

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA III



“Eficacia y seguridad del PRGF®-Endoret®, en la cicatrización del alveolo post extracción: Estudio Piloto.”

Trabajo de Investigación

Jacopo Maria Saletta 2014

Tutora: Dra. Cristina Barona

A mi familia por su apoyo.

A la Dra. Barona.

A Marisa por haber estado a mi lado cuando la necesitaba.

ÍNDICE

1. LISTADO DE ABREVIATURAS	1
2.RESUMEN	3
3.SUMMARY	6
4. INTRODUCCIÓN	9
4.1 INTRODUCCIÓN	10
4.2 ANTECEDENTES	12
4.3 JUSTIFICACIÓN	17
5. OBJETIVO E HIPÓTESIS	19
5.1 PLANTEAMIENTO DE LA PREGUNTA CLÍNICA	20
5.2 OBJETIVOS	20
5.3 HIPÓTESIS	20
6. PACIENTES Y MÉTODOS	21
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	22
6.2 LOCALIZACIÓN	22
6.3 RESPONSABLES DEL ESTUDIO	22
6.4 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES	23
6.5 ASIGNACIÓN AL AZAR Y OCULTAMIENTO DE LA ASIGNACIÓN	24
6.5.1 ENMASCARAMIENTO	25
6.6 RECURSOS HUMANOS	26
6.7 SELECCIÓN DE LA MUESTRA	26
6.8 MATERIAL	26
6.9 MÉTODO	30
6.9.1 INDICE CURACION TEJIDOS BLANDOS	34
7. RECOGIDA DE DATOS, MANEJO Y ANÁLISIS	35
7.1 RECOGIDA Y MANEJO DE DATOS	36
7.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	36
7.2.1 Calculo tamaño muestral	36
8. ADMINISTRACIÓN DEL ESTUDIO Y ASPECTOS ÉTICOS	37
9. RECURSOS NECESARIOS	39
10. LÍNEA DE TIEMPO	41
11.RESULTADOS	43
11.1 Datos basales	45
11.2 Curacion tejidos blandos	46
11.3 Tamaño muestral	46
12.DISCUSION	47
13.CONCLUSIONES	51
14. BIBLIOGRAFÍA	53

15. ANEXOS	57
15.1 Hoja de información y consentimiento	58
15.2 Hoja de recogida de datos para el investigador	65
15.3 Estadísticos	67

1.Listado de abreviaturas

1. LISTADO DE ABREVIATURAS

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

EGF: factor de crecimiento epitelial.

HGF: factor de crecimiento hepático.

IGF: factor de crecimiento similar a la insulina.

IL: interleucina

LR-PRP: plasma rico en plaquetas y rico en leucocitos.

LP-PRP: plasma rico en plaquetas y pobre en leucocitos.

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

PPP: plasma pobre en plaquetas.

PRGF: plasma rico en factores de crecimiento.

PRP: plasma rico en plaquetas.

PRPGF: plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento.

TGF- β : factor de crecimiento transformante β .

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

2.Resumen

2. RESUMEN

Introducción

Las extracciones dentarias tienen una alta prevalencia en la población y conllevan múltiples complicaciones. Para evitar estas complicaciones y para permitir una correcta colocación de un implante dental, recientemente se propuso el uso de concentrado de plaquetas como herramienta útil en permitir la regeneración ósea y tisular.

El objetivo principal del estudio ha sido determinar el tamaño muestral necesario para que la muestra sea representativa de la población, así como valorar la validez interna del protocolo.

La finalidad de este estudio es determinar si la utilización de PRGF®- Endoret® en el alveolo post- extracción supone una mejoría en la curación de los tejidos blandos.

Pacientes y métodos

Estudio piloto para validar el diseño de un futuro ensayo clínico aleatorizado con grupo control a doble ciego. Para el diseño del estudio se siguió el modelo propuesto en la declaración CONSORT 2010.

Se seleccionaron pacientes que requerían exodoncia de dientes uniradiculares, y se distribuyeron los dientes a extraer en dos grupos: grupo PRP y grupo control. En uno de los grupos (grupo experimental) se aplicó el plasma rico en factores de crecimiento, y en el otro grupo (control) no. Se evaluó la curación de los tejidos blandos mediante el índice de Landry. Se evaluó al paciente a los 7 , 14 a los y 30 días.

Resultados

Se incluyeron 10 pacientes a los que se extrajeron 19 dientes que no podían restaurarse. La edad media fue de $53,10 \pm 2,65$.

Se realizó el test no paramétrico de la U de Mann - Whitney, debido al tamaño muestral.

Se observaron diferencias significativas favorables al grupo PRP en cuanto a la curación de tejido blandos según la tabla índice de Landry ($P=0,004$) a los 7 días , ($P=0,033$) a los 14 y ($P=0,034$) a los 30 días.

El cálculo del tamaño muestral determinó que la muestra necesaria para lograr una potencia estadística adecuada sería de 96 pacientes.

Conclusiones

El protocolo evaluado tiene validez interna para estudiar el postoperatorio de la exodoncia de un diente tras la aplicación de PRGF®-Endoret ® en el alveolo postextracción.

Es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados, con tamaños muestrales adecuados para poder obtener validez externa de estos resultados.

3.Summary

3.SUMMARY

Introduction

Teeth extraction present a high prevalence and entail multiple complications. To avoid these complications and to allow the correct placement of a dental implant, recently the use of platelet rich plasma has been proposed, since it contains high growth factors concentrations that stimulate soft and hard tissue regeneration.

The principal aim of this study was to assess the sample size necessary to be representative of the population, as well as to evaluate the internal validity of the protocol.

The purpose of the study is to determine if the use of PRGF®-Endoret® in the alveolar process after tooth extraction involve a better healing of soft tissue.

Patients and method

Pilot study to validate the design of a future double blind randomized clinical trial. The study was designed following the model proposed on 2010 CONSORT statement.

Patients who required extraction of teeth were selected and their teeth distributed in two groups: PRP group and control group. One group received platelet rich in growth factors (PRP group), while the other group did not (control group)..

Patients were evaluated within 7, 14 and 30 days with Landry index. Patient and evaluator were blinded.

Results

10 patients underwent to 19 extraction of teeth that cannot be restaured. Mean age was . $53,10 \pm 2,65$

Data were submitted to statistical treatment by Mann- whitney U test due to the simple size.

There were statistical differences favourable to PRP group regarding soft tissue healing using Landry index. (P=0,004) at 7 days, (P=0,033) at 14 and (P=0,034) at 30 days.

The estimation of the sample size determined that the necessary sample to achieve suitable statistical power would be 96 patients.

Conclusions

The assessed protocol presents internal validity to study the extraction postoperative period after PRGF®-Endoret® application in the post-extraction alveoli.

It is necessary to perform randomized clinical trials, with suitable sized samples to obtain external validity.

4.Introducción

4.1 Introducción

Desde un punto de vista teórico existen muchas razones que aconsejan realizar técnicas de preservación de cresta alveolar inmediatamente después de una extracción dental, siendo una de las más importantes la estabilización del coágulo dentro del alvéolo, lo que minimiza la reducción de tejido duro y el posterior colapso de tejidos duros y blandos, al proporcionar un andamiaje para el crecimiento de componentes celulares y vasculares (1).

Por consiguiente, una buena técnica de preservación de cresta alveolar permite la correcta colocación de un implante después de 3 - 6 meses (2).

Muchas son las técnicas que han sido propuestas para preservar las dimensiones y el contorno de la cresta alveolar después de una extracción dental (2).

Estas técnicas varían desde una colocación inmediata de un implante o técnicas de relleno del alvéolo con diferentes materiales de injerto con o sin membrana (1).

Recientemente se propuso el uso de concentrado de plaquetas como herramienta útil en permitir la regeneración ósea y tisular in cirugía oral (3).

Ese procedimiento consiste en preparar un concentrado autólogo de plaquetas suspendidas en un pequeño volumen de plasma y utilizarla en los procedimientos quirúrgicos(3).

Siendo un concentrado de plaquetas es también un concentrado de los fundamentales factores de crecimiento, que son liberados activamente por las plaquetas por iniciar la completa curación de la herida.

Este concentrado incluye 3 isómeros del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF alfa alfa, PDGF beta beta, PDGF alfa beta)(1)(2) , dos factores de

crecimiento transformante (TGF beta1, TGFbeta2), y otros factores como (factor de crecimiento epitelial EGF, factor de crecimiento del endotelio vascular VEGF, factor de crecimiento similar a la insulina IGF1, factor de crecimiento hepático HGF)(3).

Además es mucho mas que un simple concentrado de plaquetas porque contiene 3 proteínas fundamentales en la adhesión celular por la osteoconducción y por la formación de matriz en hueso, tejido conectivo y migración de células epiteliales.

Estas moléculas son la fibrina, la fibronectina y la vitronectina(1).

Ese concentrado estimula varias funciones biológicas como quimiotaxis, angiogénesis, proliferación , diferenciación, maduración ; representando de ese modo una alternativa rápida por la regeneración de tejidos duros y blandos.

Las plaquetas además juegan un papel fundamental en los mecanismos de defensa en la herida, liberando péptidos de señalización que atraen a macrófagos(3,4,5,6).

La utilización de esa técnica no conlleva ningún riesgo por el paciente , su sangre es manejado en un corto lapso de tiempo y no es combinado con ningún componente exógeno(animal o humano)(7,8,9).

La eficacia del concentrado de plaquetas en procedimientos de cirugía oral ha sido motivo de debate a causa de los resultados contrastantes en los diferentes estudios clínicos(3,7).

4.2 Antecedentes

Muchos estudios *in vitro*, experimentos en animales, y ensayos clínicos soportan la eficacia de ese tratamiento en estimular la regeneración de tejidos duros(10,11,12) y blandos, reduciendo la inflamación, el dolor y los efectos secundarios (3, 13).

Se dice que su utilización reduce el dolor y la inflamación, acelera la epitelialización de los tejidos blandos y promueve la regeneración ósea (14,15).

Además el Plasma rico en factores de crecimiento gracias a su características físicas trabaja como hemostático y estabiliza y aglutina el material de injerto inmovilizando el coagulo(16,17).

Se avanza la hipótesis que la utilización de PRP promueve la proliferación de fibroblastos y la formación de cemento alrededor de un diente con un defecto periodontal (10,12).

Ha sido estudiado que los factores de crecimiento participan en todos los eventos relacionados con la diferenciación de células pluripotenciales, incluyendo las derivadas por el periodonto (10).

TGF- β , VEGF y PDGF inducen angiogénesis y formación de tejido mineralizado.

En las cirugía mucogingivales se avanza la hipótesis que disminuye el tiempo de curación de los tejidos blandos (18,19).

Por este conjunto de propiedades recientemente ha sido utilizado en técnicas de preservación alveolar con buenos resultados (20,21).

Factores de crecimiento mas investigados en regeneración tisular:

TGF- β : factor de crecimiento transformante β .

Es uno de los mayores componentes de PRP, TGF, ese factor recibe su denominación porque fue aislado en primer lugar desde células tisulares transformadas (sarcoma) (9).

TGF- B es liberado por los granulos alfa de las plaquetas, los macrófagos que infiltran la herida, fibroblastos y desde leucocitos estimulando una forma de complejo latente que debe ser activado antes de poderse unir a sus receptores.

Este factor es indispensable por el comienzo y el progreso de la curación de la herida(2).

Este factor es considerado el prototipo de una citoquina multifuncional, actuando como inhibidor y estimulador de replicación celular.

Además controla la síntesis de muchos componentes de la matriz extracelular.

ESTRUCTURA MOLECULAR

Tiene su origen en la proteolisi de un precursor que contiene 391 aminoácidos.

Un gen colocado en el cromosoma 19 es el responsable de su síntesis (8).

Tiene un peso total de 25.000 daltons, formado por dos cadenas unidas por puentes bisulfuros de 12.500 daltons (8).

La estructura molecular de este factor corresponde a un dímero con una conformación globular formada por dos subunidades de 112 aminoácidos , ocho de los nueve residuos de cisteína en cada monómero están implicados en un inusual patrón de puentes bisulfuros entre cadenas.

Las interacciones hidrofobicas entre las dos cadenas son de mayor importancia por estabilizar el dímero.

Además hay dos espacios accesibles al agua entre los puentes bisulfuros entre cadena y el core hidrofóbico de la interfase.

Aunque nueve diferentes proteínas están ligada específicamente al TGF-B solo dos (receptores I y II) son moléculas señalizadoras.

La cooperación de los dos receptores es implicada en el inicio de la señalización(4).

Subdivisión

Ese factor tiene 3 diferentes estructuras: Tgf-B1, Tgf-B2, Tgf-B3.

La estructura B1 se encuentra en plaquetas, linfocitos y neutrófilos mientras la porción B2 se encuentra mayormente en el hueso, linfocitos y neutrófilos.

Las dos tipologías de ese factor son un 72% similares.

Tgf-B3 es un heterodimero formado por una cadena de Tgf-B1 y una cadena de Tgf-B2 (8).

ACTIVIDAD EN LAS HERIDAS

Las citoquinas son unos importantes factores de comunicación celular.

TGF-B es una citoquina que tiene una actividad bifásica , tiene propiedades pro-inflamatorias(quimiotactico por neutrófilos , monocitos, mastocitos y linfocitos) y actúa como mediador anti-inflamación suprimiendo tanto la inmunidad celular que la humoral.

Por esas propiedades parece relacionarse con la resolución de la inflamación y la reparación del tejido dañado, gracias a su propiedad homeostáticas disminuye la extensión de la herida y aumenta la velocidad de su reparación(4).

Ese factor inhibe la producción de interleucina (IL-1,IL-2) y del factor de necrosis tumoral TNF-a.

Contrastando el efecto mitogénico de la IL-2 sobre células T y B y sintetizando receptores antagonista de IL-1 que median actividades antiinflamatorias (11).

Después de la aparición de una herida los gránulos alfa de las plaquetas liberan TGF-B, en forma latente que se vuelve enredado con el coagulo de fibrina(6).

Su activación representa un punto importante en regular la bioactividad de curación gracias a las múltiples vías de señalización que le pertenecen.

ACTIVIDAD EN EL HUESO

TGF-B ha demostrado tanto de inhibir la reabsorción ósea, actuando sobre la actividad de los osteoclastos como de provocar la rápida maduración del colágeno en las heridas(4).

TGF-B puede promover el crecimiento de osteoblastos y la síntesis de la matriz.

ACTIVIDAD EN LOS TEJIDOS GINGIVALES

Durante la curación de los tejidos gingivales se demostró que se diferencian unas células conocida como miofibroblastos.

Estos últimos son importantes en el cierre de la herida, sin embargo su persistencia es asociada con fibrosis y mala curación por su excesiva secreción de matriz extracelular.

Los estudios demostraron que el TGf-B es el mayor mediador responsable por la diferenciación de miofibroblastos (3).

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

Otro factor de crecimiento aislado en grandes cantidades en PRP es el factor de crecimiento plaquetario PDGF (8).

Dentro de la familia de factores de crecimiento esta proteína ha sido investigada sobretodo en regeneración de los tejidos periodontales.

Fue aislado por primera vez en los gránulos alfa de las plaquetas, además se halla en gran cantidades en macrófagos, células endoteliales, monocitos y fibroblastos(8).

Ese factor es una proteína natural que se halla en gran cantidades en la matriz ósea(12).

ESTRUCTURA MOLECULAR

La estructura molecular de ese factor corresponde a un dímero formado por tres cadenas polipeptídicas(A, B, C) unidas por enlaces disulfuros.

La cadena A es formada por 121 aminoácidos y la B por 125 aminoácidos (12)

PDGF es un polipeptido con natura catiónica que remane estable a una temperatura de 100 Cº.

Tiene un punto isoeléctrico básico(10,3) y el peso de su molécula es de 30.000 Daltons(9).

PDGF se liga a dos receptores con estructuras similar pero de diferentes tipos: PDGF receptor alfa(receptor tipo A) se une a los 3 isómeros con gran afinidad.

SUBDIVISION

Han sido individuadas cuatro formas isoméricas: PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC.

Recientemente se halla también un isómero adicional, PDGF-DD.

Se demostró que PDGF-AA no tiene capacidad quimiotáctica ni potencial para inducir reorganización en fibroblastos humanos(12).

Por otro lado PDGF-BB estimula la proliferación de osteoblastos y fibroblastos.

REGENERACION HUESO PERIODONTAL

Los osteoclastos maduros regulan la quimiotaxi de los osteoblastos, porque producen PDGF que atrae los osteoblastos hacia el sitio inflamado , así promoviendo la formación de nuevo hueso.

Entonces parece claro que el PDGF exhibe un efecto quimiotactico sobre los osteoblastos, alrededor de defectos periodontales o en los tejidos perimplantarios, promoviendo la formación de nuevo tejido óseo en la zona dañada.

4.3 Justificación

El PRP es una concentración autóloga de plaquetas humana en un pequeño volumen de plasma.

La concentración de plaquetas conlleva una elevada cantidad de diferentes factores de crecimiento que facilitan la curación de los tejidos(1).

Los factores de crecimiento son depositados en la matriz extracelular; liberándose durante la degradación de la matriz, interactúan con los receptores de células diana activando unas complejas vías de señalización que inducen la transcripción de ARNm y proteínas necesarias por los procesos regenerativos(2).

Los procesos de regeneración y la curación de heridas en el tejido periodontal incluyen una compleja cascada de eventos celulares, que incluyen migración, adhesión, proliferación , diferenciación , y la síntesis de matriz.

La migración celular requiere la coordinación de mecanismos de señalización que inducen la polarización y la adhesión a los componentes de la matriz extracelular

representando de ese modo una alternativa rápida por la regeneración de tejidos duros y blandos(3).

Las líneas guía consideran fundamental la utilización de una técnica de preservación de cresta alveolar post extracción, por la estabilización del coágulo dentro del alvéolo, lo que minimiza la reducción de tejido duro y el posterior colapso de tejidos duros y blandos, al proporcionar un andamiaje para el crecimiento de componentes celulares y vasculares que ayuden a formar nuevo tejido óseo .

Recientemente se propuso utilizar el PRP en esa técnica, hoy en día en la literatura científica hay pocos estudios que evalúen su efecto en la reducción en el tiempo de curación de los tejidos blandos y en la reducción de los tejidos duros post extracción.

5.Objetivo e Hipótesis

5.1 Planteamiento de la pregunta clínica

¿La utilización de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF®-Endoret ®) como material de injerto en las técnica de preservación de cresta alveolar post extracción disminuye el tiempo de curación de lo tejidos blandos ?

5.2 Objetivos

El objetivo general de la presente investigación es establecer el tamaño muestral,

El objetivo específico es demostrar que los beneficios de esta técnica no solo están limitados en la aglutinación del material de injerto(6), sino es una opción eficaz y segura en estimular la regeneración de tejidos blandos después de una extracción dental.

5.3 Hipótesis

Las hipótesis que queremos averiguar son:

- La utilización de PGRF en las técnicas de preservación de cresta alveolar post extracción disminuye el tiempo de curación de los tejidos blandos.
- La utilización estimula la cicatrización de los tejidos blandos.

6.Pacientes y Métodos

6.1 Diseño del estudio

Es un estudio piloto para poder validar el diseño de un ensayo clínico aleatorizado, con doble ciego.

Para el diseño del protocolo se siguió la declaración CONSORT 2010(21).

Después de la extracción los alveolos del grupo experimental fueron rellenados con PRGF®-Endoret ®, mientras en el grupo control se procedió a la simple sutura de los alveolos.

6.2 Localización

El estudio se llevará a cabo en el Hospital Virgen de la Paloma

Dirección: calle de la Loma 1

Número de Teléfono: 0034 91534820

6.3 Responsable del estudio

- Cristina Barona Dorado
- a) Numero de teléfono: 0034 914485858
- b) crisbarona@icloud.com
- c) C/ García Paredes 8, 28006 Madrid – ES

6.4 Selección de los pacientes

Se realizó un primer muestreo no probabilístico de casos consecutivos: la selección de los pacientes vino dada de acuerdo a todos los criterios de inclusión y exclusión que aparecen en la tabla 1.

Criterios de inclusión:
Sujetos de ambos sexos mayores de edad que tras haber recibido información sobre el diseño, los fines del estudio, los posibles riesgos que de él pueden derivarse y de que en cualquier momento pueden denegar su colaboración, otorguen por escrito su consentimiento para participar en dicho trabajo.
Pacientes donde estaban indicadas extracciones de dientes uniradiculares por imposibilidad a ser tratados.
Pacientes capaces de comprender y llevar a cabo las instrucciones dadas por los investigadores.
Pacientes con buen estado de salud, ASA I o II.
Criterios de exclusión:
Menores de 18 años.
Pacientes ASA III y ASA IV.
Pacientes fumadores.
Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
Enfermedades sistémicas.
Inmunosupresión. Pacientes tratados con cortisona en los últimos 12 meses.
Pacientes que hayan recibido tratamiento con AINEs, anticoagulantes o ácido acético salicílico.
Pacientes que hayan recibido tratamiento con bifosfonatos.
Pacientes con signos de displasia o lesiones precancerosas.

Tabla 1: criterios de inclusión

El consentimiento informado ha sido obtenido de todos los pacientes seleccionados para el estudio. pacientes sanos han sido seleccionado. (anexo 1)

Todos los pacientes seleccionados tuvieron que cumplir todos los criterios de inclusión.

Aquellos que cumplían uno o mas criterios de exclusión no fueron seleccionados para el estudio.

En todos los pacientes estaba indicada una extracción de uno o mas dientes uniradiculares a causa de el diente que no se podía tratar .

La totalidad de los pacientes fueron sometidos a anamnesis y explorados clínicamente. La exploración radiográfica consistió, en todos los casos, en una radiografía periapical en los dientes para exodonciar.

Se seleccionaron los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y que presentaban exodoncias con una dificultad quirúrgica similar.

Se incluyeron en el presente estudio pacientes que acudieron al Servicio de Cirugía Bucal e Implantología del Hospital Virgen de la Paloma de Madrid.

6.5 Asignación al azar y ocultamiento de la asignación

Los alveolos se asignaron en manera completamente aleatoria al grupo experimental(PRGF®-Endoret ®) o al grupo control.

Se realizó con un programa de aleatorización generado por ordenador.

Los códigos de asignación al azar fueron encerrados en sobres cerrados, opacos y numerados secuencialmente.

La asignación de los alveolos de los pacientes a alguno de los grupos se reveló por el investigador al odontólogo encargado del procedimiento quirúrgico, justo antes de la canulación venosa en el día de la cita para la extracción sanguínea de los pacientes.

Las muestras de sangre fueron tomadas sólo para los alveolos asignados al azar al grupo PRGF®-Endoret® (PRP).

6.5.1 Enmascaramiento

Se realizó un doble enmascaramiento en el que se mantuvieron cegados a los pacientes intervenidos y al evaluador. Tan sólo el odontólogo supo en qué lado fue colocado el plasma rico en plaquetas, y no intervino en la valoración de los resultados. Durante las extracciones dentarias en los alveolos asignados al grupo PRP (experimental) se procedió a la extracción de plasma y a la preparación del concentrado de plaquetas por la aplicación de PRGF®, mientras que en los asignados al grupo control se procedió tan solo a la venopunción. Durante este procedimiento el paciente tenía los ojos cubiertos con un paño estéril, no pudiendo ver si se realizaba la extracción de sangre. El paño esteril se mantuvo sobre los ojos del paciente durante toda la intervención para evitar que viera si se administraba el concentrado de plaquetas. El evaluador no era presente durante la intervención, solo se encargó de tomar las medidas basales preoperatoria y evaluar el paciente en los controles sucesivos.

Para facilitar el ciegamento del evaluador todas las intervenciones fueron realizadas un lunes y todas las mediciones se realizaron un viernes para evitar

que el evaluador estuviera presente en el hospital en el momento de la intervención.

6.6 Recursos Humanos

Un odontólogo realizará las exodoncias atraumáticas y colocará el PRGF®-Endoret® en el alvéolo post extracción.

Dos odontólogos, evaluarán los signos de curación según el índice de curación de Landry (22).

6.7 Selección de la muestra

El presente estudio constó de 19 alveolos (10pacientes). Los datos obtenidos a partir de esta muestra se emplearon como estudio piloto para la determinación del tamaño muestral representativo de la población.

6.8 Material

PREPARACION PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO (PRGF®-Endoret®)

La extracción de sangre se ha obtenido antes de la cirugía , justo antes de la administración de la anestesia.

Se realizó presión con una cinta de goma y, con una gasa mojada en alcohol, se desinfectó el área donante.



Figura 1: Extracción de sangre.

Se insertó la aguja y se mantuvo el brazo estable (figura 1). Una vez relleno el tubo, se agito para distribuir el anticoagulante (citrato sódico). Se llenaron 4 tubos de 9 cc con citrato sódico. Una vez obtenida la sangre del paciente, se procedió a su centrifugado en la máquina centrífuga System IV, con los parámetros de centrifugación que tiene predefinidos: centrifugado a 460 g durante 8 minutos. De esta manera la sangre ha sido separada en diferentes fracciones obtenidas por gradiente de densidad: fracciones 1, 2, serie blanca y serie roja (Figura 2)

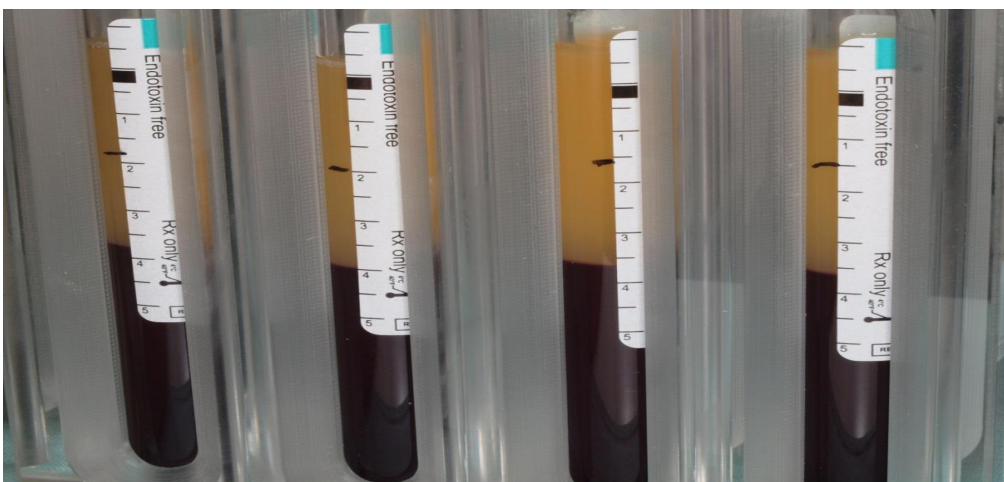


Figura 2: Fracciones 1 y 2, serie blanca y serie roja.

El tiempo entre la formación del gel y su inserción en el alveolo se estandarizo en 5- 10 minutos.

Para la formación de la membrana de fibrina se extrajeron 2 cc de la fracción 1 de cada tubo (8 cc en total), situada por gradiente de densidad en la zona superior, por encima de la fracción 2. A su vez, para lograr el coágulo de plasma rico en plaquetas PRGF®-Endoret® se obtuvieron 2 cc de la fracción 2 de cada tubo (8 cc en total), que se encuentra inmediatamente superior a la serie blanca, evitando aspirar elementos celulares de la misma (Figura 3).



Figura 3: Aspiración de la fracción 1.

La activación del plasma se llevó a cabo con cloruro cálcico (PRGF® a ctivador: 50µL por cada centímetro cúbico de plasma) (Figura 4).

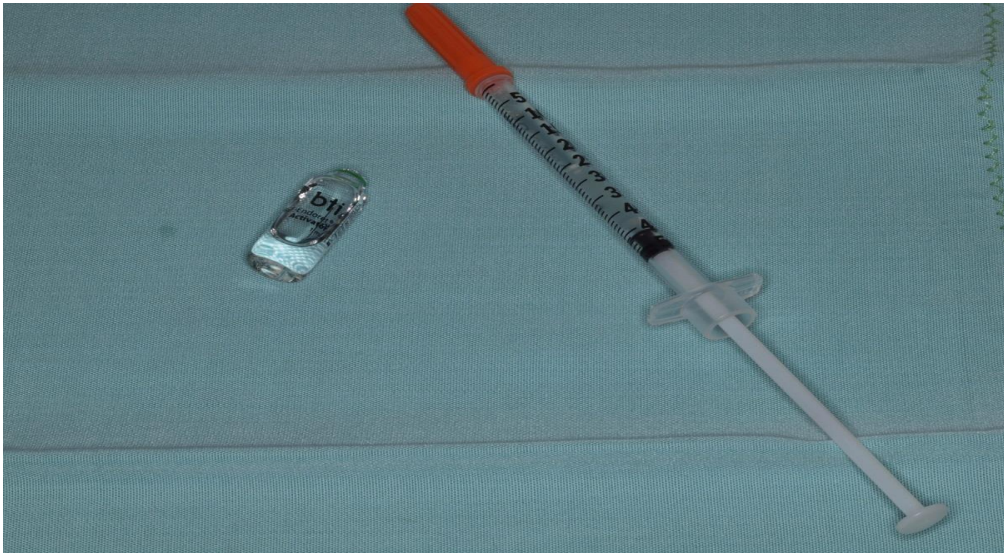


Figura 4: Cloruro cálcico para la activación de las fracciones 1 y 2.

En primer lugar, se colocó la mezcla en un recipiente, para introducirlo en el horno Plasmaterm H® (37° C) durante 30 minutos. Al cabo de este tiempo se obtuvo la membrana de fibrina a partir de la fracción 1, con mejores propiedades elásticas, que cubrirá el coágulo de PRGF® en el alveolo (Figura 5).

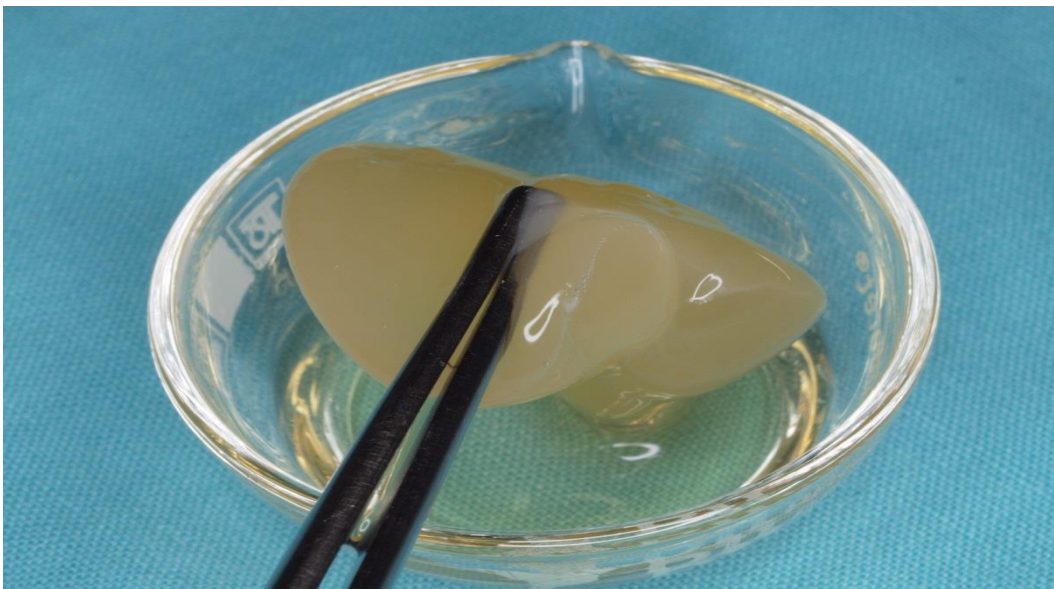


Figura 5: Membrana de fibrina obtenida a partir de la fracción 1.

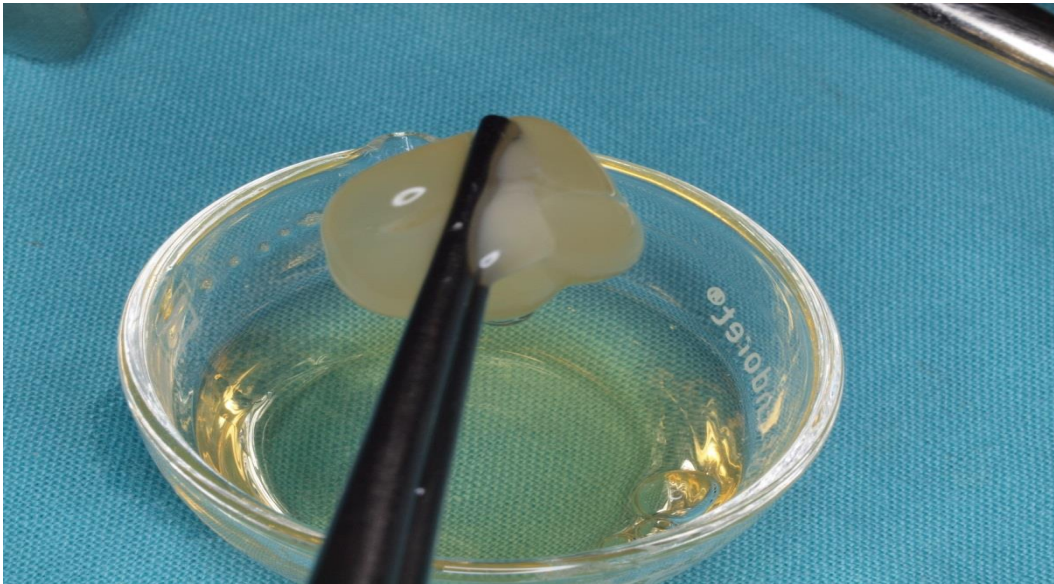


Figura 6: Coágulo de PRGF®-Endoret®.

Para la obtención del coágulo de PRGF® se mantuvo la fracción 2 de plasma en el horno Plasmaterm H ® durante 2-5 minutos, transcurridos los cuales se obtuvo el coágulo para su introducción en el alveolo (Figura 6).

6.9 Método

Período pre operatorio:

Los pacientes firmaron un consentimiento informado donde aceptaban participar en un ensayo clínico aleatorizado con doble ciego.

Periodo operatorio:

Las exodoncias se ejecutaron por el mismo odontólogo y de la forma mas traumática posible, después de la exodoncia, el alvéolo fue cureteado

cuidadosamente. Figura 7



Figura 7: exodoncia atraumatica y legrado del alveolo.

En los 9 alveolos del grupo experimental (PRP) el defecto se rellenó con PRGF®-Endoret®. Figura 8

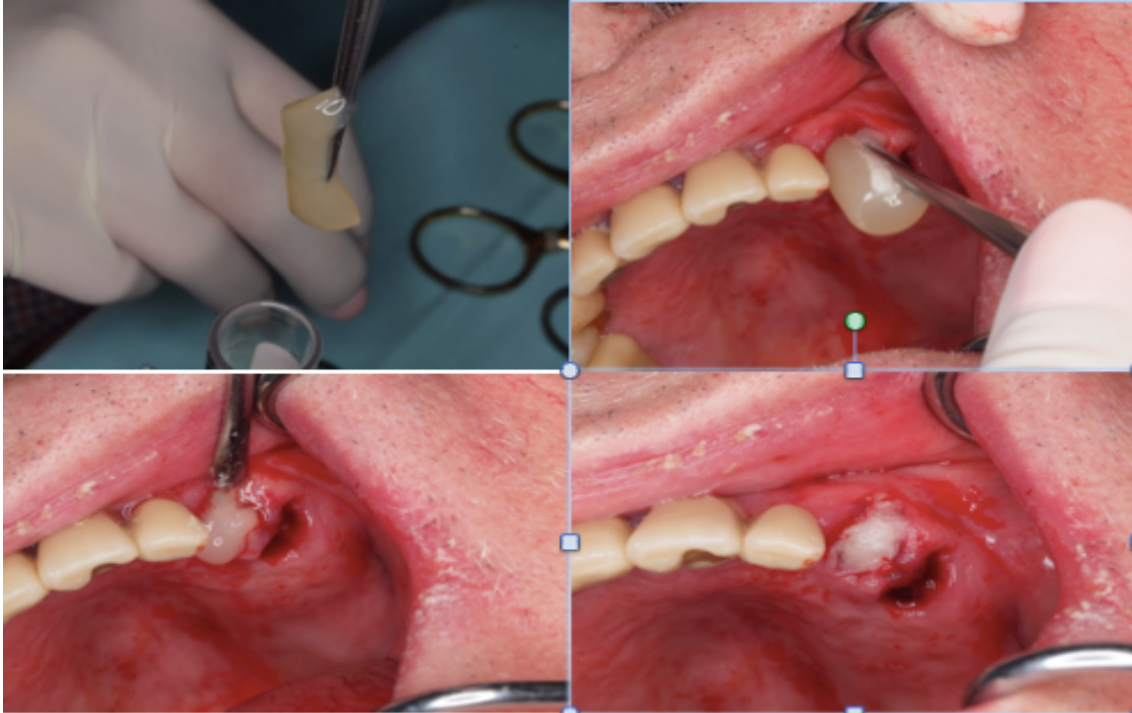


Figura 8 : aplicación PRGF®-Endoret ® post extracción.

En el grupo control el protocolo quirúrgico fue el mismo pero no se utilizó PRGF®-Endoret ® para rellenar el alveolo post extracción.

Periodo post operatorio:

Cada paciente recibió tratamiento antibiótico, post operatorio Amoxicilina 1.5 gr/día por 5 días. Ibuprofeno de 600 Mg cada 8 horas en caso de ser requerido por el paciente.

Se recomendó a los pacientes una dieta blanda y no caliente durante las siguientes 48 horas .

Además el cepillado tuvo que ser cuidadoso y alejado de la zona operatoria. Se les entregó el numero de teléfono para contactar al odontólogo en caso de sangrado postoperatorio y en caso de dolor resistente a analgésico.

Se realizaron las revisiones post operatorias a los 7, 14 y 30 días posteriores al

tratamiento quirúrgico.

Medición de las variables

6.9.1 Índice curación tejidos blandos

En la misma semana post extracción (día 7), una medición sobre la curación de los tejidos blandos alrededor del alveolo fue llevada a cabo utilizando el índice de curación de Landry (22). Esa medición se repitió a los 14 y 30 días.

Índice De curación	Criterios
Muy pobre	<ul style="list-style-type: none"> -Color tejido: mas del 50% de encía presenta coloración rojo intenso -Respuesta a la palpación: sangrado. -Tejido de granulación : presente - Margen de incisión: no es epitelializado, con perdida de epitelio mas allá del margen - Supuración : presente
Pobre	<ul style="list-style-type: none"> -Color tejido: mas del 50% de encía presenta coloración rojo intenso -Respuesta a la palpación: sangrado. -Tejido de granulación : presente - Margen de incisión: no es epitelializado, con tejido conectivo expuesto - Supuración : no es presente
Bueno	<ul style="list-style-type: none"> -Color tejido: menos del 50% de encía presenta coloración rojo intenso -Respuesta a la palpación: no sangrado. -Tejido de granulación : no es presente - Margen de incisión: tejido conectivo no expuesto - Supuración : no es presente
Muy bueno	<ul style="list-style-type: none"> -Color tejido: menos del 25% de encía presenta coloración rojo intenso -Respuesta a la palpación: no sangrado. -Tejido de granulación : no es presente - Margen de incisión: tejido conectivo no expuesto - Supuración : no es presente
Excelente	<ul style="list-style-type: none"> -Color tejido: toda la encía es de color rosa suave -Respuesta a la palpación: no sangrado. -Tejido de granulación : no es presente - Margen de incisión: tejido conectivo no expuesto - Supuración : no es presente

TABLA 2 . Criterios índice de Landry (22)

Con este índice se media y clasificaba, el color de los tejidos , la epitelialización de la herida, la presencia de sangrado a la palpación, tejido de granulación y presencia de supuración.

En la cita post operatoria a los 7,14 y 30 días, se realizó una evaluación de los tejidos blandos mediante el uso del índice de curación de Landry (22) .

Dos odontólogos llevaron a cabo la valoración mencionada. Uno evaluó 10 alveolos y el otro los 9 alveolos restantes, al azar.

Antes del inicio del estudio, los odontólogos evaluadores fueron entrenados sobre el uso del índice y no hicieron parte del tratamiento, ni tenían conocimiento de la distribución del mismo entre los pacientes.

7. Recogida de datos, Manejo y Análisis

7.1 Recogida y manejo de datos

Los datos se recogieron durante las revisiones de los pacientes, recopilando los resultados de las observaciones clínicas en el cuaderno de recogida de datos (Anexo II). Cada paciente tenía una hoja del cuaderno de recogida de datos dedicada e identificada por un código numérico. El primer paciente se asocia al código 001 y el último al código 010.

Los datos se almacenaron en un archivo virtual con acceso limitado por contraseña. Solamente tuvieron acceso a los datos los responsables del estudio.

7.2 Análisis Estadístico

Se realizó el test no paramétrico de la U de Mann – Whitney, debido al tamaño muestral.

Para elaborar este análisis estadístico se utilizó el programa PASW Statistics 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

7.2.1 Cálculo tamaño muestral

Se calculó el tamaño muestral necesario tras la siguiente fórmula:

$$n = (N\sigma^2 Z^2) / [(N-1)e^2 + \sigma^2 Z^2]$$

Donde:

n = Tamaño muestral

N = Población Total

σ = desviación estándar

Z = Valor constante obtenido tras los niveles de confianza

e = Límite Aceptable de error muestral.

8. Administración del estudio

8. Administración del estudio y aspectos éticos

Los pacientes incluidos en el presente estudios son voluntarios. Antes de someterse al estudio han firmado un consentimiento informado en el cual aceptan participar al estudio (Anexo I). Todos los pacientes entienden el propósito del estudio y dan su consentimiento para su realización.

Todos los datos relativos a los pacientes están protegidos según la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD). Este mismo protocolo se someterá a la evaluación de Protocolos de Investigación por el Comité Ético del Hospital Virgen de la Paloma en conformidad con la “Declaración de Helsinki y Tokio por los humanos”.

Los medicamentos utilizados están aprobados por el European Medicines Agency (EMA).

9. Recursos necesarios

9. Recursos necesarios

La financiación de este estudio fue a cargo del departamento de Estomatología III de la Universidad Complutense de Madrid.

10. Línea de tiempo

10. Línea de tiempo

El estudio se llevó a cabo de la siguiente manera:

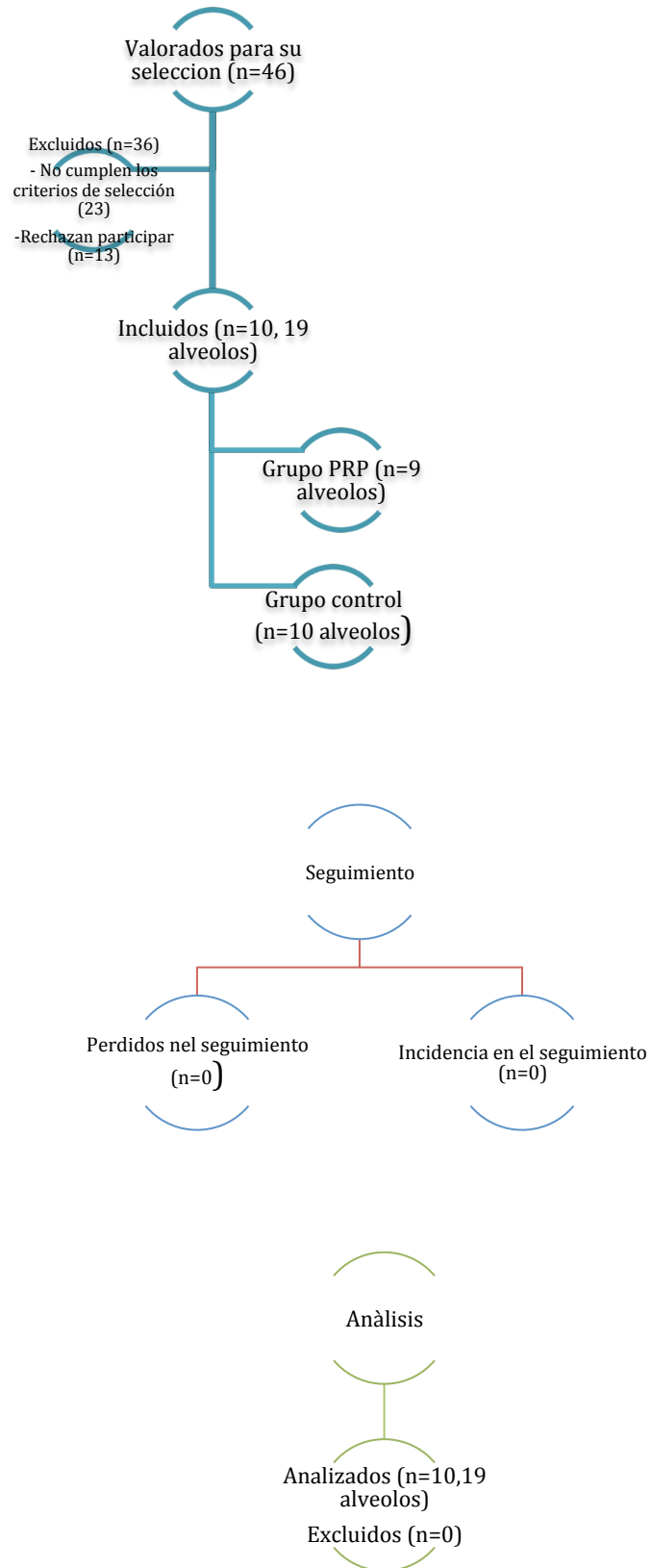
Enero – febrero 2014 : revisión del protocolo y aprobación por el Comité ético.

Febrero de 2014 a Abril 2014: ejecución del estudio

Mayo de 2014 a Junio de 2014: resultados y conclusiones

11. Resultados

11. Resultados



Se evaluaron pacientes que acudieron al servicio de Cirugía Bucal e Implantología del Hospital Virgen de la Paloma de Madrid. De los 46 pacientes analizados para su inclusión, tan solo 10 cumplían los criterios de selección propuestos, y 13 rechazaron participar en el estudio, por lo que se excluyeron un total de 36 pacientes. Por lo tanto, se incluyeron 10 participantes a los que se extrajeron 19 dientes uniradiculares, que se distribuyeron en dos grupos en función del aplicación del PRP: el Grupo PRP (n=9) y el Grupo control (n=10) .

Todos los alveolos asignados al grupo PRP recibieron la intervención y todos los 10 pacientes cumplieron con el protocolo post extracción.

11.1 Datos Basales

En el presente estudio se incluyeron 10 pacientes, de los cuales 5 pertenecían al sexo femenino, y 5 al masculino, lo que supone una ratio 1:1 .

El rango de edad de los pacientes fue de entre 39 y 66 años, situándose la edad media de los pacientes en $53,10 \pm 2,65$. En cuanto a la raza, todos los pacientes eran caucásicos.

Ninguno de los pacientes presentaba antecedentes médicos o alergias medicamentosas. Asimismo, ninguno de los pacientes era fumador, ya que el hábito tabáquico se consideró criterio de exclusión.

Se intervino en 10 pacientes a los que extrajeron 19 dientes uniradiculares : 9 alveolos post extracción recibieron la intervención con PRP mientras que a los 10 restantes no se aplicó PRP y después de curetearlos se suturaron.

11.2 Curacion Tejidos blandos

En respecto a la curación de los tejidos blandos , estaba una diferencia estadísticamente significativa a favor de la curación con PRP P=0,004 a los 7, P=0,033 a los 14 y P=0,034 a los 30 dias. (Estadísticos Mann U test).

No se registró ningún acontecimiento adverso ni en el grupo PRP ni en el grupo Control.

11.3 Tamaño muestral

Se calculó el tamaño muestral necesario tras la siguiente formula:

$$n=(N\sigma^2 Z^2)/[(N-1) e^2+\sigma^2 Z^2]$$

Donde:

n = Tamaño muestral

N = Población Total

σ = desviación estándar

Z = Valor constante obtenido tras los niveles de confianza

e = Limite Aceptable de error muestral.

$$(400000 \times 0,5^2 \times 1,96^2) \div [(400000 - 1) \times 0,1^2 + 0,5^2 \times 1,96^2]$$

Así podemos calcular un tamaño muestral real de 96 pacientes.

12. Discusión

12. Discusión

Ese protocolo se desarrolló siguiendo las recomendaciones de la declaración CONSORT en su versión de actualización de 2010 (21). El objetivo general de la presente investigación fue establecer el tamaño muestral,

Los objetivos específicos fueron demostrar que los beneficios en aplicar plasma rico en factores de crecimiento (PRGF®-Endoret®) no solo están limitados en la aglutinación del material de injerto(6), sino es una opción eficaz y segura en estimular la regeneración de tejidos blandos reduciendo inflamación y dolor post-operatorio después de una extracción dental.

Existen varias técnicas para obtener PRP, al menos 16 sistemas comerciales por la separación de plaquetas han sido descritos. (23).

A segunda del sistema comercial empleado, las concentraciones de los varios factores de crecimiento pueden variar. Cada sistema comercial difiere por las distintas fracciones que puede obtener.

Entre las cuales se obtiene : plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento(PRPGF), plasma rico en plaquetas (PRP), plasma pobre en plaquetas(PPP), preparado rico en factores de crecimiento (PRGF), plasma rico en plaquetas y rico en leucocitos (LR-PRP) y plasma rico en plaquetas y pobre en leucocitos (LP-PRP).

Varios ensayos clínicos han sido desarrollados pero todavía no se ha demostrado una mejor influencia de un sistema sobre los otros(23).

En nuestro estudio se ha utilizado (PRGF®-Endoret®) ese sistema es muy sensible a la técnica de centrifugación y pipeteado, y necesita de un periodo de aprendizaje

por el sujeto que va a obtener la muestra.

En el presente trabajo, la obtención de PRGF® fue realizada siempre por el mismo odontólogo perfectamente entrenado en el uso de ese sistema. Esto es un aspecto importante porque una técnica inadecuada podría disminuir la eficacia del tratamiento y aumentar así los costes del estudio.

En la literatura podemos encontrar varios protocolos por la obtención de PRP.

En el trabajo de Camargo y cols(12) se emplea un protocolo de obtención del PRP en el que delimitan la interfase entre plasma y elementos celulares y pipetea 2 mm por encima descartando el PPP obteniendo así el PRP en conjunto con la serie roja, dicho estudio no encuentra diferencias en cuanto a dolor, inflamación y sangrado.

Del mismo modo, el protocolo de Ogundipe y cols. (24) estipula un doble centrifugado del plasma tras el cual se elimina el plasma pobre en plaquetas y se agitó el tubo para la resuspensión de las plaquetas en el plasma.

En el estudio de Arenaz-Búa (25), se establecen 5 grupos de estudio , dos de ellos con PRP obtenido por distintos protocolos. Los autores concluyen que dependiendo del sistema de centrifugado se alcanzan resultados diferentes, sin embargo no se especifica en qué diferían ambos protocolos.

Estas diferencias entre distintos protocolos dificultan la comparación de resultados, como se concluye en la revisión sistemática de Barona-Dorado y cols. (26).

En ese estudio la curación de los tejidos blandos alrededor del alveolo post extracción se midió con la escala de Landry(22) . Esta mide el color de los tejidos, la epitelialización de la herida y la presencia de sangrado y supuración a la palpación.

Los resultados dieron una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo PRP en las tres mediciones (7, 14, 30 días).

A los 14 días la media registrada entre el grupo experimental (PRP) era de 4 (muy bueno) mientras la media registrada por el grupo control era 3 (buena), y la diferencia entre los dos grupos era estadísticamente significativa.

Hay que destacar que resultó muy difícil distinguir entre los dos grupos (muy bueno y bueno) porque ambas categorías tienen las mismas características con una excepción (< 50% de encía roja en el 3 y <25% de encía roja en el 4).

Aunque es esencial calibrar los evaluadores que llevan a cabo la evaluación de los tejidos blandos, es difícil eliminar el componente subjetiva en evaluar la curación de los tejidos blandos con esa tabla.

En ese estudio no se evaluó la exactitud, la reproducibilidad y la validez de ese índice. Será entonces necesario investigar la fiabilidad inter y intra observador utilizando ese índice con un mayor número de observadores y pacientes.

Algunos autores para eliminar la subjetividad de ese índice(22) proponen utilizar escáneres laser (27) o fotografía digital 3D (28).

13. Conclusiones

13. Conclusiones

Según los resultados obtenidos en ese estudio piloto, podemos concluir:

1. Ese protocolo tiene validez interna para estudiar la curación de los tejidos blandos de una exodoncia tras la aplicación de PRGF®Endoret ® en el alveolo postextracción en relación a un grupo control.
2. El tamaño muestral para que los resultados sean significativos es de 96 .
3. El principal sesgo esta en la subjetividad en la medición de la inflamación y curación de los tejidos blandos.
4. Es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados, con tamaños muestrales adecuados para poder obtener validez externa de estos resultados.

14. Bibliografía

14. Bibliografía

(1) Cardaropoli D, Tamagnone L, Roffredo A, Gaveglione L, Cardaropoli G. Socket preservation using bovine bone mineral and collagen membrane: a randomized controlled clinical trial with histologic analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012; 32(4): 421-430.

(2) Shakibaie MB. Socket and Ridge Preservation. *Dent Mag* 2009; 2:24-33.

(3) Del Fabbro, M., M. Bortolin, and S. Taschieri. "Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing? A systematic review." *Int J of oral and Maxillofac Surg* 2011; 40(9): 891-900.

(4) Anitua, E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *International journal of Oral and maxillofacial Implants* 1999; 14(4), 529-535

(5) Simon D, Manuel S, Geetha V, Naik B R, Potential for osseous regeneration of platelet-rich plasma a comparative study in mandibular third molar sockets. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research* 2004;15(4), 133.

(6) Lind M. Growth factor stimulation of bone healing. Effects on osteoblasts, osteotomies, and implants fixation. *Acta Orthop Scand Suppl* 1998; 283: 2-37.

(7) Anitua E, Troya M, Orive G. Plasma Rich In Growth Factors Promote Gingival Tissue Regeneration by Stimulating Fibroblast Proliferation and Migration and by Blocking Transforming Growth Factor- β 1-Induced Myodifferentiation. *J Periodontol.* 2012; 83: 1028-37.

(8) Célio-Mariano R, de Melo W M, Carneiro-Avelino C. Comparative radiographic evaluation of alveolar bone healing associated with autologous platelet-rich plasma after impacted mandibular third molar surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012; 70(1), 19-24.

(9) Simon, D, Manuel S, Geetha V, Naik B R. Potential for osseous regeneration of platelet-rich plasma--a comparative study in mandibular third molar sockets. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research* 2004; 15(4), 133.

(10) Rutkowski J L, Johnson D A, Radio N M, Fennell J W. Platelet rich plasma to facilitate wound healing following tooth extraction. *Journal of Oral Implantology* 2010; 36(1), 11-23.

(11) Alissa R, Esposito M, Horner K, Oliver R. The influence of platelet-rich plasma on the healing of extraction sockets: an explorative randomised clinical trial. *European journal of oral implantology* 2010; 3(2) 134-42.

- (12) Camargo P M, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney E B. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *Journal of periodontal research* 2002; 37(4) : 300-306.
- (13) Yen C A, Griffin T J, Cheung W S, Chen J. Effects of platelet concentrate on palatal wound healing after connective tissue graft harvesting. *Journal of periodontology* 2007; 78(4), 601-610.
- (14) Burgess A W. Epidermal growth factor and transforming growth factor α . *British medical bulletin* 1989 ;45(2), 401-424.
- (15) Sporn B, Roberts B. Transforming growth factor-f: recent progress and new challenges. *J Cell Biol* 1992 ; 119:1017-1021.
- (16) Letterio J , Roberts B. Transforming growth factor-beta1-deficient mice: identification of isoform-specific activities in vivo. *Journal of leukocyte biology* 1996; 59(6), 769-774.
- (17) Deuel F, Huang S, Proffitt T, Baenziger J , Chang D, Kennedy B . Human platelet-derived growth factor. Purification and resolution into two active protein fractions. *Journal of Biological Chemistry* 1981; 256(17), 8896-8899.
- (18) El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, Van Dyke T E. Platelet-rich plasma: growth factors and pro-and anti-inflammatory properties. *Journal of periodontology* 2007; 78(4), 661-669.
- (19) Kanno T, Takahashi T, Tsujisawa T, Ariyoshi W, Nishihara T. Platelet-rich plasma enhances human osteoblast-like cell proliferation and differentiation. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2005; 63(3), 362-369.
- (20) Plachokova S, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen J, Creugers N H. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clinical oral implants research* 2008; 19(6), 539-545.
- (21) Cobos-Carbo A, Augustovski F. CONSORT 2010 Declaration: Updated guideline for reporting parallel group randomised trials. *Med Clin*. 2011; 137 (5): 213-5.
- (22) Landry R, Turnbull R, Howley T. Effectiveness of benzy- damine HCl in the treatment of periodontal post-surgical patients. *Res Clin Forums* 1988;10:105-118.
- (23) Alonso C, Baró F, Blanquer M, de Felipe P, Fernández ME, Gómez-Chacón C, et al. INFORME/V1/23052013 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/notificacion-SRA.pdf>

(24) Ogundipe O, Ugboko V, Owotade F. Can autologous platelet rich plasma gel enhance healing after surgical extraction of mandibular third molars? *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69: 2305-10

(25) Arenaz-Búa J, Luaces-Rey R, Sironvalle-Soliva S, Patiño-Seijas B, García-Rozado A, Martín-Sastre R, Ferreras-Granados J, Lorenzo-Franco F, Vázquez-Mahía I, López-Cedrún JL. A comparative study of platelet-rich plasma, hydroxyapatite, demineralized bone matrix and autologous bone to promote bone regeneration after mandibular impacted third molar extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 May 1;15 (3): 483-9.

(26) Barona-Dorado C, González-Regueiro I, Martín-Ares M, Arias-Irimia O, Martínez-González JM. Efficacy of platelet-rich plasma applied to post-extraction retained lower third molar alveoli. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014; 19 (2): 142-8.

(27) Harrison JA, Nixon MA, Fright WR, Snape L. Use of hand-held laser scanning in the assessment of facial swelling: a preliminary study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Feb; 42 (1):8-17.

(28) Yip E, Smith A, Yoshino M. Volumetric evaluation of facial swelling utilizing a 3-D range camera. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33 (2): 179-82.

15. Anexos

15.1 Hoja de información y consentimiento (Anexo 1)

Título del estudio: **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PRGF®-Endoret ®, EN LA CICATRIZACION DEL ALVEOLO POST EXTRACCION : Estudio Piloto**

Sitio donde se realizará el estudio: Hospital Virgen de la Paloma

Información

Le estamos pidiendo que participe a un estudio de investigación porque necesita extracción/es dentarias. Este tipo de estudios se realiza para poder investigar si la colocación de PGRF en las técnicas de preservación de cresta alveolar disminuye el tiempo de curación de los tejidos blandos.

Su participación es completamente voluntaria; si no desea hacerlo su odontólogo continuará con su atención habitual y su negativa no le traerá ningún inconveniente.

Lea toda la información que se le ofrece en este documento y haga todas las preguntas que necesite al investigador que se lo está explicando, antes de tomar una decisión. También lo alentamos a consultarlo con su familia, amigos y médicos de cabecera.

La Dr.a Cristina Barona Dorado será la directora del estudio.

1) ¿Por qué se realiza este estudio?

El propósito de esta investigación es comprobar la efectividad del PGRF , para las técnicas de preservación de cresta alveolar post extracción disminuyendo el tiempo de curación de los tejidos blandos post extracción.

2) ¿Cuántas personas participarán y de dónde se las seleccionará?

Se piensa incluir en el estudio alrededor de 10 personas seleccionadas entre los pacientes que acuden al departamento de Odontología del Hospital Virgen de la Paloma de Madrid en España.

3) ¿Qué se sabe de PRGF?

PRGF es un concentrado autólogo de plaquetas suspendidas en un pequeño volumen de plasma y utilizadas en los procedimientos quirúrgicos.

Siendo un concentrado de plaquetas es también un concentrado de los fundamentales factores de crecimiento, que son liberados activamente por las plaquetas por iniciar la completa curación de la herida. Para su preparación se realiza una extracción sanguínea, se centrifuga la sangre produciéndose la separación de sus componentes y se obtiene el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF).

Esta fracción de plasma con alto contenido en plaquetas es activada con cloruro cálcico al 10% y es aplicada por los odontólogos.

EFFECTOS DEL PRGF

Investigaciones realizadas en los últimos años han aportado evidencias experimentales y clínicas que demuestran que los factores de crecimiento favorecen la regeneración tisular.

Las plaquetas poseen en su interior factores de crecimiento, proteínas que pueden acelerar los procesos de curación de los tejidos. Al activar las plaquetas con el cloruro cálcico, se liberan estos factores que se encuentran en los gránulos alfa de las plaquetas al tejido donde se han aplicado.

Aunque no se puede descartar absolutamente algún efecto adverso, experiencias previas han demostrado que se trata de un método seguro.

Con esta técnica se aplica plasma del propio paciente y no existe el riesgo de reacciones inmunológicas a su aplicación.

La obtención y aplicación del PRGF se realiza bajo estrictas condiciones de asepsia, minimizando el riesgo de contaminación y la posibilidad de infección en la zona de aplicación.

4) ¿Qué debo hacer si acepto participar?

Si Ud. acepta participar en el estudio, lo primero que debe hacer es firmar este Consentimiento Informado. Luego, se le harán exámenes para ver si presenta todas las condiciones necesarias para ser incluido:

- Preguntas sobre sus antecedentes médicos, valoraciones relacionadas a la extracción dentaria.

Si es incorporado al estudio, Ud. deberá cumplir con las siguientes indicaciones:

- Deberá ser evaluado el séptimo, decimocuarto y trigésimo día después de la extracción, en las mismas instalaciones dónde se procederá a su intervención.
- Deberá cumplir con todos los cuidados postoperatorios instruidos por el cirujano responsable de la extracción.

5) ¿Cuánto tiempo deberé permanecer en el estudio?

Está previsto que su participación dure hasta la correcta curación de la lesión, siendo obligatorio asistir a la consulta el séptimo, decimocuarto y trigésimo día tras la extracción, para evaluar el estado de la lesión y las posibles complicaciones derivadas de la extracción realizada los días previos.

6) ¿Qué riesgos tendré si participo del estudio?

Posibles riesgos en la aplicación del PRGF.

- infección superficial en la zona de aplicación.
- Riesgos relacionados con la extracción sanguínea (en la venopunción, en la manipulación de la sangre extraída, etc.)
- Riesgos relacionados con la infiltración del PRGF (lesión de estructuras adyacentes al punto de inyección)
- Además de las mencionadas pueden producir interferencias a consecuencia de patología concomitante y/o asociada.

7) ¿Tendré beneficios por participar?

Es probable (aunque no seguro) que Ud. se beneficie con los resultados de este estudio.

9) ¿Me darán información sobre los resultados del estudio, luego de su finalización?

Será informado por correo de los resultados del estudio tras la finalización de éste.

10) ¿Qué gastos tendré si participo del estudio?

No tendrá ningún gasto adicional a la exodoncia del diente indicado

11) ¿Qué pasará si sufro algún evento adverso mientras participo en el estudio?

El Patrocinador será responsable de los daños que usted pueda sufrir en su salud como consecuencia de su participación en el estudio. Si durante el transcurso del mismo usted sufre un daño físico, una lesión o una consecuencia en su salud relacionada con el "Plasma rico en Factores de Crecimiento en estudio", le proveerá toda la asistencia médica inmediata y necesaria para su tratamiento. Si esto ocurriera, comuníquese de inmediato con el médico del estudio, quien le dirá cómo debe proceder.

12) ¿Puedo dejar de participar en cualquier momento, aún luego de haber aceptado? Usted es libre de retirar su consentimiento para participar en la investigación en cualquier momento sin que esto lo perjudique en su atención odontológica posterior; simplemente deberá notificar al investigador de su decisión por escrito.

Luego de que retire su consentimiento no se podrán obtener datos sobre Ud. y su salud, pero toda la información obtenida con anterioridad sí será utilizada.

13) ¿Puedo ser retirado del estudio aún si yo no quisiera?

El investigador, el comité de ética que supervisan el estudio pueden decidir retirarlo si consideran que es lo mejor para usted.

14) ¿Me pagarán por participar?

No se le pagará por su participación en este estudio.

15) ¿Me informarán si hay novedades a lo largo del estudio que pudieran hacer que decida dejar de participar?

Si durante el estudio hay información nueva que pueda ser lo suficientemente importante como para que Ud. pueda querer dejar de participar (por ejemplo, si varios participantes presentan algún efecto adverso inesperado que pudiera preocuparle), se le hará saber lo antes posible.

16) ¿Cómo mantendrán la confidencialidad de mis datos personales? ¿Cómo harán para que mi identidad no sea conocida?

Los datos que lo identifiquen serán tratados en forma confidencial como lo exige la Ley. Salvo para quienes estén autorizados a acceder a sus datos personales, Ud. no podrá ser identificado y para ello se le asignará un código compuesto por tres cifras. En caso de que los resultados de este estudio sean publicados en revistas médicas o presentados en congresos médicos, su identidad no será revelada.

17) ¿Quiénes tendrán acceso a mis datos personales?

Como parte del estudio, el Investigador Principal y todo el equipo de investigación tendrán acceso a los resultados de sus estudios y estudios de imágenes radiológicas. También pueden ser revisados por las agencias regulatorias nacionales

18) ¿A quiénes puedo contactar si tengo dudas sobre el estudio y mis derechos como participante en un estudio de investigación?

18.a) Sobre el estudio:

Contacte a los Investigador Principal:

Dr. Cristina Barona

b) Sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación: El presente trabajo de investigación ha sido evaluado por el Comité Ético de Hospital Virgen de la Paloma.

Yo (nombre y apellidos) D./Dña en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente, DECLARO que he sido debidamente informado/a por el Facultativo/a y considero que he comprendido la naturaleza y propósito del procedimiento y el estudio. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Estoy satisfecho/a con la información que se me ha proporcionado y, por ello, DOY MI CONSENTIMIENTO para mi inclusión en este estudio.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

DNI DEL PACIENTE

15.2 Hoja de recogida de datos para el investigador (anexo 2)

Codigo paciente:	Fecha:	
Edad:	Sexo :	Raza:

Anamnesis:

Antecedentes médicos:

Antecedentes odontológicos:

Historia Farmacológica:

Alergias y alteraciones clínicamente relevantes:

Valoración acontecimientos adversos:

¿Presentó el paciente algún acontecimiento adverso? (Márquese lo que proceda)

Sí No

Tabla curación tejidos blandos

N^a extracciones=

Codigo Paciente	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 30

PrP =experimental Ctl= control

Índice de curación de tejidos blandos: 1 muy pobre, 2 pobre, 3 buena, 4 muy buena, 5 excelente.

¿El paciente ha completado el estudio?(Táchese lo que proceda)

Sí No

En caso de no haber completado el estudio, anotar las causas y la fecha de abandono o retirada:

15.3 Estadísticos

Datos basales muestra

	Edad	Sexo	Raza	Antecedentes médicos	Alergias
1	52	1	Caucásica	0	0
2	55	2	Caucásica	0	0
3	63	2	Caucásica	0	0
4	48	2	Caucásica	0	0
5	51	1	Caucásica	0	0
6	39	2	Caucásica	0	0
7	47	1	Caucásica	0	0
8	59	2	Caucásica	0	0
9	66	1	Caucásica	0	0
10	57	1	Caucásica	0	0

1= masculino 2= femenino

Edad

N	Válido	10
	Perdidos	0
Media		53,10
Error estándar de la media		2,656
Mediana		53,00
Moda		39 ^a
Desviación estándar		8,399
Varianza		70,544
Asimetría		-,033
Error estándar de asimetría		,687
Curtosis		-,703
Error estándar de curtosis		1,334
Rango		27
Mínimo		39
Máximo		66
Suma		531

Sexo

Femenino 1:1 masculino

Estadístico 7 día

Pruebas NPar

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
healing	19	2,5263	,69669	1,00	4,00
grupo	19	1,5263	,51299	1,00	2,00

Prueba de Mann-Whitney

Grupo	Curacion
Prp	4
Prp	3
Prp	4
Prp	3
Prp	3
Prp	3
Prp	2
Prp	4
Prp	3
Control	3
Control	2
Control	2
Control	2
Control	2
Control	2
Control	1
Control	2
Control	3
Control	2

Rangos

	grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
healing	1,00	9	13,61	122,50
	2,00	10	6,75	67,50
	Total	19		

Estadísticos de prueba^a

	healing
U de Mann-Whitney	12,500
W de Wilcoxon	67,500
Z	-2,929
Sig. asintótica (bilateral)	,003
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,006 ^b
Significación exacta (bilateral)	,004
Significación exacta (unilateral)	,003
Probabilidad en el punto	,003

a. Variable de agrupación: grupo

b. No corregido para empates.

Pruebas NPar

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
healing	19	3,0526	,70504	2,00	4,00
grupo	19	1,5263	,51299	1,00	2,00

Prueba de Mann-Whitney

Grupo	Curacion
Prp	4
Prp	3
Prp	4
Prp	3
Prp	4
Prp	3
Prp	3
Prp	3
Prp	4
Control	2
Control	2
Control	3
Control	3
Control	3
Control	2
Control	2
Control	3
Control	4
Control	3

Rangos

	grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
healing	1,00	9	12,83	115,50
	2,00	10	7,45	74,50
	Total	19		

Estadísticos de prueba^a

	healing
U de Mann-Whitney	19,500
W de Wilcoxon	74,500
Z	-2,287
Sig. asintótica (bilateral)	,022
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,035 ^b
Significación exacta (bilateral)	,033
Significación exacta (unilateral)	,021
Probabilidad en el punto	,014

a. Variable de agrupación: grupo

b. No corregido para empates.

Pruebas NPar

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
healing	19	4,2632	,73349	3,00	5,00
grupo	19	1,5263	,51299	1,00	2,00

Prueba de Mann-Whitney

Grupo	Curacion
Prp	5
Prp	5
Prp	5
Prp	4
Prp	5
Prp	4
Prp	5
Prp	5
Prp	4
Control	5
Control	4
Control	4
Control	4
Control	5
Control	4
Control	3
Control	3
Control	4
Control	3

Rangos

	grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
healing	1,00	9	12,83	115,50
	2,00	10	7,45	74,50
	Total	19		

Estadísticos de prueba^a

	healing
U de Mann-Whitney	19,500
W de Wilcoxon	74,500
Z	-2,259
Sig. asintótica (bilateral)	,024
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,035 ^b
Significación exacta (bilateral)	,034
Significación exacta (unilateral)	,022
Probabilidad en el punto	,017

a. Variable de agrupación: grupo

b. No corregido para empates.