

eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea



Medikuntza eta Odontologia Fakultatea
Facultad de Medicina y Odontología

Trabajo Fin de Grado
Grado en Odontología

Uso de factores de crecimiento en la promoción de la regeneración ósea: revisión bibliográfica

Autor:

Carlos Torres Martín

Director:

Dr. Ignacio García-Alonso Montoya

© 2015, Carlos Torres Martín.

Leioa, 14 de septiembre de 2015.



GRALaren ZUZENDARIAREN AMAIERAKO TXOSTENA /
INFORME FINAL DEL DIRECTOR DEL TFG

**Uso de factores de crecimiento
en la promoción de la
regeneración ósea: revisión bibliográfica**

Egilea/Autor:

Carlos Torres Martín

Zuzendaria/Director:

Ignacio García-Alonso Montoya

Kalifikazioa/ Calificación:

Zenbakiaz/ En número (0-10)	9
Letraz/ En letra	Nueve

Zuzendariaren Oharrak eta balorazioak /

Consideraciones y valoraciones del Director:

Ha realizado el estudio con la profundidad requerida, siguiendo adecuadamente las indicaciones recibidas y proponiendo alternativas con un grado de iniciativa adecuado a su formación. Ha demostrado un alto grado de comprensión de la materia objeto de estudio, constatado durante las sesiones de dirección mantenidas.

Lekua eta data / Lugar y fecha: En Leioa, a dos de septiembre de 2015

Firmado/lzenpea:

GRALeko zuzendaria / Director del TFG

1. RESUMEN

Introducción. En las últimas décadas se están realizando satisfactoriamente cirugías más invasivas, que precisan una mayor regeneración a nivel óseo y de los tejidos periodontales anejos. El presente trabajo de revisión bibliográfica descriptiva trata de analizar los estudios más relevantes publicados acerca de la utilización de los factores de crecimiento en la regeneración ósea. **Objetivos.** Realizar un elenco de los distintos factores de crecimiento con aplicación en la regeneración ósea, sus usos y sus efectos sobre los pacientes. **Material y métodos.** Para realizar la revisión se recurrió al motor Pubmed, la biblioteca virtual SciELO y diversos libros relacionados. **Resultados y discusión.** Se ha realizado un repaso de los conocimientos actuales acerca de los factores de crecimiento, cómo actúan en el organismo, sus usos dentro del ámbito odontológico, sus posibles efectos adversos y la dirección en la que parece ir su utilización clínica. **Conclusiones.** Tras una extensa revisión bibliográfica, este trabajo ha concluido que pese a haber un consenso generalizado en la literatura sobre los beneficios de los GF en odontología, todavía se necesitan estudios que abarquen a todos los tipos de pacientes y unos protocolos estandarizados que aseguren un tratamiento adecuado y con una relación coste-beneficio justificable para el paciente.

Palabras clave. Plasma rico en plaquetas, péptidos y proteínas de señalización intercelular, factores de crecimiento, regeneración ósea, cirugía oral, proteína morfogenética ósea, proteína morfogenética ósea humana recombinante¹.

1.1 ABSTRACT

Introduction. Within the last decades, increasingly more invasive surgeries needing extensive bone and periodontal tissue regeneration are being successfully performed. The present bibliographic review analyzes the most relevant articles about the use of growth factors in bone regeneration. **Purpose.** The main aims are to record the different growth factors used in bone regeneration, their possible applications and their effects assessed in patients. **Material and methods.** A search was conducted in

¹ Las búsquedas se han realizado utilizando los términos en su versión inglesa (salvo en SciELO).

Pubmed, electronic library SciELO and different related books. **Results and discussion.** A review of the current knowledge about growth factors, how they perform in the organism, their uses in dentistry, their possible adverse effects and the paths they seem to be taking was accomplished. **Conclusions.** After an extensive bibliographic review, this study concludes that despite there is a general consensus in the literature about the benefits of GF in clinical settings, more studies including every kind of patient and standardized protocols are needed to establish criteria ensuring adequate cost-effectiveness for the patients.

Key words. Platelet-rich plasma, intercellular signaling peptides and proteins, growth factors, bone regeneration, oral surgery, bone morphogenetic proteins, recombinant human bone morphogenetic protein.

2. ÍNDICE

Portada.....	
1. Resumen.....	I
1.1 Abstract.....	I
2. Índice.....	III
3. Introducción.....	1
4. Objetivos.....	3
5. Material y Métodos.....	4
6. Resultados y Discusión.....	6
6.1 Qué son los factores de crecimiento y cómo se clasifican.....	6
6.1.1 Factores locales reguladores del remodelado óseo.....	7
6.1.2 Efectos de las BMP.....	8
6.1.3 Elección del factor de crecimiento adecuado.....	9
6.2 Funcionamiento y carriers de los factores de crecimiento.....	9
6.2.1 Obtención de los factores de crecimiento y funcionamiento de las BMP.....	10
6.2.2 Carriers utilizados para la aplicación de factores de crecimiento.....	10
6.2.3 Autoinjertos vs aloinjertos tratados con BMP OP-1.....	11
6.3 Posibles usos de los factores de crecimiento.....	11
6.3.1 Uso de factores de crecimiento tras la extirpación de un tumor.....	11
6.3.2 Distracción osteogénica.....	12
6.3.3 Traumatología maxilofacial.....	12

6.3.4 Preservación del alveolo	13
6.3.5 Tratamiento de la periimplantitis	13
6.3.6 Elevación del seno maxilar	13
6.3.7 Osteorradionecrosis mandibular.....	14
6.4 Perspectivas y alternativas a los factores de crecimiento	14
6.5 Efectos adversos locales y sistémicos de los factores de crecimiento	15
7. Conclusiones	16
8. Bibliografía	17

3. INTRODUCCIÓN

El tejido óseo muestra microscópicamente y de manera simultánea un aumento y una disminución de células constante. Esto es lo que se conoce como remodelado óseo; es decir, el proceso de formación y reabsorción ósea. La acción de los osteoblastos y osteoclastos suele ser equilibrada, pero en determinados casos una es mayor que la otra. Entre los agentes que influyen en este proceso se encuentran los factores de crecimiento, que nosotros podemos emplear para incrementar el proceso de regeneración ósea, tanto en velocidad como en intensidad.

Debido a la importancia clínica que ha ido adquiriendo la regeneración ósea en los últimos años aplicada en el campo de la cirugía oral, se hace imprescindible conocer los mecanismos biológicos del proceso así como de su regulación más precisa, de cara a poder idear distintos métodos que puedan utilizarse en el control clínico de la regeneración ósea. Entre otras causas, porque con el paso del tiempo se están realizando satisfactoriamente cirugías más invasivas, que precisan una mayor regeneración a nivel óseo y de los tejidos periodontales anejos.

De la misma forma, observamos que la pluralidad dentro del grupo de pacientes sometidos a estas cirugías ha aumentado tanto en la edad como en las condiciones locales y sistémicas que afectan a las cirugías. Un ejemplo de esto son los pacientes con discrasias sanguíneas, pacientes diabéticos, pacientes oncológicos y pacientes hipertensos. En nuestro país, este envejecimiento poblacional es mayor que la media del resto del mundo y el informe sobre envejecimiento de Parapar *et al* (2010), estima que “para el 2050 cerca del 30% de esta población mayor será octogenaria, y casi 13 millones de personas tendrán más de 65 años”. Este envejecimiento que conlleva la cronificación de muchas patologías e importantes cambios fisiológicos supone un importante reto para la regeneración ósea. Esto se debe a que los pacientes de edad más avanzada presentan menor cantidad y calidad ósea, menor capacidad de regeneración ósea y una situación de salud preoperatoria, operatoria y postoperatoria más delicada.

Entre los posibles usos de los GF en las técnicas de regeneración ósea, a nivel

odontológico, cobra especial importancia la regeneración ósea alveolar y la conservación del alveolo post-extracción. Esta regeneración ósea se vuelve imperativa, ya que, como indicaron Seibert (1983) y Nápoles *et al* (2009), tras una exodoncia se produce la pérdida del hueso cercano al alveolo en sentido vestibulolingual y apicocoronario y, en algunos casos, una alveolitis.

Otros de los posibles usos en odontología que indicaban Sykaras *et al* (2001) y Boyne *et al* (2005) son la elevación del seno maxilar y el aumento de espesor y altura ósea, muy importantes en la cirugía preprotésica y en la osteointegración exitosa de implantes. Incluso Toriumi *et al* (1991) ya trataban de buscar mediante esta técnica la regeneración ósea para rellenar los defectos óseos secundarios a la resección de un tumor óseo. También podemos utilizarlos en la distracción ósea para ensanchar un maxilar o para reforzar o aumentar el tamaño de un maxilar atrófico en los pacientes que precisen ortopedia. Entre las aplicaciones de los GF en la regeneración ósea en odontología, el caso más llamativo probablemente sea el uso en pacientes con traumatismos maxilofaciales en los que se pretende realizar una osteoinducción para recuperar el tejido óseo perdido como podemos ver en el estudio de Ai-Aql *et al* (2008).

El presente trabajo de revisión bibliográfica descriptiva trata de analizar los estudios más relevantes acerca de la utilización de los GF en la regeneración ósea que se han publicado, a fin de determinar si existe un método mejor que otro y para qué casos se debe utilizar. También pretendemos conocer los últimos avances que se han realizado en cuanto a la regeneración ósea y qué implican las últimas actualizaciones en el manejo de estos materiales así como el efecto que su empleo conlleva en los pacientes.

Para ello trataremos de responder a las siguientes preguntas: ¿Qué se conoce del uso de los factores de crecimiento? ¿Cuáles son los principales factores de crecimiento? ¿Cómo reaccionan los tejidos duros y blandos circundantes tras el uso de los factores de crecimiento? ¿Son predecibles sus efectos? ¿Presenta efectos secundarios a corto, medio o largo plazo?

4. OBJETIVOS

Los objetivos de esta revisión bibliográfica son:

- Conocer los distintos factores de crecimiento con aplicación en el ámbito de la Odontología.
- Conocer cómo afecta la situación previa del paciente en la regeneración ósea mediante factores de crecimiento.
- Conocer los usos actuales en la práctica odontológica de estos factores de crecimiento.
- Conocer los efectos a corto, medio y largo plazo de los factores de crecimiento tanto a nivel sistémico como local.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la selección de los artículos, se ha realizado una búsqueda en el motor PubMed que corresponde a la base de datos Medline, la cual recoge los artículos y revistas de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. Se ha utilizado el sistema PICO para realizar la búsqueda y el sistema de operadores booleanos.

En la búsqueda se han incluido los artículos científicos publicados que incluían los siguientes términos y operadores booleanos:

Tabla 1. Relación entre pregunta PICO y términos utilizados.

Pregunta PICO	Término libre	Término MeSH	Conexión entre términos
Paciente/Problema		Human, Men, Women	((((Human) OR Men) OR Women)) AND (((Mandible) OR Maxilla) OR Jaw)
		Mandible, Maxilla, Jaw	
Intervención	Growth factors	Intercellular Signaling Peptides and Proteins	((((Intercellular Signaling Peptides and Proteins)) OR Bone Morphogenetic Protein Receptors) OR Growth factors) OR Growing factors
	Growing factors	Bone Morphogenetic Protein Receptors	
Comparación			
Resultados		Bone regeneration	((Bone regeneration) OR Osteogenesis)
		Osteogenesis	

El resultado final fue la búsqueda “(((((((Human) OR Men) OR Women)) AND

((((Mandible) OR Maxilla) OR Jaw))) AND (((((Intercellular Signaling Peptides and Proteins)) OR Bone Morphogenetic Protein Receptors) OR Growth factors) OR Growing factors)) AND (((Bone regeneration) OR Osteogenesis))”.

A fecha de 28 de mayo de 2015, se obtuvieron así un total de 643 artículos. Con el filtro de “Species - Humans” se redujeron a 569 artículos y por último se aplicó el filtro de “Article types – Reviews” reduciéndose finalmente la primera búsqueda a 80 artículos de revisión bibliográfica. Una vez encontrados esos 80 artículos, se leyeron los abstracts de todos ellos y se redujeron a 4 revisiones con el texto completo gratuito y otras 18 no gratuitas.

También se acudió a la biblioteca virtual SciELO, en la que la búsqueda “(regeneración ósea) AND (factores de crecimiento)” generó 13 resultados de los cuales se descartaron 7 por no estar directamente relacionados con el tema o no ser relevantes.

Por último, se revisaron diversos libros y artículos relacionados directamente con cirugía maxilofacial, ortopedia y periodoncia a los que se habían llegado de forma indirecta.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 QUÉ SON LOS FACTORES DE CRECIMIENTO Y CÓMO SE CLASIFICAN

Los factores que condicionan y regulan el crecimiento son los factores genéticos, que son determinantes y condicionan la talla, la morfología final y el ritmo de crecimiento en las distintas edades; los factores permisivos, como la nutrición, los factores psicosociales, el clima o el ambiente; los factores reguladores, que convierten las instrucciones genéticas en el fenotipo del individuo adulto dependiendo de los factores permisivos y que incluyen a las hormonas y los factores locales de crecimiento; y los factores realizadores, que son los órganos diana de los demás factores de crecimiento, siendo los más importantes el esqueleto, el sistema hematopoyético y los elementos retículo-histocitarios. Por practicidad, cuando empleemos el término de “factores de crecimiento” (GF) en esta revisión, nos referiremos exclusivamente a los factores locales de crecimiento, los cuales son producidos directamente por diferentes tejidos y actúan localmente.

Los GF son proteínas secretadas por las células que actúan sobre otras células, llamadas células diana, con una acción concreta para inducir la división celular o promover la síntesis de la matriz extracelular. Esta acción puede ser autocrina, paracrina o endocrina. No es, por lo tanto, de extrañar que los GF ejerzan efectos en múltiples tipos de células y promuevan una variedad de funciones celulares en tejidos muy distintos.

Los factores de crecimiento se clasifican en las siguientes familias:

- Factores de crecimiento politópicos
 - Somatomedinas: IGF I, IGF II.
 - Factores de crecimiento epidérmico: EGF, TGF- α , anfirregulina.
 - Factores de crecimiento de los fibroblastos: FGF ácido, FGF básico, oncogenes (v-int, v-hts).

- Factores derivados de las plaquetas: beta-beta (oncogén v-sis), alfa-beta, alfa-alfa.
- Factores de transformación β : TGF- β , inhibinas, activinas, hormona antimülleriana, oncogenes (vg'), BMP.
- Factores de crecimiento con actividad limitada a algunos tejidos o células:
 - Factores de crecimiento neural.
 - Factores de crecimiento del sistema hematopoyético: eritropoyetina, CSF (granulocitos-macrófagos, macrófagos, IL-3).
 - Otras citocinas: IL 1-9, TNF, timopoyetina.
 - Hormonas gastrointestinales: bombesina (hormona liberadora de gastrina), enteroglucagón.

Se han descrito numerosos factores de crecimiento relacionados con el sistema músculo-esquelético que se dividen en:

- Factores transformadores del crecimiento (TGF).
- Factores del crecimiento insulinoides (IGF).
- Factores de crecimiento fibroblástico (FGF).
- Factores de crecimiento plaquetar (PDGF).
- Factores de crecimiento epidérmico (EGF).
- Otros péptidos activos.

6.1.1 Factores locales reguladores del remodelado óseo

Los factores que regulan el remodelado óseo son los factores de crecimiento, las citoquinas y las proteínas de la matriz. Las células óseas también tienen un papel importante en la producción de prostaglandinas y óxido nítrico, así como las

citoquinas y los GF. Los GF son polipéptidos producidos por las propias células óseas o en tejido extra-óseo y actúan como moduladores de las funciones celulares, fundamentalmente en el crecimiento, la diferenciación y la proliferación. Las proteínas de la matriz actúan como moduladores de los GF y se encuentran en concentraciones más de mil veces superiores a los GF y por tanto podrían tener un papel más importante en la regulación de las diferentes funciones celulares, además de participar en la regulación de la diferenciación de las células que se encuentran dentro de la matriz. Por ejemplo, la fosfatasa alcalina es una proteína de superficie que podría participar en la regulación de la proliferación, migración y diferenciación de los osteoblastos. Las citoquinas son polipéptidos sintetizados en células linfocíticas y monocíticas que juegan un papel importante en múltiples funciones celulares, como en la respuesta inmunológica, la inflamación y la hematopoyesis, con un efecto autocrino y paracrino (Fernández-Tresguerres *et al*, 2006; Ginerreda, 2010; Forriol 2010).

Tabla 2 .Factores que regulan el remodelado óseo.

	Estimulan la formación	Estimulan la reabsorción	Inhiben la reabsorción
Factores de crecimiento	BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, IGF-I, IGF-II, TGF- β , FGF, PDGF, VEGF	TNF, EGF, PDGF, FGF, M-CSF, GM-CSF	
Citoquinas		IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, PGE ₁ , PGE ₂ , PGG ₂ , PGI ₂ , PGH ₂	IFN- γ , IL-4

6.1.2 Efectos de las BMP

A pesar de la gran variedad de GF relacionados con la regeneración ósea, las BMP son las únicas capaces de comenzar la cascada completa que lleva a la formación ósea. Al mismo tiempo, las BMP son morfogenes pleiotrópicos y por tanto, sus funciones varían mucho dentro del organismo como se observa en la **Tabla 3**, incluyendo desarrollo de la piel, los ojos, el hígado, los pulmones o el corazón (Reddi, 2001; Forriol, 2010).

Tabla 3. Funciones de las BMP.

BMP	Función
BMP-2	Osteoinducción, diferenciación de osteoblastos, apoptosis
BMP-3 (osteogenina)	Inhibe la osteogénesis
BMP-4	Osteoinducción, desarrollo de pulmón y ojos
BMP-5	Condrogénesis
BMP-6	Diferenciación de los osteoblastos, condrogénesis
BMP-7 (OP-1)	Osteoinducción, desarrollo del riñón y ojos
BMP-8 (OP-2)	Osteoinducción
BMP-9	Sistema nervioso, sistema reticuloendotelial, hepatogénesis
BMP-10	Desarrollo cardiaco
BMP-11 (GDF-8 miostatina)	Patrón mesodérmico y del tejido nervioso
BMP-12 (GDF-7)	Induce la formación de tendones
BMP-13 (GDF-6)	Induce la formación de tejido tendinoso y ligamentoso
BMP-14 (GDF-5)	Condrogénesis, mejora la reparación del tendón y la formación de hueso
BMP-15	Modifica la actividad de la hormona folicular

6.1.3 Elección del factor de crecimiento adecuado

Según la revisión sistematizada de Behnia *et al* (2012), la evidencia disponible muestra un mayor efecto de la BMP-2 y la rhBMP-2 en el proceso de formación y regeneración ósea. Sin embargo, debido a los numerosos y diferentes y extensos estudios realizados y las diferencias entre ellos, así como al uso de distintos tipos de carriers y la poca disponibilidad de evaluaciones en la mayoría de factores, es imposible llegar a una conclusión certera o presentar un determinado tipo de carrier o GF como el más adecuado para la regeneración ósea.

6.2 FUNCIONAMIENTO Y CARRIERS DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

6.2.1 Obtención de los factores de crecimiento y funcionamiento de las BMP

A la hora de utilizar los GF, lo primero que se debe hacer es recolectarlos. Para ello, se extrae sangre del paciente previamente a la cirugía en un tubo anticoagulado y se centrifuga a bajas velocidades: entre 1400 y 5600 rpm durante entre 3,45 y 15 minutos, dependiendo de los distintos protocolos para cada sistema de obtención de concentrado plaquetario y en uno o dos tiempos. Al hacer esto, el resultado es la separación en el tubo de 3 capas por su densidad. Del fondo a la boca del tubo encontramos las células rojas, los leucocitos y el plasma. Al mismo tiempo, dentro del plasma encontramos siguiendo el mismo orden y dividiéndolo en tercios de tamaño similar, una fracción de PRP, una fracción de concentración intermedia de plaquetas y una fracción de PPP. Mediante pipeteado se eliminan las fracciones de PPP y de plasma de concentración intermedia en plaquetas y se extrae el PRP. Una vez obtenido el PRP, se debe activar para que liberen las proteínas, por ejemplo las BMP. Para activar el PRP se utiliza un compuesto basado en cloruro cálcico y trombina que se mezcla con el PRP *in situ* o fuera de la herida. Cuando el PRP se activa previamente a su colocación, la mezcla activada debe ser aplicada en los 10 primeros minutos para evitar la retracción del coágulo (Rodríguez *et al*, 2012). El PRP libera GF, que estimulan la duplicación, activación y crecimiento de las MSC. La acción de las BMP está mediada por receptores tipo I y II que pueden unirse independientemente a la BMP o al mismo tiempo, teniendo una acción sinérgica. Una vez activado, el complejo receptor traduce señales intracelulares para la diferenciación de las MSC en células osteoprogenitoras que por mediación de las BMP y otros GF se diferencian en los osteoblastos, fibroblastos y células endoteliales (Forriol, 2010).

6.2.2 Carriers utilizados para la aplicación de factores de crecimiento

Los carriers o transportadores son los materiales en los que se colocan los distintos GF para colocarlos en el hueso que buscamos regenerar. Existen tipos de carriers: materiales inorgánicos, polímeros sintéticos, polímeros naturales y los composites. Estos últimos composites son mezclas de los anteriores (Forriol, 2010). Según Fufa *et al* (2008), el colágeno tipo I y la protrombina son formas adecuadas para la liberación de los factores de crecimiento y producen una menor retracción del

coágulo que la trombina bovina. Cabe destacar el desarrollo actual y la futura utilización de los nuevos geles como carriers como en el estudios de Van der Stok *et al* (2015) o los carriers inyectables, como en los estudios sobre animales de Song *et al* (2014), Kisiel *et al* (2013) o Martínez-Sanz *et al* (2012).

6.2.3 Autoinjertos vs aloinjertos tratados con BMP OP-1

Según un estudio de Salkeld *et al* (2001) realizado sobre 24 perros, los principales defectos óseos pueden tratarse con aloinjertos óseos combinados con OP-1, en lugar de autoinjertos. Este estudio determinó que la combinación de aloinjerto óseo y OP-1 dio como resultado una curación óptima del defecto similar a la obtenida con autoinjertos mezclados con OP-1, de acuerdo con los parámetros radiográficos, mecánicos e histológicos medidos en dicho estudio. Por tanto, evitando la necesidad de cosechar hueso autógeno, se elimina el tiempo quirúrgico adicional y el riesgo asociado con un segundo procedimiento quirúrgico. Así mismo, el estudio de Dickinson *et al* (2008) sobre 21 pacientes encontró una disminución de las complicaciones (11% frente a 50%) y mayor aumento del rellenado óseo (95% frente a 63%) del defecto alveolar en los pacientes tratados con BMP-2 frente a los tratados con injerto ilíaco tradicional.

6.3 POSIBLES USOS DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

6.3.1 Uso de factores de crecimiento tras extirpar un tumor

Una reconstrucción adecuada tras una gran resección oncológica debe acelerar la recuperación posoperatoria, lograr una funcionalidad razonable, tener un porcentaje aceptable de buenos resultados y ser lo suficientemente estética para permitir la reinserción social del paciente con la menor alteración posible del esquema corporal (Damonte, 2006). Según Ardila (2009), el desarrollo de procedimientos de reconstrucción efectivos utilizando factores osteoinductivos sin necesidad de injertos óseos, tendría un fuerte impacto sobre las cirugías reconstructivas de cabeza y cuello. Por otro lado, el estudio *in vitro* de Kim *et al* (2014) apuntaba a un aumento de la capacidad invasiva de las células cancerosas en el COCE tras la aplicación de rhBMP-2 y la necesidad de un examen diagnóstico cuidadoso para descartar la

posible presencia de tejido canceroso previo al uso de rhBMP-2.

A la hora de utilizar los factores de crecimiento en el tratamiento de los defectos óseos tras la extirpación de un tumor, es importante que la eliminación haya sido completa. Como señala Escajadillo (2009), la angiogénesis consiste en el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a través de un epitelio preexistente, que favorece el crecimiento tumoral más allá de su tamaño microscópico. Muchos factores de crecimiento y las citosinas, incluyendo el factor de crecimiento el FCEV, promueven la angiogénesis. Asimismo, la actividad angiogénica puede influenciar el potencial metastásico del tumor al exponerlo a una mayor superficie endotelial, que con ello aumenta las probabilidades de diseminación hematogena. Un aumento en los niveles de FCEV, detectados mediante una prueba ELISA, se relaciona con una mayor recurrencia tumoral y tiempos de supervivencia más cortos.

6.3.2 Distracción osteogénica

El estudio de Robiony *et al* (2008) en 12 pacientes con 5 años de seguimiento, determinó que la combinación de la distracción ósea alveolar junto al uso de gel de PRP es un procedimiento efectivo y predecible en la restauración protésica con implantes de los rebordes alveolares de mandíbulas atrofiadas de forma severa, asegurando una estabilidad a largo plazo del hueso obtenido con una tasa de supervivencia y éxito del implante aceptables.

6.3.3 Traumatología maxilofacial

En el caso de las heridas de bala, puede existir una significativa zona de daño necrótico, que puede requerir posterior desbridamiento y reconstrucción secundaria. Por tanto, será más complicado el cierre de los tejidos blandos y evitar la contaminación y pérdida de la BMP-2 (Ardila, 2009). En el estudio de Carter *et al* (2008) sobre 5 pacientes con grandes defectos mandibulares reconstruidos con rhBMP-2, se concluyó que los defectos óseos mandibulares pueden ser tratados exitosamente con esta técnica, a pesar de que solo 3 de ellos mostraron una sensible mejoría. En el caso de las grandes reconstrucciones óseas, el estudio de Su *et al* (2013) muestra que el uso de composites de nueva generación que liberan al mismo

tiempo BMP-2 y bFGF, presentan un mayor desarrollo tanto vascular como óseo que los no combinados.

6.3.4 Preservación del alveolo

Para Camargo y Menlick (2013), el rhBMP-2 cumple con las características adecuadas de obtención y manipulación para la preservación del reborde alveolar post-exodoncia tanto para la posterior colocación de una prótesis convencional como implantosoportada. Así mismo, el estudio multicéntrico randomizado de Fiorellini *et al* (2005) sobre 80 pacientes, mostró una sensible mejora del hueso neoformado en el alveolo post-extracción con rhBMP-2 (1.5mg/mL). Esto se determinó en relación a la colocación de implantes dentales en los pacientes tratados con rhBMP-2 frente al grupo de los no tratados o tratados con un placebo, siendo el placebo una esponja reabsorbible de colágeno. Los pacientes tratados con rhBMP-2 a 1.5mg/mL obtuvieron una mayor mejora que los tratados con rhBMP-2 a 0.75mg/mL o sólo con la esponja de colágeno no impregnada. Por último, los no tratados fueron los que obtuvieron peores resultados en cuanto a cantidad de hueso formado, calidad del hueso para la colocación posterior de un implante o la necesidad de un segundo aumento de la cresta alveolar.

6.3.5 Tratamiento de la periimplantitis

De acuerdo con Zablotsky y Kwan (2013), el rhBMP es un tratamiento adecuado para la corrección de los defectos periimplantarios en los casos de defectos óseos avanzados o amplios de dos a tres paredes que incluyan una pérdida horizontal amplia.

6.3.6 Elevación del seno maxilar

El estudio de Boyne *et al* (2005) sobre 48 pacientes sometidos a elevación del seno maxilar y posterior colocación de al menos un implante, concluyó que en los pacientes sometidos a la cirugía con rhBMP-2 a concentraciones de 0.75mg/mL y 1.50 mg/mL se obtenían resultados similares a los tratados con injerto óseo. La principal diferencia que halló este estudio fue una mayor velocidad en la formación de hueso en los pacientes a los cuales se les había administrado la mayor

concentración de rhBMP-2. De manera similar, el estudio de Anitua *et al* (2012) con elevación bilateral del seno con bio-oss® mezclado o no con PRGF, concluyó que el PRGF disminuía la inflamación y aumentaba tanto la formación de hueso como la vascularización del tejido óseo en el seno tratado con PRGF. También relata que estos pacientes mostraban una mayor molestia en el seno tratado solo con bio-oss® frente al seno tratado con bio-oss® y PRGF.

6.3.7 Osteorradionecrosis mandibular

El caso publicado por Scala *et al* (2010) muestra una correcta regeneración ósea en un paciente con ORNM con un seguimiento de 2 años tras introducir PRP en el defecto necrótico para mimetizar el proceso de curación normal que si no se vería comprometido por una vascularización inadecuada. Por otro lado, también advierte de que el edentulismo del paciente podría haber reducido las complicaciones asociadas.

6.4 PERSPECTIVAS DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

Como ya señalaba López (1997), la mayoría de los biomateriales de regeneración se van a ver reemplazados por el empleo de proteínas morfogenéticas y cultivos de distintos tipos de tejidos. De las proteínas morfogénicas la más investigada y desarrollada en el campo de la cirugía maxilofacial es, sin duda, la BMP debido quizás a la dificultad de reemplazo del tejido óseo. Sin embargo, una reciente revisión online de julio este año realizada por Jovani-Sancho *et al* (2015) sobre los estudios en 4 protocolos aceptados de obtención de GF, señala la poca eficacia del PRP y el PRGF, y recomienda que no se utilice en cirugías orales debido a la relación coste-beneficio. Por otro lado, el estudio de Lissenberg-Thunnissen *et al* (2011), sugiere que en un futuro, debido a los nuevos métodos de producción de rhBMP-2 y a otros inductores locales de BMP, se conseguirá un abaratamiento de esta técnica que unido a los menores tiempos de cirugías y a los bajos tiempos de estancias hospitalarias, resultará en una relación coste-beneficio positiva. Esta divergencia de resultados y opiniones en cuanto al uso de los distintos protocolos de uso de GF dentro de la comunidad científica es similar a la que podemos ver entre otros grupos de investigadores como los artículos de Anitua *et al* (2011) y Dohan *et*

al (2010).

6.5 EFECTOS ADVERSOS LOCALES Y SISTÉMICOS DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

Para Lissenberg-Thunnissen *et al* (2011), los principales efectos adversos de los GF son los relacionados con la estimulación de las células cancerosas, la formación de hueso ectópico y los relacionados con la administración de dosis suprafisiológicas. En cuanto a la estimulación de células cancerosas, el estudio de Mines *et al* (2011) en 93.654 pacientes tratados con rhBMP-2, no encontró una mayor incidencia de cáncer de la que cabría esperar. Respecto a la formación de hueso ectópico, solo se ha encontrado en los estudios sobre animales cuando las dosis aplicadas eran muy altas. Por último, la administración de dosis suprafisiológicas de BMP que pretendía aumentar la eficacia del tratamiento, ha demostrado tener el efecto contrario. Aparte de esto, es una conclusión generalizada que la aplicación local de GF no tiene efectos negativos. En cuanto a la situación local del paciente, el estudio de Mozzati *et al* (2015) con 1267 implantes colocados con PRGF-Endoret® en 235 mujeres a las que se les estaban administrando bifosfonatos orales, no mostró en ninguno de los casos osteonecrosis mandibular.

7. CONCLUSIONES

1. Tras revisar la bibliografía actual siguiendo los parámetros descritos en el apartado Material y Métodos, esta revisión no ha hallado ningún estudio científico realizado en humanos de evidencia 1a en la escala del centro de medicina basada en la evidencia de Oxford (2009) con aplicación de los GF en la regeneración ósea u otros ámbitos de la odontología. A pesar de ello, estudios con niveles de evidencia 1b, como el de Dickinson *et al* (2008) o Fiorellini *et al* (2005) sí sugieren una mejor formación de hueso en los pacientes tratados con BMP-2 o rhBMP-2 respectivamente. Esto, unido a otros estudios, nos indica que el futuro de la regeneración ósea pasa por la utilización de GF.

2. En cuanto a la relación coste-beneficio del uso de GF en la regeneración ósea, encontramos que resulta especialmente beneficiosa para el paciente, en los casos en los que la alternativa sería un injerto de hueso autólogo. Esto es tanto por la menor morbilidad y disminución del dolor para el paciente, como por los tiempos de cirugías y postoperatorio.

3. En cuanto a otros usos en odontología, los GF muestran un alto éxito en la regeneración de tejido blando y algo menor en cuanto a la regeneración nerviosa.

4. El mayor sesgo que ha encontrado esta revisión, ha sido la falta de estudios que relacionen el uso de los GF en pacientes con patologías locales o sistémicas previas que puedan comprometer el tratamiento de regeneración ósea utilizando GF.

5. Otro de los sesgos encontrados es el referente a los riesgos y situaciones adversas derivadas del uso de GF. Siendo la situación odontológica más relevante la contraindicación de utilizar GF en pacientes que han sido intervenidos para la extirpación de tumores en la cavidad oral cuando no se tiene certeza de la extirpación completa del tumor.

6. A la vista de los artículos revisados, resulta imprescindible estandarizar los métodos de obtención de los GF, las pautas de su aplicación (dosis, ritmo de liberación, duración de la exposición) y los criterios de valoración de eficacia para poder obtener un análisis de eficacia con altos niveles de evidencia científica.

8. BIBLIOGRAFÍA

Ai-Aql ZS, Alagl AS, Graves DT, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *J Dent Res.* 2008; 87(2): 107-118.

Anitua E, Prado R, Orive G. Bilateral sinus elevation evaluating plasma rich in growth factors technology: a report of five cases. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012; 14(1): 51-60.

Anitua E, Sánchez M, Prado R, Orive G. Plasma rich in growth factors: The pioneering autologous technology for tissue regeneration. *J Biomed Mater Res A.* 2011; v. 97A(4): 536.

Ardila Medina CM. Base theories and the clinical application of bone morphogenetic proteins in maxillofacial surgery. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac.* 2009; 3: 3.

Behnia H, Khojasteh A, Esmaeelinejad M, Naghdi N. Effects of different growth factors on new bone formation: a systematic review. *Journal of Islamic Dental Association of Iran (JIDAI).* 2012; 2: 24.

Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, Moy PK, Nevins M, Spagnoli DB, Triplett RG. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63(12): 1693-1707.

Camargo PM, Melnick PR. Preservation of alveolar ridge dimensions following tooth extraction. En Harpenau LA, Kao RT, Lundergan WP, Sanz M, compiladores. *Hall's Critical Decisions in Periodontology and Dental Implantology.* Shelton, Connecticut: People's Medical Publishing House–USA; 2013. p. 320-322.

Carter TG, Brar PS, Tolas A, Beirne OR. Off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) for reconstruction of mandibular bone defects in humans. *J Oral Maxillofac Surg,* 2008; 66: 1417-1425.

Damonte MM, Cirugía de cabeza y cuello. En Broto MG, Delor SM, compiladores.

Instrumentación Quirúrgica. Técnicas por especialidades. V- 2-1ª parte. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006. p. 27.

Dickinson BP, Ashley RK, Wasson KL, O'Hara C, Gabbay J, Heller JB, Bradley JP. Reduced morbidity and improved healing with bone morphogenetic protein-2 in older patients with alveolar cleft defects. *Plast Reconstr Surg.* 2008; v. 121(1): 209–217.

Dohan DM, Bielecki T, Del Corso M, Inchingolo F, Sammartino G. Shedding light in the controversial terminology for platelet-rich products: Platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), platelet-leukocyte gel (PLG), preparation rich in growth factors (PRGF), classification and commercialism. *J Biomed Mater Res A.* 2010; 95: 1280–1282.

Escajadillo JR. Patología del cuello: tiroides, paratiroides y colgajos miocutáneos. En Escajadillo JR, compilador. *Oídos, nariz, garganta y cirugía de cabeza y cuello.* 3ª edición. México D.F.: El Manual Moderno; 2009. p. 699.

Fernández-Tresguerres Hernández-Gil I, Alobera Gracia MA, del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; 11: E151-7.

Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, Malmquist J, Lilly LC, Spagnoli D, Toljanic J, Jones A, Nevins M. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol.* 2005; 76(4): 605-613.

Forriol Campos F, Terapias biológicas en la reparación del sistema musculoesquelético. En Forriol Campos F, compilador. *Manual de Cirugía Ortopédica y Traumatología.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 97-104.

Fufa D, Shealy B, Jacobson M, Kevy S, Murray MM. Activation of platelet-rich plasma using soluble type I collagen. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66: 684-690.

Ginereda Mati I. El crecimiento y sus alteraciones. En Forriol Campos F, compilador. *Manual de Cirugía Ortopédica y Traumatología.* Madrid: Editorial

Médica Panamericana; 2010. p. 79.

Jovani-Sancho MD, Sheth CC, Marqués-Mateo M, Puche-Torres M. Platelet-Rich Plasma: A Study of the Variables that May Influence Its Effect on Bone Regeneration. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015. doi: 10.1111/cid.12361.

Kim M, Kim K, Jin Kim J, Kim K. BMP-2 Promotes Oral Squamous Carcinoma Cell Invasion by Inducing CCL5 Release. *PLoS One*. 2014; 9(10): e108170.

Kisiel M, Klar AS, Martino MM, Ventura M, Hilborn J. Evaluation of Injectable Constructs for Bone Repair with a Subperiosteal Cranial Model in the Rat. Neves NM, ed. *PLoS ONE*. 2013; 8(8): e71683.

Lissenberg-Thunnissen SN, de Gorter DJJ, Sier CFM, Schipper IB. Use and efficacy of bone morphogenetic proteins in fracture healing. *Int Orthop*. 2011; 35: 1271–1280.

López Arranz JS. Biomateriales en cirugía Maxilo-facial. En Martínez Rodríguez E, Paz Jiménez J, compiladores. *Biomateriales en cirugía*. Oviedo: Servicio de publicaciones. Universidad de Oviedo; 1997. p. 240.

Martínez-Sanz E, Varghese OP, Kisiel M, Engstrand T, Reich KM, Bohner M, Jonsson KB, Kohler T, Müller R, Ossipov DA, Hilborn J. Minimally invasive mandibular bone augmentation using injectable hydrogels. *J Tissue Eng Regen Med*. 2012; 6 Suppl 3: s15–23.

Mines D, Gu Y, Kou TD, Cooper GS. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 and pancreatic cancer: a retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011; 20: 111-118.

Mozzati M, Arata V, Giacomello M, Del Fabbro M, Gallesio G, Mortellaro C, Bergamasco L. Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic women under bisphosphonate therapy. 2015; v. 26 (3): 749-755.

Nápoles González IJ, Batista Zaldívar XB, Rivero Pérez O, Díaz Gómez SM,

Fernández Frach N. Incidencia de la alveolitis. Rev Arch Méd Camagüey. 2009; v. 13 n. 2.

Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence (March 2009) visitado el 1 de agosto de 2015. Disponible en <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

Parapar Barrera C, Rey Campos J, Fernández Nuevo JL, Ruiz Yaniz M. Informe de la I+D+i sobre envejecimiento. Fundación General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid; Nov 2010.

Reddi AH. Bone Morphogenetic Proteins: From Basic Science to Clinical Applications. J Bone Joint Surg (Am). 2001; 83(1 suppl 1): S1 -S6.

Robiony M, Zorzan E, Polini F, Sembronio S, Toro C, Politi M. Osteogenesis distraction and platelet-rich plasma: Combined use in restoration of severe atrophic mandible. Long-term results. Clin Oral Implant Res. 2008; 19: 1202-1210.

Rodríguez Flores J, Palomar Gallego MA, Torres García-Denche J. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. Rev Esp Cir Oral Maxilofac. 2012; 34(1): 8-17.

Salkeld SL, Patron LP, Barrack RL, Cook SD. The effect of osteogenic protein-1 on the healing of segmental bone defects treated with autograft or allograft bone. J Bone Joint Surg Am. 2001; 83-A(6):803-816.

Scala M, Gipponi M, Mereu P, Strada P, Corvò R, Muraglia A, Massa M, Bertoglio S, Santi P, Cafiero F. Regeneration of mandibular osteoradionecrosis defect with platelet rich plasma gel. In Vivo. 2010; 24(6): 889-893.

Seibert JS. Reconstruction of deformed, partially edentulous ridges, using full thickness onlay grafts. Part I. Technique and wound healing. Compend Contin Educ Dent. 1983; 4(5): 437-453.

Song S-H, Yun Y-P, Kim H-J, Park K, Kim SE, Song H-R. Bone Formation in a Rat Tibial Defect Model Using Carboxymethyl Cellulose/BioC/Bone Morphogenic

Protein-2 Hybrid Materials. *BioMed Research International*. 2014; 2014:230152. doi:10.1155/2014/230152.

Su J, Xu H, Sun J, Gong X, and Zhao H. Dual Delivery of BMP-2 and bFGF from a New Nano-Composite Scaffold, Loaded with Vascular Stents for Large-Size Mandibular Defect Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(6): 12714–12728.

Sykaras N, Triplett RG, Nunn ME, Iacopino AM, Opperman LA. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on bone regeneration and osseointegration of dental implants. *Clin Oral Implants Res*. 2001; 12(4): 339-349.

Toriumi DM, Kotler HS, Luxenberg DP, Holtrop ME, Wang EA Mandibular reconstruction with a recombinant bone-inducing factor. Functional, histologic, and biomechanical evaluation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991; 117(10): 1101-1112.

Van der Stok J, Koolen MK, de Maat MP, Yavari SA, Alblas J, Patka P, Verhaar JA, Van Lieshout EM, Zadpoor AA, Weinans H, Jahr H. Full regeneration of segmental bone defects using porous titanium implants loaded with BMP-2 containing fibrin gels. *Eur Cell Mater*. 2015; v. 29: 141- 154.

Zablotsky MH, Kwan JY. Peri-implantitis: Surgical management. En Harpenau LA, Kao RT, Lundergan WP, Sanz M, compiladores. *Hall's Critical Decisions in Periodontology and Dental Implantology*. Shelton, Connecticut: People's Medical Publishing House–USA; 2013. p. 344-345.