inmunitaria no específica⁴.

Estudios previos del PRP han demostrado actividad antimicrobiana contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, incluyendo los meticilino-resistentes, *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*¹⁸.

Marx y col. 1998¹⁹, reportan el mecanismo de acción de las plaquetas en el PRP a través de la siguiente explicación: Cuando un injerto óseo autólogo es trasplantado en una zona receptora deficitaria, se encuentra por lo general sumergida en un coágulo hemático y recubierto por tejidos blandos que los aíslan de la cavidad bucal. El ambiente local en estas fases iniciales es pobre en oxígeno (PO₂ comprendido entre 5 y 10 mm Hg) y ácido (pH comprendido entre 4 y 6).

Alrededor del injerto hay leucocitos, eritrocitos y plaquetas; inmediatamente después de la ejecución del trasplante óseo ocurre una degranulación de las plaquetas que liberan factores de crecimiento (PDGF, IGF, TGF-β1 y TGFβ-2), los cuales favorecen la regeneración ósea y la neoangiogénesis¹⁹.

Además, estos actúan como quimiotácticos y activadores de los macrófagos, que sustituyen a las plaquetas como fuente de liberación de factores de crecimiento a partir del tercer al cuarto día. La actividad de las plaquetas,

en efecto no se extiende más allá del quinto día después de la intervención. El ambiente hipóxico inicial contribuye igualmente a llamar a los macrófagos, debido al gradiente de tensión del oxígeno presente en el área injertada y el ambiente adyacente normo-oxigenado¹⁹.

Gracias a estos mecanismos, ya a partir del tercer día, nuevos capilares penetran en el injerto hasta alcanzar una revascularización relevante después de 15 a 20 días. La angiogénesis, con el aporte de oxígeno, determina un aumento del PO₂ y una elevación del pH, con la creación de un microambiente más favorable para la proliferación de los osteoblastos¹⁹.

Algunos de los osteoblastos contenidos en el injerto, en especial aquellos más periféricos, sobreviven al trasplante gracias a la posibilidad de recibir nutrición inmediata por inhibición plasmática, aún en ausencia de una vascularización verdadera y propia que se inicia solo después del tercer día¹⁹.

Estos osteoblastos están en la capacidad de depositar una nueva matriz de osteoide sobre la superficie del injerto, mientras que al mismo tiempo los PDGF y TGF liberados por las plaquetas, activan la mitosis de las células estaminales locales y transportadas en el torrente hemático en dirección osteoblástica. El tejido óseo inicial, anteriormente desorganizado sin sistemas haversianos y con un componente mineral más bien bajo, representa el tejido dominante en las primeras cuatro semanas¹⁹.

A partir de la quinta semana, se establece un equilibrio delicado entre la reabsorción del tejido trasplantado por los osteoclastos y sustitución con nuevas lamelas ósea, que maduran progresivamente hasta la formación de un hueso maduro dotado de sistemas haversianos completos, gracias a la actividad de los osteoblastos. Esta fase de maduración progresiva (remodelado) involucra principalmente BMP (Proteínas morfogenéticas del hueso) e IGF¹⁹.

Aplicaciones del PRP en periodoncia

Okuda y col.¹² y Kawase y col.¹³, demuestran la concentración elevada de PDGF y TGF- β en el PRP, observando un estímulo en la síntesis de ADN en los fibroblastos gingivales y en células del ligamento periodontal, así como en su capacidad reguladora de la síntesis de colágeno de la matriz extracelular.

La formación de vasos sanguíneos a partir de otros vasos ya existentes (angiogénesis), representa un paso crítico en la cicatrización de los tejidos blandos y duros. El uso de factores de crecimiento para promover la angiogénesis pudiera tener una poderosa influencia en la cicatrización del tejido, además el proceso de cicatrización ósea es dependiente de la formación de células endoteliales en los capilares, por lo tanto los autores asumen que la revascularización permite la formación óptima de hueso²⁰.

Al respecto, Lacoste y col.²⁰, estudiaron los efectos del calcio y la trombina en la liberación de factores de crecimiento del PRP y su acción en la proliferación de células endoteliales. En esta investigación se encontraron concentraciones de factores de crecimiento significativamente mayores en el PRP cuando se comparó con la sangre circulante, además el calcio y la trombina aplicada en el PRP para conseguir su gelificación indujo mayor liberación de estos factores dependiendo de la dosis aplicada, por otro lado, el PRP permitió mayor crecimiento de células endoteliales, por lo que los investigadores concluyeron que estos resultados pudieran sugerir que el PRP estimula la formación de vasos sanguíneos en el periodonto, lo que reforzaría la relevancia de su uso en la terapia periodontal regenerativa²⁰.

Se ha demostrado que el PDGF, induce la adhesión de fibroblastos del ligamento periodontal a la raíz del diente²¹. El IGF-I es un quimiotáctico de las células del mismo y estimula

la síntesis de proteínas de los fibroblastos del ligamento periodontal. *In vitro*, se ha observado que el TGF- β promueve la producción de matriz extracelular en los fibroblastos de este ligamento²². Los autores refieren que la administración de factores de crecimiento puede ser de gran utilidad en la cirugía periodontal en combinación con materiales de injerto o en otras técnicas de regeneración para la reparación de defectos intraóseos, lesiones de furcación y cavidades quísticas²³.

En este sentido, Cenni y col.²⁴, realizaron una investigación cuyo objetivo fue valorar el efecto de los concentrados plaquetarios en los osteoblastos y fibroblastos humanos. En este estudio el PRP fue activado con trombina bovina y este fue añadido en un medio libre de suero con células. Los tipos celulares (fibroblastos y osteoblastos) fueron valorados en cuanto a su capacidad de proliferación y conteo después de 72 horas de incubación. Después de 21 días se observó la formación de nódulos de mineralización por los osteoblastos²⁴.

Los resultados aportados por la investigación, demostraron que el crecimiento de los fibroblastos fue mayor con el PRP activado con respecto a un medio libre de suero y la mineralización ósea fue modestamente más incrementada después de la incubación de los osteoblastos en PRP activado, en comparación con el medio libre de suero²⁴.

Kim y col.²⁵, explican en su investigación que aunque el PRP es un buen recurso de factores de crecimiento, su efecto en la regeneración ósea sigue siendo controversial, por lo tanto ellos se propusieron evaluar si el incremento de factores angiogénicos en el PRP humano permitía nueva formación ósea por medio de una rápida angiogénesis. Los investigadores activaron *in vitro* las plaquetas con colágeno, cloruro de calcio y trombina y fueron cuantificados los niveles de VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular). En el estudio

en animales ellos demostraron el incremento del potencial angiogénico del PRP por medio de una gran perfusión sanguínea del defecto óseo creado y se promovió la formación de hueso alrededor de un material de injerto óseo acelular, aspectos que fueron evaluados a través de imágenes con Doppler laser y estudio histológico.

Por otra parte, Ogino y col.²⁶, evaluaron el efecto del PRP y el PPP en la osteoclastogénesis en células de la médula ósea de ratas y la capacidad de producción de osteoprotegerina conocida como factor relacionado a la osteoclastogénesis; los investigadores demostraron que el PRP disminuyó la formación de osteoclastos e incremento la formación de osteoprotegerina y concluyen que el PRP suprime la osteoclastogénesis, lo que inhibe la reabsorción ósea, aspecto que fue demostrado con el incremento de la osteoprotegerina que es un inhibidor de la formación de osteoclastos.

Beca y col.²⁷, comentan y hacen distinción en su artículo de revisión que el papel real de los factores de crecimiento, es en la promoción de la proliferación y diferenciación de los preosteoblastos y osteoblastos y no sobre las células madres "adultas" presentes en el tejido y cuya diferenciación da lugar a distintas estirpes celulares (fibroblastos, células epiteliales, osteoblastos etc.); el PRP actuaría únicamente sobre células ya diferenciadas (preosteoblastos y osteoblastos), pero no sobre dichas células madre, sobre las que se ha demostrado una gran influencia reguladora por parte de las proteínas morfogenéticas del hueso (BMPs).

En relación a los efectos antiinflamatorios ó proinflamatorios del PRP, otro estudio conducido por El-Sharkawy y col.²⁸, justificaron su investigación basado en que solo existían reportes anecdóticos de la falta de inflamación postoperatoria en el paciente que recibía PRP para su tratamiento quirúrgico.

Estos investigadores se propusieron analizar los factores de crecimiento del PRP y los efectos de estos en la liberación de citocinas y la lipoxina A₄, secretada por los monocitos que es un mediador lipídico endógeno implicado en la resolución de la inflamación, al retardar la entrada de nuevos neutrófilos al sitio inflamado así como promover su apoptosis²⁸.

Ellos encontraron que los factores de crecimiento se incrementaron de forma significativa en el PRP con respecto a la sangre circulante y el PPP, por otra parte, la proteína quimiotáctica del monocito, fue suprimida de manera significativa por el PRP, y los niveles de lipoxina A₄ fueron significativamente mayores en el PRP que en sangre completa²⁸.

Los autores reportan que el PRP es un recurso rico en factores de crecimiento que promueven cambios significativos en la liberación de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias por los monocitos. La lipoxina A₄ estuvo incrementada en el PRP, lo que sugiere que este puede suprimir la liberación de citocinas, limitar la inflamación y quizás promover la regeneración tisular²⁸.

Otros estudios han utilizado el PRP ó el gel de fibrina en el manejo de recesiones gingivales y llenado de defectos óseos, solo o en combinación con diferentes técnicas de regeneración ósea guiada y distintos biomateriales. Los propios autores sugieren que son necesarios nuevos estudios para dilucidar el papel que desempeña cada componente en estas terapias combinadas²⁹⁻³².

Otra aplicación del PRP ha sido para la cobertura radicular en combinación con injertos de tejido conectivo y en colgajos desplazados coroneales para igual fin con o sin RTG³³⁻³⁶.

Al respecto, cuatro investigaciones han reportado lo siguiente: La primera de Cheun y Griffin³³, valoraron la eficacia clínica del PRP en el tratamiento de recesiones gingivales bucales Clase I y II de Miller y compararon la ci-

cicatrización del tejido con respecto al injerto de tejido conectivo subepitelial. Sus conclusiones fueron que el PRP puede ser una alternativa de material de injerto para el tratamiento de las recesiones gingivales y el tratamiento con este tipo de injerto puede promover un mejor resultado estético.

La segunda investigación llevada a cabo por Huang y col.³⁴, en relación al uso del PRP junto al colgajo desplazado coronal para la cobertura radicular, fue un estudio piloto para el tratamiento de recesiones gingivales Clase I de Miller localizadas; la investigación demostró que el PRP permite la cicatrización de los tejidos blandos, promueve la estabilización inicial y revascularización de los colgajos e injertos en los procedimientos de cobertura radicular.

Terrence y col.³⁵, condujeron otro estudio piloto donde se empleó el PRP junto a la RTG para la cobertura radicular en 37 recesiones Clase I y Clase II de Miller. Ellos utilizaron un injerto de PRP, membrana de colágeno y colgajo posicionado coronalmente y dieron seguimiento de 3 años a los pacientes demostrando su utilidad para reducir la recesión gingival.

Shepherd y col.³⁶, igualmente en otro estudio piloto llevado a cabo en 18 pacientes; utilizó matriz dérmica acelular y tunel posicionado coronalmente con o sin PRP para el tratamiento de recesiones Clase I y II de Miller, estos promovieron la cobertura de los defectos en un 90% cuando se combina con PRP con respecto a un 70% sin PRP.

Por otra parte, Yen y col.³⁷, basados en el principio que el PRP contiene factores de crecimiento que estimulan la proliferación y diferenciación celular, condujeron un estudio, clínico, controlado, doble ciego y aleatorizado para determinar si el PRP acelera la cicatrización de las zonas donadoras de injertos de tejido conectivo.

Ellos demostraron que con la aplicación del PRP en la zona donadora se produjo una

cicatrización más rápida con respecto al grupo control. Aunque no hubo diferencias significativas en cuanto a las complicaciones y dolor postoperatorio en ambos grupos, la biopsia del tejido donde se aplicó PRP mostró menor cantidad de células inflamatorias, mayor cantidad de colágeno tipo I y menos colágeno tipo III inmaduro con respecto al control³⁷. Sus conclusiones fueron que el PRP puede acelerar la cicatrización y regeneración del sitio palatino donante del injerto, pero no influencia ó media la ocurrencia de las complicaciones ó el nivel de dolor en el paciente³⁷.

En relación a los beneficios del uso del PRP en la regeneración de defectos óseos periodontales, 4 ensayos clínicos realizados entre el año 2005 y 2010 son brevemente explicados en la Tabla 1.

Consideraciones éticas en el uso del PRP

El aspecto ético sobre el uso racional del PRP autólogo mas que un plasma homólogo ó materiales alogénicos, es explicado por Lacci y col.⁴ que refieren que al ser el PRP una preparación autóloga, es más segura que una preparación alogénica u homóloga ya que ésta se encuentra libre en lo que se refiere a enfermedades trasmisibles a través de la sangre como VIH, hepatitis, fiebre del Nilo Occidental, Enfermedad de Creutzfeld-Jacob. El PRP no requiere consideraciones especiales en cuanto a la formación de anticuerpos ya que proviene de sangre que es propia del paciente y efectivamente previene el riesgo de enfermedad injerto contra huésped y por ultimo promueve una mejor aceptación por los pacientes.

Conclusiones

Desde los inicios de la investigación con el PRP, se han publicado trabajos que arrojan

Tabla 1. Ensayos clínicos que evalúan al PRP y su utilidad en la regeneración de defectos periodontales.

Autor y año	Objetivo	Diseño del Estudio	Resultados
Okuda K y col. 2005 ³⁸	Comparar el uso de PRP e hidroxiapatita (HA) con una mezcla de HA y solución salina en el tratamiento de los defectos periodontales intraóseos.	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico controlado. • 70 defectos intraóseos en 70 pacientes con periodontitis crónica. • Los parámetros clínicos evaluados fueron PB, ganancia de IC y GIVR. • Se realizaron evaluaciones radiográficas antes de la cirugía y a los 12 meses después del tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • El grupo experimental presentó cambios estadísticamente significativos a los doce meses con respecto al grupo control en cuanto a reducción de PB ($4,7 \pm 1,6$ mm versus $3,7 \pm 2,0$ mm), ganancia de IC ($3,4 \pm 1,7$ mm versus $2,0 \pm 1,2$ mm), GIVR ($70,3\% \pm 23,4\%$ versus $45,5 \pm 29,4\%$).
Markou N y col. 2009 ³⁹	Comparar la efectividad del PRP solo o en combinación con injerto óseo alogénico desmineralizado en el tratamiento de defectos intraóseos.	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico controlado, aleatorio y doble ciego. • 24 defectos óseos interproximales en 24 pacientes con periodontitis crónica severa. Fueron aleatoriamente asignados los defectos óseos para ser tratados con PRP solo ó en combinación con el injerto. • Las evaluaciones se realizaron antes del tratamiento y seis meses después de la cirugía. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ambas modalidades de tratamiento permitieron similar ganancia de IC ($3,08 \pm 1,17$ mm para el PRP + injerto óseo y $3,08 \pm 0,95$ mm para el PRP). En ambos grupos los defectos ganaron mayor o igual 3mm de IC. • La adición del PRP al injerto óseo no produjo mejores resultados clínicos que la sola utilización de PRP.
Camargo P y col. 2009 ⁴⁰	Evaluar los beneficios adicionales que tiene la incorporación del PRP en el protocolo regenerativo que incluye hueso bovino poroso y RTG en el tratamiento de defectos intraóseos.	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico, controlado, aleatorio y ciego. • 23 pares de defectos intraóseos fueron tratados quirúrgicamente mediante un diseño de boca dividida. • Defectos óseos de dos y tres paredes con profundidad de sondaje de 6 mm o más después de la terapia inicial y 3mm de profundidad en la exposición quirúrgica. Los parámetros clínicos evaluados fueron: PB, Ganancia de IC, llenado del defecto óseo a través de reentrada quirúrgica y fueron realizadas la evaluaciones antes del tratamiento y a los 6 meses de la cirugía. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las evaluaciones postquirúrgicas a los 6 meses demostraron que ambas modalidades de tratamiento fueron efectivas en la disminución de la PB, en la ganancia de IC y en el sellado de los defectos óseos. Diferencias postoperatorias fueron observadas entre los dos grupos en la disminución de la PB en bucal ($0,72 \pm 0,36$ mm) y lingual ($0,90 \pm 0,32$), en la ganancia de IC en bucal ($0,82 \pm 0,41$ mm) y en lingual ($0,78 \pm 0,38$), en el llenado del defecto óseo en bucal ($0,85 \pm 0,36$) y en lingual ($0,94 \pm 0,42$), todos favoreciendo al grupo experimental sin embargo no existieron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 1. (Continuación)

Autor y año	Objetivo	Diseño del Estudio	Resultados
Kaur M y col. 2010 ⁴¹	Comparar la eficacia del PRP asociado al vidrio bioactivo (VB) y VB solo en el tratamiento de los defectos periodontales intraóseos.	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico controlado y diseño de boca dividida. • 10 pacientes con por lo menos un defecto óseo vertical bilateral observado radiográficamente y PB de 6 mm o más en la región molar. • Los parámetros clínicos evaluados antes del tratamiento, a los 3 y 6 meses fueron: PB, Ganancia de IC, llenado del defecto óseo. 	<ul style="list-style-type: none"> • A los seis meses del tratamiento, el grupo experimental (PRP) mostró una media en la reducción de BP ($3,4 \pm 1,4$mm), una ganancia de IC ($4,3 \pm 1,3$ mm), llenado del defecto ($3,5 \pm 1,0$ mm). En el grupo control la media de reducción de la BP ($2,6 \pm 1,1$ mm), la ganancia de IC ($3,3 \pm 1,3$ mm), llenado del defecto óseo ($3,3 \pm 1,2$ mm). Existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la reducción de BP y la ganancia de IC, pero fue igual el llenado del defecto óseo cuando se compararon ambos grupos.

PB (profundidad de la bolsa periodontal), IC (Inserción clínica), GIVR (Ganancia de Inserción Vertical Relativa), RTG (Regeneración tisular guiada).

resultados óptimos en regeneración ósea con su aplicación solo ó combinado con injerto.

En general la mayoría de los estudios donde se aplica el PRP están de acuerdo en que hay una mejoría visible de la cicatrización de los tejidos blandos y una mayor cohesividad de los injertos particulados, ya que facilita su manipulación y transporte hacia el lecho quirúrgico; sin embargo, es importante resaltar que el papel real de los factores de crecimiento está en relación a las células diferenciadas (preosteoblastos u osteoblastos), promoviendo su proliferación y diferenciación y no sobre las células madres del tejido (capaces de diferenciarse en células del tejido óseo), lo que explicaría algunas controversias

con respecto al rol principal de estos factores en la formación del tejido óseo. No obstante la aplicación del PRP en la especialidad de Periodoncia sigue siendo de gran utilidad ya que se comporta como una matriz para los injertos particulados en la regeneración de defectos óseos (RTG) dejados por la enfermedad periodontal y en el área de la cirugía estética periodontal (para cobertura radicular), donde se ha reportado que puede ser una buena alternativa a los injertos de tejido conectivo en cirugía de cobertura radicular para favorecer la formación de los tejidos blandos perdidos y disminuir la respuesta inflamatoria postoperatoria, como ha sido reportado en los estudios revisados.

Referencias

- 1 Martínez-González JM, Cano J, Campo J, Esparza G, Seoane J. ¿Existen Riesgos al utilizar los concentrados de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) de uso ambulatorio? *Medicina Oral* 2002; 7: 375-90.
- 2 Creeper F, Lichanska AM, Marshall RI, Seymour GJ, Ivanovski S. The effect of platelet-rich plasma on osteoblast and periodontal ligament cell migration, proliferation and differentiation. *J Periodont Res* 2009; 44: 258-265

- 3 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; Dec; 31(6):615-9.
- 4 Lacci K, Dardik A. Platelet-rich Plasma: Support for its use in wound healing. *Yale Journal of Biology and Medicine* 2010; 83:1-9.
- 5 Plachokova A, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen J, Creugers N. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry; a systematic review. *Clin. Oral Impla. Res* 2008; 19:539-545
- 6 Torres J, Tamimi F, Tresguerres I, Alkhraisat M, Khraisat A, Blanco L, et al. Effect of combining Platelet-Rich Plasma with Anorganic Bovine Bone on Vertical Bone Regeneration: early healing assessment in Rabbit Calvarie. *Int J Oral Maxillofac implants* 2009; 24:123-129.
- 7 Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of the use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Impla* 1999; 14:529-535.
- 8 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: E51-5.
- 9 García-García V, Corral I, Bascones-Martínez A. Plasma Rico en Plaquetas y su utilización en implantología dental. *Av Periodon Implantol* 2004; 16 (2):81-92.
- 10 Peñarrocha M, Sanchis J.M, Martínez JM. Factores de crecimiento y proteínas que influyen en el crecimiento óseo: aplicaciones en Implantología oral. *Periodoncia* 2001; 11:205-16.
- 11 Martínez-Valverde AM, Lorenzo M. Transducción de señales mitogénicas y de diferenciación celular. *Rev Cancer* 1999; 13:100-9.
- 12 Okuda K, Kawase T., Momose M, Saito Y., Suzuki H., Wolff LF., et al. Platelet-Rich Plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *J Periodontol* 2003; 74(6): 849-57.
- 13 Kawase T., Okuda K., Wolff LF., Yoshie H. Platelet-rich Plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *J Periodontol* 2003; 74(6): 858-64.
- 14 Kawase T., Okuda K., Saito Y., Yoshie H. In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming factor-beta or platelet-derived growth factor. *Periodontol* 2005; 76(5): 760-7.
- 15 Giuffre G., Caputo G, Misso S., Peluso F. Platelet-rich plasma treatment and hemostasis in patients with hemorrhagic risk. *Minerva Stomatol* 2006; 55(11-12): 599-609.
- 16 Anitua E. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. *Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF)*. 1era Edición. Pag 51-145. Vitoria España. Puesta al Día. Publicaciones, S. L 2000.
- 17 Reyes M, Montero S, Cifuentes J, Zarzar E. Actualización de la técnica de obtención y uso del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF). *Rev. Dent. Chile* 2002; 93(2):25-28.
- 18 Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Krol W, Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous paltelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89(3):417-20.
- 19 Marx RE, Carlson ER, Shimmele SR. Platelet-Rich Plasma: Grow factor enhancement for bone graft. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998; 85:638-46.

- 20 Lacoste E, Martineau I, Gagnon G. Platelet Concentrates: Effects of Calcium and Thrombin on Endothelial Cell Proliferation and Growth Factor Release. *J Periodontol* 2003; 74:1498-1507.
- 21 Matsuda N, Lin WL, Kumar NM, Cho MI, Genco RJ. Mitogenic, chemotactic, and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in Vitro. *J periodontol* 1992; 63:515-525.
- 22 Wrana JL, Macho M, Hawrylyshyn B, Yao KL, Domenicucci C, Sodek J. Differential effects of transforming growth factor-beta on the synthesis of extracellular matrix proteins by normal fetal rat calvarial bone cell populations. *J Cell Biol* 1988; 106:915-924.
- 23 Tozum TF, Demiralp B. Platelet-rich plasma: A promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc* 2003; 69:664-664H.
- 24 Cenni E, Ciapetti G, Pagani S, Perut F, Giunti A, Baldini N. Effects of Activated Platelet Concentrates on Human Primary Cultures of Fibroblast and Osteoblasts. *J Periodontol* 2005; 76:323-328.
- 25 Kim ES, Kim JJ, Park EJ. Angiogenic factor-enriched platelet-rich plasma enhances in vivo bone formation around alloplastic graft material. *J Adv Prosthodont* 2010; 2:7-13.
- 26 Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T, Atsuta I, Koyano K. Platelet-rich plasma suppresses osteoclastogenesis by promoting the secretion of osteoprotegerin. *J Periodontol Res* 2009; 44:217-224.
- 27 Beca T, Hernandez G, Morante S, Bascones A. Plasma Rico en Plaquetas. Una revisión Bibliográfica. *Avances en Periodoncia* 2007; 19(1):39-52.
- 28 El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Hongshend L, Alshahat M, Van Dyke T. Platelet-Rich Plasma: Growth Factors and Pro- and Anti-Inflammatory Properties. *J Periodontol* 2007; 78: 661-669
- 29 De Obarrio JJ, Aruz Dutari JJ, Chamberlain TM, Croston A. The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy: platelet gel biotechnology case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000; 20:487-97.
- 30 Petrungaro PS. Using platelet rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. *Compend Contin Educ Dent* 2001; 22:729-736.
- 31 Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Keney EB. Comparison of platelet rich plasma, bovine porous bone mineral in the regeneration versus platelet rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. *J Periodontol* 2002; 73:198-205.
- 32 Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. Platelet Rich Plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of bony defects in humans. *J Periodontol Res* 2002; 37:300-6.
- 33 Cheung W, Griffin T. A Comparative Study of Root Coverage With Connective Tissue and Platelet Concentrate Grafts: 8-Month Results. *J Periodontol* 2004; 75: 1678-1687.
- 34 Huang LH, Neiva R, Soehren S, Giannobile W, Wang HL. The Effect of Platelet-Rich Plasma on the Coronally Advanced Flap Root Coverage Procedure: a Pilot Human trial. *J Periodontol* 2005; 76:1768-1777.
- 35 Terrence G, Wai Ch. Guided Tissue Regeneration-Based Root Coverage With a Platelet Concentrate Graft: A 3-Year Follow-Up case Series. *J Periodontol* 2009; 80:1192-1199.
- 36 Shepherd N, Greewell H, Hill M, Vidal R, Scheetz J. Root coverage using acellular dermal matrix and comparing a coronally positioned tunnel with and without platelet-rich plasma: A pilot study in humans. *J Periodontol* 2009; 80:397-404.

- 37 Yen A, Griffin T, Cheung W, Chen J. Effects of platelets concentrate on palatal wound healing after connective tissue graft harvesting. *J Periodontol* 2007; 78:601-610.
- 38 Okuda K, Tai H, Tanabe K, Suzuki H, Sato T, Kawase T y col. Platelet-Rich Plasma Combined With a Porous Hydroxyapatite Graft for the treatment of intrabony periodontal defects in Humans: A comparative Controlled Clinical Study. *J Periodontol* 2005; 76:890-898.
- 39 Markou N, Pepelassi E, Vavouraki H, Stamatakis C, Nikolopoulos G, Vrotsos I y col. Treatment of Periodontal Endosseous Defects With Platelet-Rich Plasma Alone or in Combination With Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft: A Comparative Clinical Trial. *J Periodontol* 2009; 80: 1911-1919.
- 40 Camargo P, Lekovic V, Weinlaender M, Divnic-Resnik T, Pavlovic M, Kenney B. A Surgical Reentry Study on the influence of Platelet-Rich Plasma in Enhancing the Regenerative Effects of Bovine Porous Bone Mineral and Guided Tissue Regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontol* 2009; 80:915-923.
- 41 Kaur M, Ramakrishnan T, Amblavanan N, Emmadi P. Effect of platelet-rich plasma and bioactive glass in the treatment of intrabony defects - a split-mouth study in humans. *Braz J Oral Sci* 2010; 9(2):108-114.