UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL

# “Eficacia del plasma rico en plaquetas en el control del postoperatorio de la cirugía del tercer molar inferior retenido. Informe de resultados del estudio piloto”.

## Trabajo de investigación

Iria González Regueiro

2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL

# “Eficacia del plasma rico en plaquetas en el control del postoperatorio de la cirugía del tercer molar inferior retenido. Informe de resultados del estudio piloto”.

**Trabajo de investigación**

Autora: Iria González Regueiro

Tutora: Dra. Cristina Barona Dorado

2014

A mi familia.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Barona, por haberme inspirado a mejorar en todos los sentidos, por enseñarme a exigirme siempre más a mí misma, y por no haber permitido que perdiera nunca la ilusión.

Al Máster de Cirugía Bucal e Implantología del Hospital Virgen de la Paloma y, especialmente, al Dr. Martínez-González, que han marcado una etapa tan importante en mi vida.

A mis compañeros del Máster de Cirugía Bucal, con quienes tantos momentos he compartido.

A mi familia, por su paciencia y apoyo constantes.

A Manuel, por la calma.

# ÍNDICE


I- Listado de abreviaturas 1

II- Resumen 3

III- Introducción 8

a. Antecedentes y justificación 8

b. Hipótesis de trabajo y objetivos 14

IV- Métodos 20

V- Resultados 39

VI- Discusión 60

VII- Conclusiones 69

VIII- Bibliografía 71

IX- Anexos

a. Anexo 1: Hoja de información y consentimiento. 79

b. Anexo 2: Hoja de recogida de datos para el investigador. 87

c. Anexo 3: Hoja de recogida de datos para el paciente. 92

d. Anexo 4: Datos basales y tablas de recogida de datos. 95

e. Anexo 5: publicaciones. 99

# I. LISTADO DE ABREVIATURAS

## LISTADO DE ABREVIATURAS:

EVA: escala visual analógica.

PRP: plasma rico en plaquetas.

PRGF: plasma rico en factores de crecimiento.

PRPGF: plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento.

PPP: plasma pobre en plaquetas.

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

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

# II. RESUMEN

## INTRODUCCIÓN

Las retenciones dentarias tienen una alta prevalencia en la población y conllevan múltiples complicaciones. Su tratamiento quirúrgico suele provocar diversos síntomas, como dolor, inflamación y trismo.

Para evitar estas complicaciones se ha propuesto el uso de plasma rico en plaquetas, que contiene altas concentraciones de factores de crecimiento que estimulan diversas funciones biológicas, que facilitan la cicatrización de tejidos duros y blandos.

Se plantea la siguiente hipótesis de trabajo: si se utilizara un material que favorezca la cicatrización de los tejidos bucales expuestos a un trauma quirúrgico en la cirugía del tercer molar inferior, se reducirán la inflamación y el dolor postoperatorios.

El objetivo principal del estudio ha sido determinar el tamaño muestral necesario para que la muestra sea representante 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 del tercer molar inferior retenido supone una mejor calidad de vida en el postoperatorio del paciente.

## MÉTODOS

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

Se seleccionó a pacientes que acudieron al Servicio de Cirugía Bucal e Implantología del Hospital Virgen de la Paloma de Madrid que requerían exodoncia de ambos cordales mandibulares retenidos y que cumplieran los criterios de selección propuestos.

Se aleatorizó a los pacientes por aleatorización simple con un programa informático en dos grupos: grupo PRP y grupo control. En uno de los lados se aplicó el plasma rico en factores de crecimiento, y en el lado contralateral no. Se evaluó el dolor mediante escala semicuantitativa, escala visual analógica (EVA) y la ingesta de analgésicos durante los tres primeros días postoperatorios. Se evaluó al paciente a las 48 horas y a los 9 días de la intervención y se evaluó la inflamación mediante el método de Amin y Laskin y el trismo.

Se mantuvo un doble cegamiento: ni el paciente ni el evaluador supieron en qué lado se había aplicado el plasma y en qué lado el placebo.

Finalmente, los resultados obtenidos se sometieron a tratamiento estadístico en el Centro de Procesado de Datos de la Universidad Complutense de Madrid.

## RESULTADOS

Se incluyeron 15 pacientes a los que se extrajeron ambos cordales mandibulares incluidos: 30 molares. La edad media de la muestra seleccionada fue de 21, 86 ± 2,89, con un ratio de mujeres a hombres de 1,14:1. Ninguno de los pacientes presentaba antecedentes médicos o alergias.

Se realizó un estudio de la normalidad mediante la prueba de kolmogorov-Smirnov que determinó la distribución normal de la muestra.

Se sometieron los datos a tratamiento estadístico mediante estadística inferencial por análisis de la covariancia (ANOVA) aplicando el test F de Fisher Snedecor, con un intervalo de confianza del 95%, lo que equivale a un nivel de significación de $p < 0,05$.

En cuanto al consumo de analgésicos, se observó que los pacientes del grupo PRP requirieron menor uso de analgésicos frente al grupo control los tres primeros días postoperatorios, siendo esta diferencia significativa (F de Snedecor p=0,044) el segundo día.

El dolor mediante EVA fue menor en el grupo PRP en todos los registros de forma no significativa, mientras que el dolor mediante escala semicuantitativa fue igual en ambos grupos.

La inflamación en la distancia A (tragus-pogonio) fue menor en el grupo PRP en todos los momentos en que se registró, siendo estas diferencias significativas el noveno día tras la intervención (F de Snedecor p=0,010).

En la distancia B (tragus-comisura) se observa menor inflamación en el grupo control en todas las mediciones de forma no significativa.

La última distancia registrada: C (gonion-canto externo del ojo) muestra menor grado de inflamación en el grupo PRP a las 48 horas y a los 9 días de forma no significativa.

Finalmente, la evaluación de la apertura bucal mostró valores favorables hacia el grupo PRP en todas las mediciones, pero de forma no significativa.

El cálculo del tamaño muestral determinó que la muestra necesaria para lograr una potencia estadística adecuada teniendo en cuenta el porcentaje de pacientes que se podrán perder durante el seguimiento o los casos de desviación del protocolo sería de n = 72 pacientes.

## CONCLUSIONES

El protocolo evaluado tiene validez interna para estudiar el postoperatorio de la cirugía del tercer molar inferior tras la aplicación de PRGF Endoret ® en el alveolo postextracción en relación a un grupo control. El PRGF Endoret ® ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor, inflamación y trismo en el postoperatorio de la cirugía del tercer molar inferior retenido.

Es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados, con tamaños muestrales adecuados para poder obtener validez externa de estos resultados. El tamaño muestral aconsejado para que los resultados sean significativos es de 72 pacientes y 144 cordales.

# III. INTRODUCCIÓN

## 1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Las retenciones dentarias constituyen un importante apartado de la Cirugía Oral, ya que suponen la mayor parte de las intervenciones quirúrgicas a este nivel. Las retenciones dentarias tienen una alta prevalencia en la población, y producen múltiples complicaciones.

La fenomenología clínica de estas retenciones es muy variada, destacando la aparición de accidentes infecciosos, que son los más frecuentes y se deben generalmente a la desinclusión del diente, que queda en contacto con la cavidad oral, siendo la pericoronaritis la manifestación más habitual. Los accidentes mecánicos consisten en el desplazamiento de los dientes adyacentes, lisis ósea y radicular o accidentes protésicos. Los accidentes nerviosos son de carácter reflejoneurotrófico y se manifiestan como alergia faciales, placas de alopecia, blefarospasmos, presencia de lacrimeo, disminución de la agudeza visual y zumbidos de oídos. Por último, los accidentes tumorales se refieren fundamentalemtne a las formaciones quísticas (1,2)

El tratamiento quirúrgico de estas retenciones conlleva habitualmente la aparición de dolor postoperatorio, inflamación y trismo, sin olvidar la sensación de malestar del paciente. Además de la presencia de estos síntomas, hemos de añadir el gasto farmacéutico por el consumo de analgésicos y antiinflamatorios y al número de días que permanece en situación de baja laboral. Además, el paciente demanda un tratamiento efectivo del dolor que le permita mantener su actividad diaria normal.

Por estos motivos, desde hace años se está investigando con la finalidad de esclarecer los mecanismos patogénicos y la obtención de un tratamiento eficaz en dicho postoperatorio. En la literatura aparecen numerosas publicaciones sobre la eficacia de distintos analgésicos y AINEs en el tratamiento del dolor, la inflamación y el trismo.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos farmacológicos con más principios activos y especialidades en el mercado farmacéutico español. De Abajo (3) realizó un estudio sobre la evolución del patrón de utilización de los AINE entre 1990 y 2003 en el ámbito hospitalario del Sistema Nacional de Salud Español. El consumo de AINE en España se incrementó desde 23,67 DHD (dosis por cada mil habitantes al día) en 1990 a 45,82 DHD en 2003. El ibuprofeno fue el AINE que experimentó el mayor incremento. Durante el período de estudio, el porcentaje de uso de los AINE de bajo riesgo gastrointestinal aumentó del 29 al 59%. Para el conjunto de los AINE, los costes pasaron de 117 millones de euros en 1990 a 329 millones de euros en 2003 (3). De estos datos se deduce que el consumo de AINE en España se ha duplicado en un período de 13 años, en tanto que el coste se ha triplicado. El patrón de uso ha cambiado considerablemente y se ha observado un uso creciente de los AINE con mejor perfil gastrointestinal (3).

Los AINEs disminuyen la inflamación y la fiebre y producen analgesia mediante la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), necesarias para la producción de mediadores de la inflamación como prostaglandinas, prostaciclinas y tromboxanos. Alguno de sus efectos preoperatorios son: retraso

en la instauración del dolor, disminución de los picos de intensidad del dolor, y menor inflamación (4, 5). Algunos estudios han mostrado que una adecuada posología de AINEs puede ser suficiente para manejar el dolor postoperatorio, sin embargo, otros señalan la necesidad de combinación de analgésicos y opioides.

Los efectos adversos de los AINEs son numerosos, principalmente: gastrointestinales, hematológicos y renales (4).

Por otro lado, se ha propuesto el uso de corticoides tanto de forma tópica, como intramuscular o, incluso, de forma sistémica. El uso de corticosteroides puede disminuir la severidad del postoperatorio. Varios estudios han demostrado la eficacia de los esteroides tras procedimientos de cirugía oral, pero no existe una estandarización en cuanto a la dosis, y pueden presentar múltiples efectos adversos en función de la forma de administración (4,6).

Además, existen autores que opinan que la utilización sistemática de antibióticos tras la cirugía del tercer molar reduce la aparición de dolor e inflamación en el postoperatorio (7-9). Por el contrario, los resultados obtenidos por otros autores indican que no existen diferencias significativas (10, 11).

También se ha demostrado que la utilización de anestésicos locales de larga duración como la bupivacaína y la etidocaína, puede reducir el dolor postoperatorio en las primeras 24 horas. Tras el periodo de anestesia aparece una fase de analgesia residual que oscila entre 5 y 7 horas en la cual el paciente no siente dolor (12). Algunos autores proponen la administración conjunta de

estos anestésicos de larga duración con antiinflamatorios no esteroideos para potenciar el efecto analgésico de los mismos (13-15).

Tras la extracción de un diente, se forma un coágulo de sangre en el alveolo y comienza el proceso de curación. Los sucesos de cicatrización temprana incluyen la formación de tejido de granulación en el alveolo, el cual es progresivamente sustituido por hueso neoformado. El proceso de cicatrización se considera finalizado a los 4-6 meses, una vez tiene lugar la remodelación ósea (16). Paralelamente a este proceso de cicatrización se produce una reabsorción fisiológica del reborde alveolar, reduciendo la cantidad de soporte óseo. Esta reabsorción ósea puede suponer un problema, ya que la rápida pérdida ósea post-extracción puede afectar a los dientes adyacentes, comprometiendo su estabilidad y causando recesión tisular. La mayor cantidad de pérdida ósea tiene lugar en sentido horizontal, principalmente en la superficie vestibular, causando estrechamiento del reborde alveolar. También tiene lugar una pérdida ósea vertical continuada, más pronunciada en la cortical vestibular.

Por lo tanto, además de estas complicaciones postoperatorias mediatas (dolor, inflamación y trismo), la exodoncia del tercer molar puede conllevar la aparición de un defecto periodontal en la raíz distal del segundo molar, sobre todo en caso de terceros molares incluidos en posición mesioangular.

Para evitar la generación de estos defectos óseos se ha postulado el uso de distintos materiales de regeneración, tanto de origen autólogo como xenólogo o sintético; la regeneración ósea guiada con membranas reabsorbibles o no

reabsorbibles, y el uso de varias moléculas promotoras de hueso como los derivados de la matriz del esmalte y factores de diferenciación y de crecimiento óseo. Éstas técnicas han sido usadas individualmente o combinadas, para conseguir el método óptimo de preservación del alveolo (16).

Entre las nuevas propuestas para el manejo de las complicaciones tras la cirugía del tercer molar inferior incluido, se encuentra el uso del plasma rico en plaquetas. Varios autores han mostrado su eficacia en la mejoría de la cicatrización tanto de tejidos blandos como de tejidos duros, dando como resultado una reducción en el dolor, la inflamación y el trismo, así como una aceleración en el proceso de regeneración ósea. Sin embargo, existen controversias en la bibliografía, que podrían deberse a los distintos tipos de protocolos para el centrifugado y a la falta de estudios sistemáticos al respecto (17, 18).

El plasma rico en plaquetas autólogo comenzó a desarrollarse como teoría en los años 90 y se usa clínicamente para el tratamiento de heridas cutáneas crónicas (19). Existen diversas técnicas empleadas para obtener el plasma rico en plaquetas autólogo, aunque algunas de ellas no están estandarizadas o aprobadas. La técnica más habitual consiste en la obtención de una muestra de sangre del propio paciente, que se somete a un proceso de centrifugado para separar las plaquetas de la serie roja y blanca. Estas plaquetas ricas en factores de crecimiento están altamente concentradas y suspendidas en un pequeño volumen de plasma. Mientras que la mayoría de los individuos presentan un nivel basal de 200.000 (±75.000) plaquetas por microlitro, se ha postulado que

una concentración de 1 millón/ µl sería la dosis terapéutica ideal de PRP (20). El producto final se aplica localmente sobre la herida, ya sea en forma de gel o como solución (21).

El plasma rico en plaquetas contiene altas concentraciones de factores de crecimiento, como PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), EGF (Factor de crecimiento epitelial), VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), IGF-I (factor de crecimiento insulin-like), TGF- β (factor de crecimiento transformante β) que estimulan diversas funciones biológicas como la quimiotaxis, la angiogénesis, la proliferación y diferenciación celular, que facilitan la cicatrización (17, 18). Cuando se liberan estos factores de crecimiento de las plaquetas, desencadenan un proceso de regeneración tisular. Se ha demostrado que, además de factores de crecimiento, el tejido granular de heridas tratadas con plasma rico en plaquetas contiene componentes intra y extra plaquetarios que también pueden contribuir a la regeneración del tejido (21).

Por otro lado, el plasma rico en plaquetas presenta un riesgo bajo o nulo de infección o reacciones inmunológicas, ya que las plaquetas juegan un papel importante en los mecanismos de defensa del huésped en la zona de la herida, mediante la liberación de péptidos de señalización que atraen macrófagos. Los concentrados de plaquetas, en función del protocolo utilizado, pueden contener pequeñas cantidades de leucocitos que sintetizan interleuquinas involucradas en la reacción inmune inespecífica. También se ha referido la actividad antimicrobiana de los concentrados de plaquetas ante varias especies bacterianas involucradas en infecciones orales (17, 18).

Recientemente, se han llevado a cabo algunos ensayos clínicos aleatorizados con muestras pequeñas y seguimientos cortos en el tiempo que aportan resultados sobre la eficacia y seguridad de la aplicación de plasma rico en plaquetas en el tercer molar inferior a corto plazo. Por lo que parece justificada la realización de un ensayo clínico aleatorizado, con una muestra y seguimiento mayores, comparando la aplicación de plasma rico en plaquetas en el alveolo post extracción frente a la aplicación de un placebo con el fin de aportar evidencia científica actualizada y de calidad adecuada para obtener conclusiones rigurosas.

## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Además de efectos coagulantes, se sabe que las plaquetas contienen varios factores de crecimiento involucrados en la reparación de los tejidos y de los vasos sanguíneos. Algunos autores, como Célio et al (22) realizaron un recuento del número normal de plaquetas en sangre normal y en PRP. En sangre se hallaron 300.000-450.000 plaquetas por microlitro, mientras que en el PRP el recuento ascendió a cantidades de 1.700.000 a 2.400.000 plaquetas por microlitro. Los factores de crecimiento presentes en el plasma rico en plaquetas son bien conocidos, incluyendo el factor de crecimiento transformante (TGF-β1 y TGFβ2), factor de crecimiento del endotelio vascular, 3 isómeros del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-αα, PDGF-ββ y PDGF-αβ), el factor de crecimiento endotelial y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I). Se considera que estos factores de crecimiento tienen la habilidad de acelerar la

quimiotaxis, mitogénesis, angiogéness, y síntesis de matriz colágena y que favorecen la reparación tisular cuando se aplican en heridas óseas (22 y 23).

Por otro lado, dado que el PRP se prepara a partir de la propia sangre del paciente, no existen riesgos en cuanto a reacciones angiogénicas o enfermedades infecciosas.

Existen pocos estudios que hayan evaluado la eficacia del plasma rico en plaquetas en la reducción del dolor y la inflamación, así como en la aceleración de la regeneración ósea tras la cirugía del tercer molar inferior retenido.

Sammartino y cols. (24), 2005, realizaron un estudio a boca partida sobre 18 pacientes en el cual observaron que la disminución de la profundidad de sondaje en la superficie distal del segundo molar mandibular en el grupo PRP fue mayor que en el grupo control de forma significativa. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al nivel de inserción, recesión gingival, índice de placa e índice de. Además, al análisis histológico con tinción de hematoxilina-eosina se observó hueso neoformado con una alta concentración de osteoblastos y pequeñas cantidades de tejido fibroso muy celular.

Mozzati y cols. (25), 2010, realizaron un estudio clínico a boca partida con 16 pacientes, en los que midieron las citoquinas y la expresión de proteínas mediante PCR (polymerase chain reaction) a tiempo real. Interleukinas: IL-1β, IL-6, IL-10. TGF-β2, proteínas morfogenéticas del hueso: BMP-4 y BMP-7. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-β. Colágeno tipo I y colágeno

tipo III. Observaron que la presencia de interleukinas, excepto el PPAR-β, y de colágeno fue significativamente mayor en el grupo PRP que en el grupo control. Clínicamente, el dolor fue menor el en grupo PRP, pero solo de forma significativa el día 7, y la inflamación fue significativamente menor en el grupo PRP.

Ogundipe OK y cols. (26), en 2011, seleccionaron 60 pacientes con terceros molares unilaterales incluidos a los que aleatorizaron en dos grupos. En dicho estudio se observó que la densidad ósea radiológica fue mayor en el grupo PRP, pero de forma no estadísticamente significativa. El dolor medio postoperatorio fue significativamente menor en el grupo PRP, mientras que la inflamación y el trismo fueron menores en el grupo PRP, pero de forma no significativa.

Barona y cols. (27) realizaron una revisión sistemática al respecto en 2013, en la cual incluyeron tres ensayos: Gürbüzer y cols. (28), Rutkowski y cols. (29), y Haraji y cols. (30), que no presentaban sesgos en cuanto a la realización del ensayo clínico. En dicha revisión concluyeron que la calidad de la evidencia publicada sobre la aplicación de PRP en el alveolo post-extracción del tercer molar inferior es muy baja y por lo tanto, no se puede efectuar ninguna recomendación clínica sobre su utilización.

Desde el punto de vista de la investigación, Barona y cols. (27) consideran necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados en los que se analice la seguridad y eficacia del PRP en el post-operatorio del tercer molar inferior retenido en relación a placebo.

Además, a la hora de comparar los resultados de estos estudios, señalan un factor importante a tener en cuenta: el protocolo utilizado para la obtención del concentrado de plaquetas es diferente en todas las publicaciones revisadas, por lo que la concentración de factores de crecimiento sería diferente.

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado un informe considerando la aplicación del PRP como un medicamento de uso humano. La autorización de cualquier medicamento conlleva que el mismo cumpla con las normas de calidad, seguridad y eficacia. Dicho informe afirma que no se han realizado ensayos clínicos de suficiente calidad como para poder extraer conclusiones en relación a sus campos de aplicación y "anima a los investigadores a realizar ensayos clínicos adecuadamente diseñados para establecer niveles de evidencia adecuados en cada una de las patologías y tipos de PRP" (31). Define el PRP como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150.000-350.000/µL) (31).

Como consecuencia de todo lo anteriormente expuesto se plantea la siguiente hipótesis de trabajo: si se utilizara un material que favorezca la cicatrización de los tejidos bucales expuestos a un trauma quirúrgico en la cirugía del tercer molar inferior, se reducirán la inflamación y el dolor postoperatorios. Si el plasma rico en plaquetas (PRP-Endoret®) favorece la angiogénesis y la síntesis de matriz colágena, se acelerará la cicatrización, y se reducirá el dolor y la inflamación.

Además, dado que se obtiene a partir de la propia sangre del paciente, no existirá ningún riesgo de desarrollo de hipersensibilidad o infección.

El objetivo principal del estudio ha sido determinar el tamaño muestral necesario para que la muestra sea representante 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 del tercer molar inferior retenido supone una mejor calidad de vida en el postoperatorio del paciente.

Para ello, se plantean los siguientes objetivos secundarios:

1. Evaluar la presencia de dolor, inflamación y trismo tras la aplicación de PRGF-Endoret ® en la cirugía del tercer molar inferior, en relación a un grupo control.

# IV. PACIENTES Y MÉTODOS

## 1. Diseño del estudio

### 1.a. Descripción

Estudio piloto para validar el diseño de un futuro ensayo clínico aleatorizado a boca partida a doble ciego. Para el diseño del estudio se siguió el modelo propuesto en la declaración CONSORT 2010 (32). El protocolo inicial fue aprobado para su realización en el Hospital Virgen de La Paloma de Madrid.

## 2. Participantes

### 2.a. Criterios de selección:

El periodo de reclutamiento de los pacientes se abrió el 1 de octubre de 2013 y se cerró el 30 de abril de 2014. 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.

Los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión. Fueron excluidos aquellos que cumplían uno o más criterios de exclusión.

| **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 que presenten cordales mandibulares bilaterales incluidos con un grado de dificultad quirúrgica Tipo III, Clase C, verticales o mesioangulados, y que demanden tratamiento quirúrgico en ambos lados.** |
| **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 acetil salicílico.** |
| **Pacientes que hayan recibido tratamiento con bifosfonatos.** |
| **Pacientes con signos de displasia o lesiones precancerosas.** |

Tabla 1: Criterios de selección de los pacientes.

La totalidad de los pacientes fueron interrogados y explorados clínicamente. La exploración radiográfica consistió, en todos los casos, en una radiografía panorámica.

Se seleccionaron aquellos pacientes que presentaban ambos cordales incluidos con una dificultad quirúrgica similar según la escala de Pell y Gregory (33), correspondiente con Tipo III: el tercer molar está parcial o totalmente dentro de la rama ascendente mandibular; Clase C: la parte más alta del tercer molar está en el mismo nivel o por debajo del plano de la línea cervical del segundo molar. Además, dichos cordales debían presentar una posición vertical o mesio-angular según la clasificación de Winter (34).

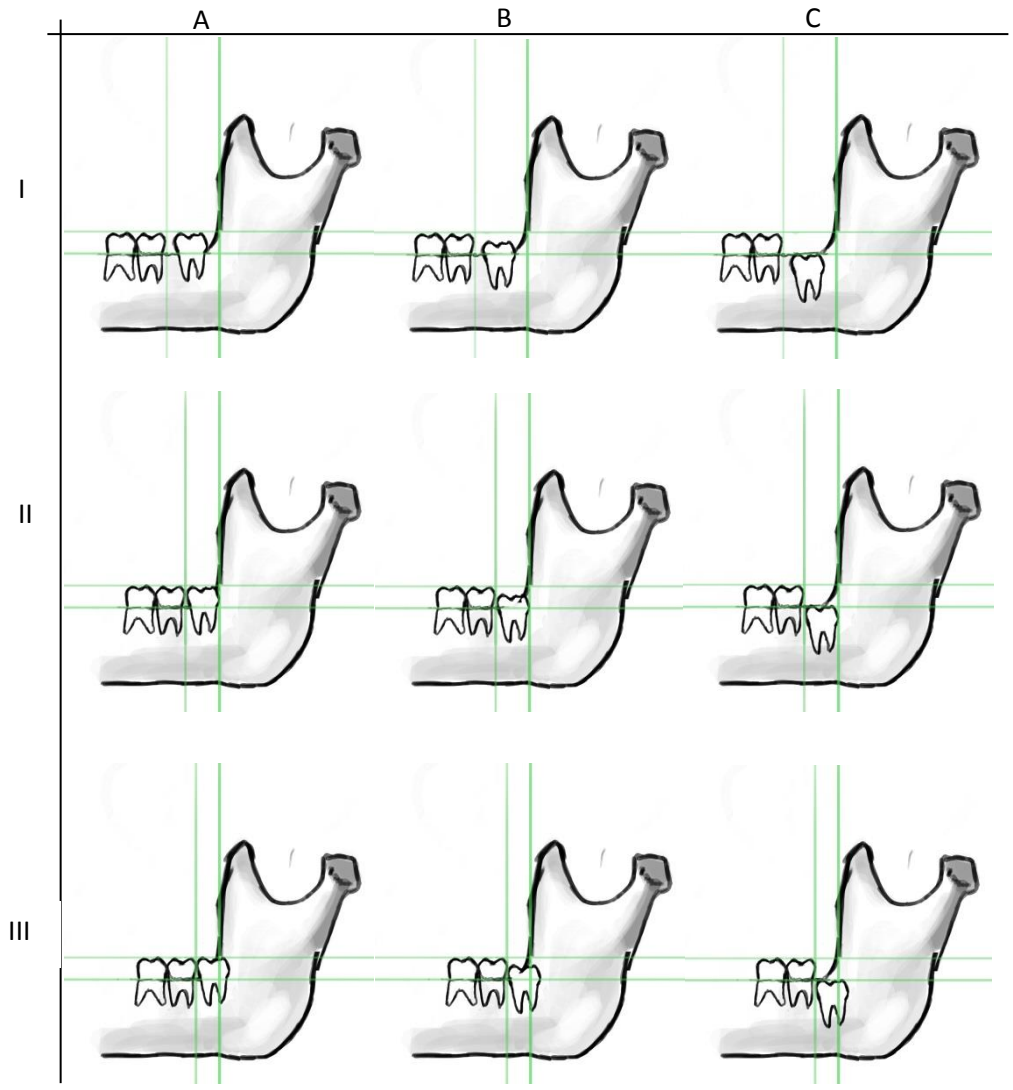


Figura 1: Escala de Pell y Gregory de la dificultad quirúrgica (33).

### 2.B. PROCEDENCIA

Se incluyeron en el presente estudio pacientes que acudieron al Servicio de Cirugía Bucal e Implantología del Hospital Virgen de la Paloma de Madrid, subsidiarios de extracción quirúrgica de ambos cordales mandibulares retenidos.

## 3. INTERVENCIONES

- **Extracción de sangre y obtención de PRGF-Endoret ®**

Unos minutos antes de la intervención, tuvo lugar la extracción de sangre del paciente y su centrifugado para la obtención del plasma rico en plaquetas (Figura 2).

Figura 2: extracción de sangre.

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

Se realizó la extracción de sangre de una vena periférica mediante un procedimiento a 4 manos, manteniendo el brazo del paciente estable. Se insertó la aguja suavemente y se mantuvo el tubo más bajo que el brazo, evitando el exceso de presión de la sangre. Una vez relleno el tubo, se agitó suavemente para distribuir el anticoagulante. Se llenaron 4 tubos de 9 cc con citrato sódico como anticoagulante. 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. Tras este proceso se observaron las diferentes fracciones obtenidas por gradiente de densidad: fracciones 1, 2, serie blanca y serie roja (Figura 3).

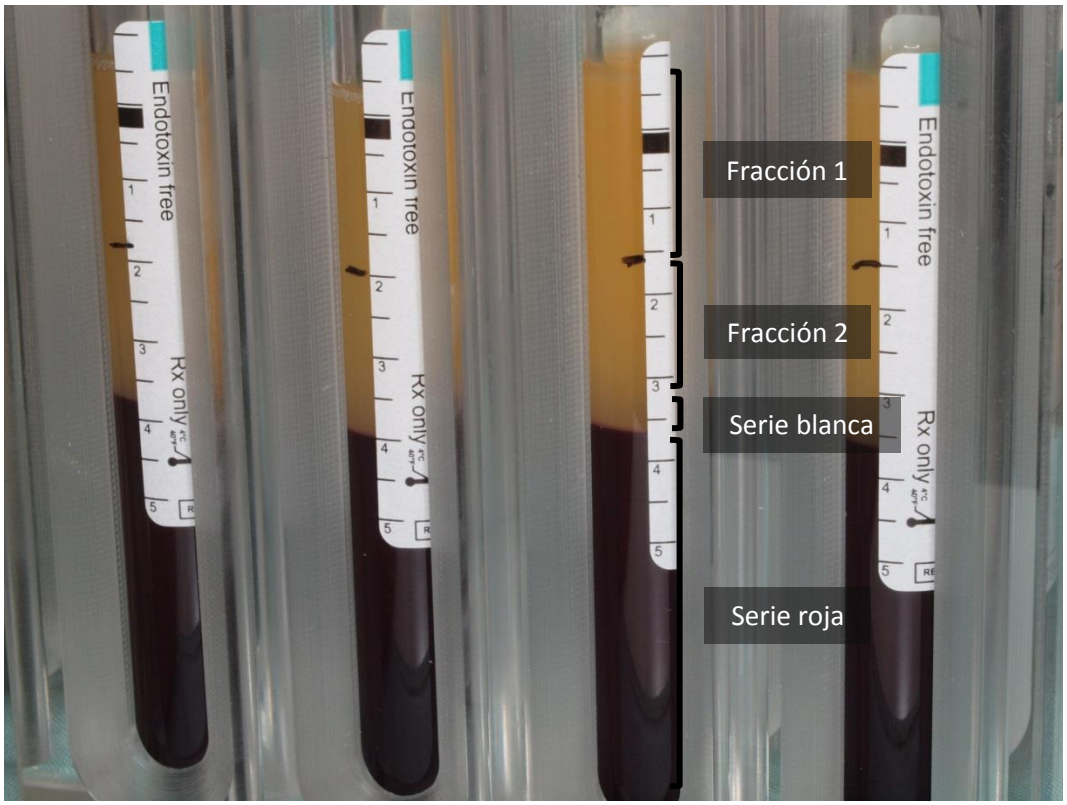


Figura 3: Fracciones 1 y 2, serie blanca y serie roja.

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 4).

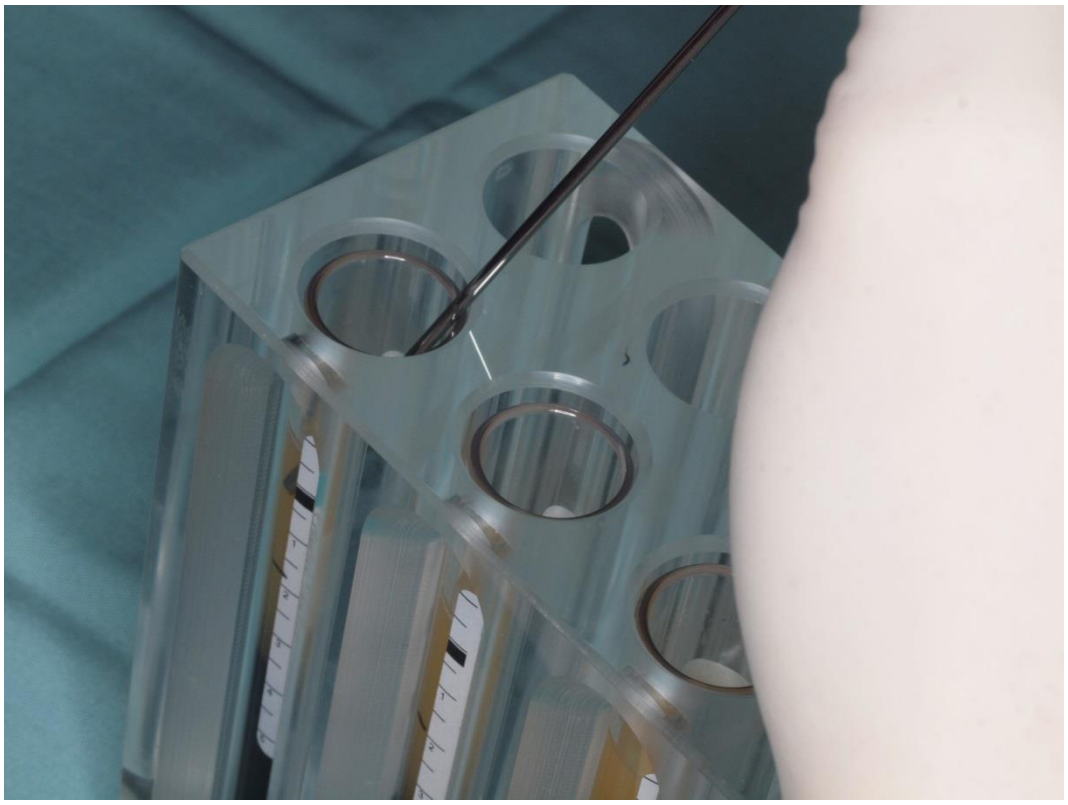

Figura 4: aspiración de la fracción 1.

La activación del plasma se llevó a cabo con cloruro cálcico (PRGF activador: 50µL por cada centímetro cúbico de plasma) (Figura 5).

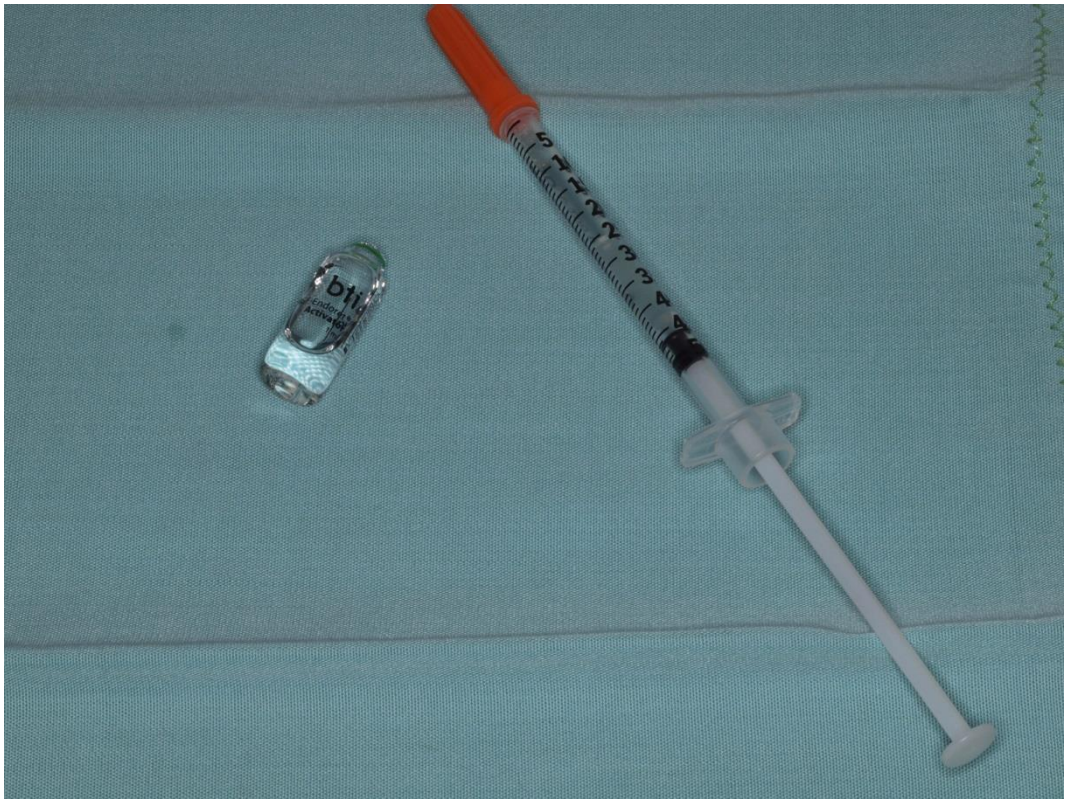

Figura 5: Cloruro cálcico para la activación de las fracciones 1 y 2.

Se colocó la mezcla en un recipiente, para introducirlo en el horno Plasmaterm H® (37° C) durante 2-5 minutos. Al cabo de este tiempo se obtuvo el coágulo de la fracción 2 del plasma, para su introducción en el alveolo (Figura 6).

Para la obtención de la membrana de fibrina se mantuvo la fracción 1 de plasma en el horno Plasmaterm H ® durante 30 minutos, transcurridos los cuales se obtiene una malla con mejores propiedades elásticas que cubrirá el coágulo colocado anteriormente (Figura 7).

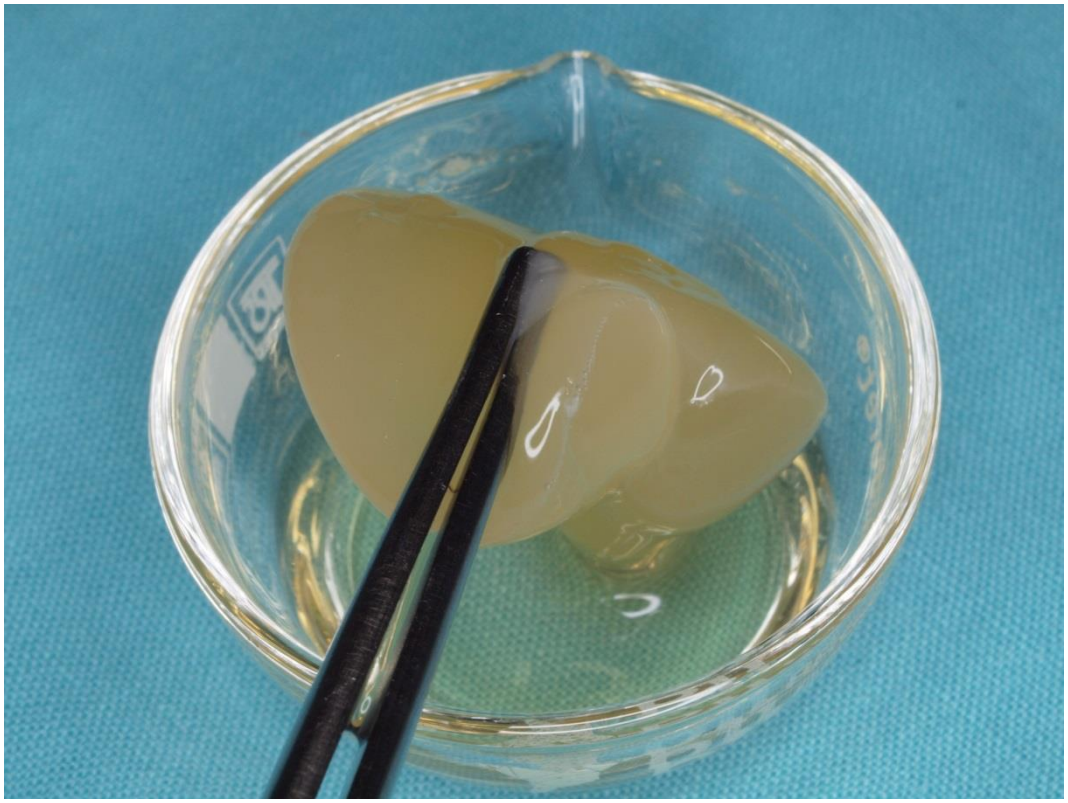

Figura 6: coágulo de PRGF-Endoret ®.

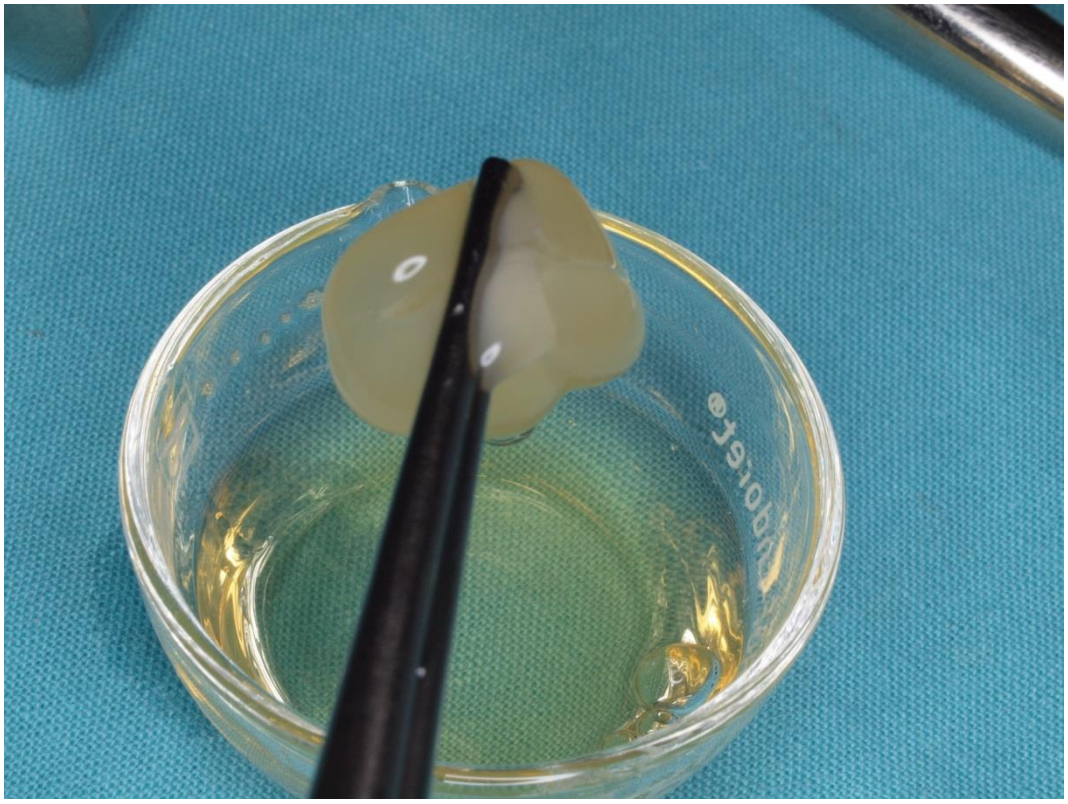

Figura 7: malla de fibrina obtenida a partir de la fracción 1.

- **Tratamiento quirúrgico**

Se realizó profilaxis antibiótica mediante administración de dos gramos de amoxicilina una hora antes de la intervención. En primer lugar, se efectuó el bloqueo regional del nervio dentario inferior y, una vez comprobado el adormecimiento del labio, se infiltró anestesia en el trígono retromolar y fondo de vestíbulo para la anestesia del nervio bucal. El protocolo quirúrgico se llevó a cabo siempre por el mismo cirujano, y se realizó mediante una incisión festoneada-lineal (intra-sulcular desde mesial del primer molar hasta distal del segundo molar e incisión de descarga apoyada en la rama mandibular hacia vestibular) y despegamiento mucoperióstico de la encía vestibular (Figura 8).

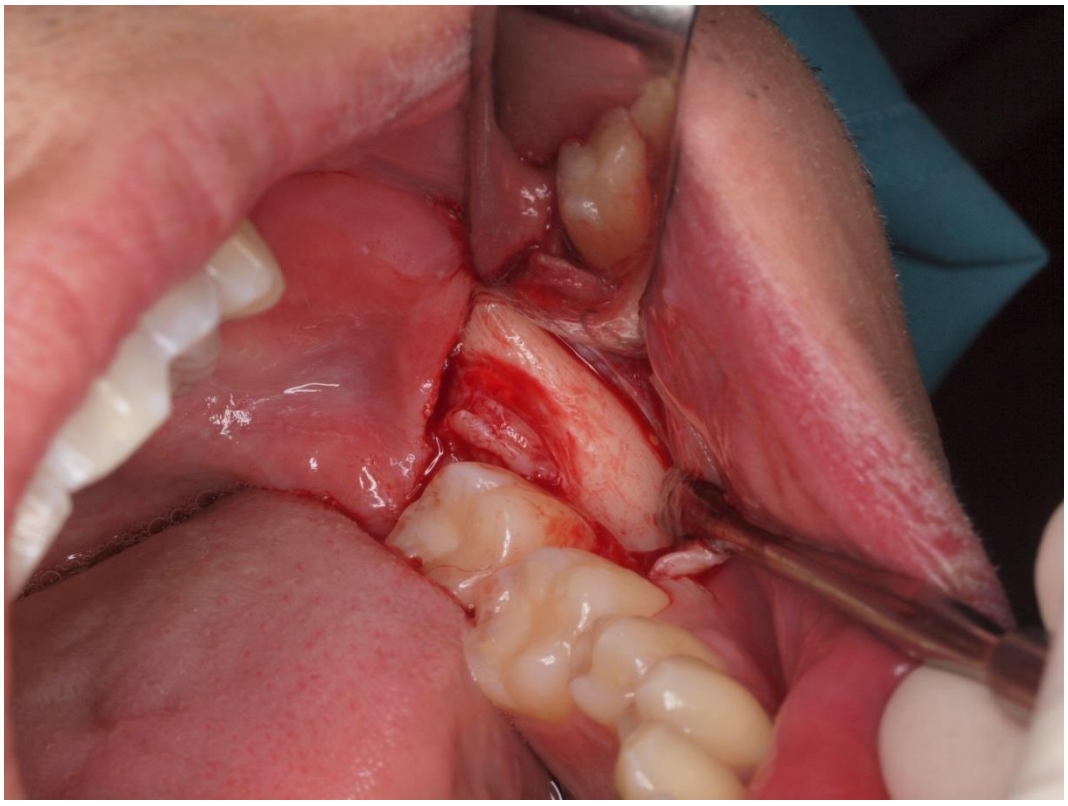

Figura 8: despegamiento mucoperióstico.

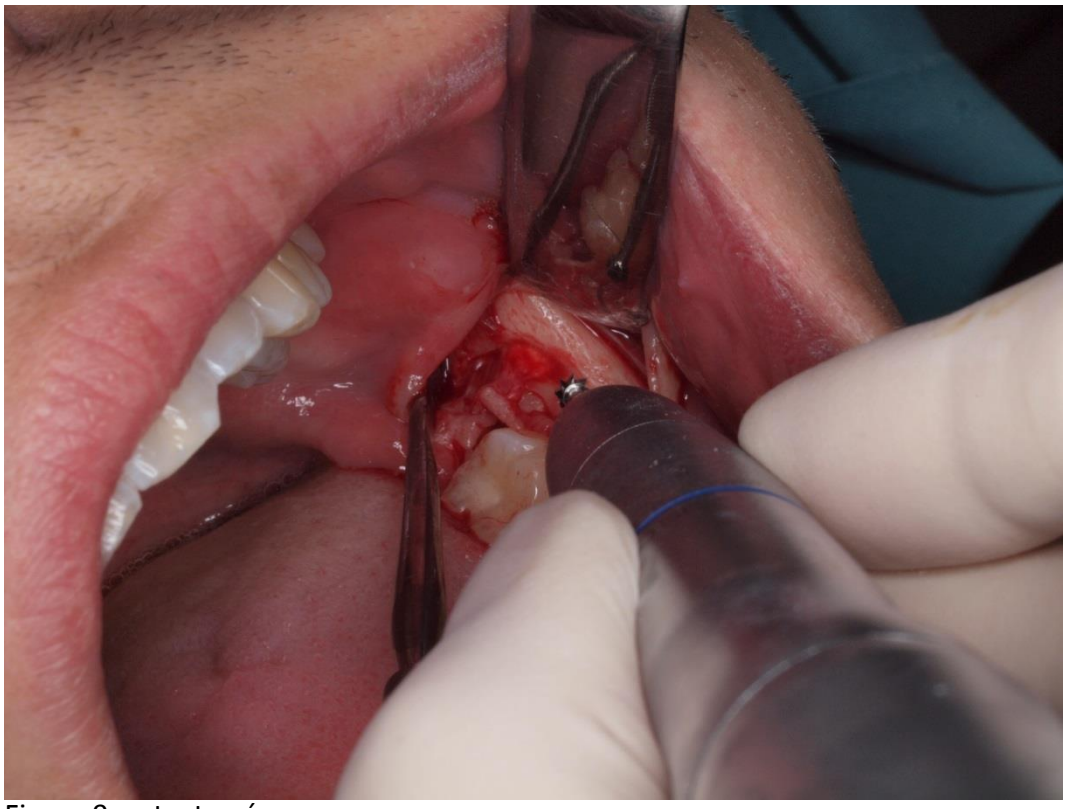

Figura 9: ostectomía.

Se procedió a la ostectomía por vestibular del diente incluido, odontosección si fuera necesario, y a su luxación (Figura 9).

Se extrajo el molar, mediante el uso de botador recto o curvo de Winter (Figura 10).

Figura 10: extracción del diente.

A continuación se realizó el legrado de la cavidad alveolar mediante cucharillas. En caso de ser necesario se remodelaron los rebordes alveolares. Finalmente, se lavó la herida y se aplicó según fuera asignado el plasma rico en plaquetas o el placebo (Figura 11). Se suturó la herida con puntos simples con seda 000 (Figura 12).

Figura 11: colocación del coágulo y la malla de PRGF en el alveolo.

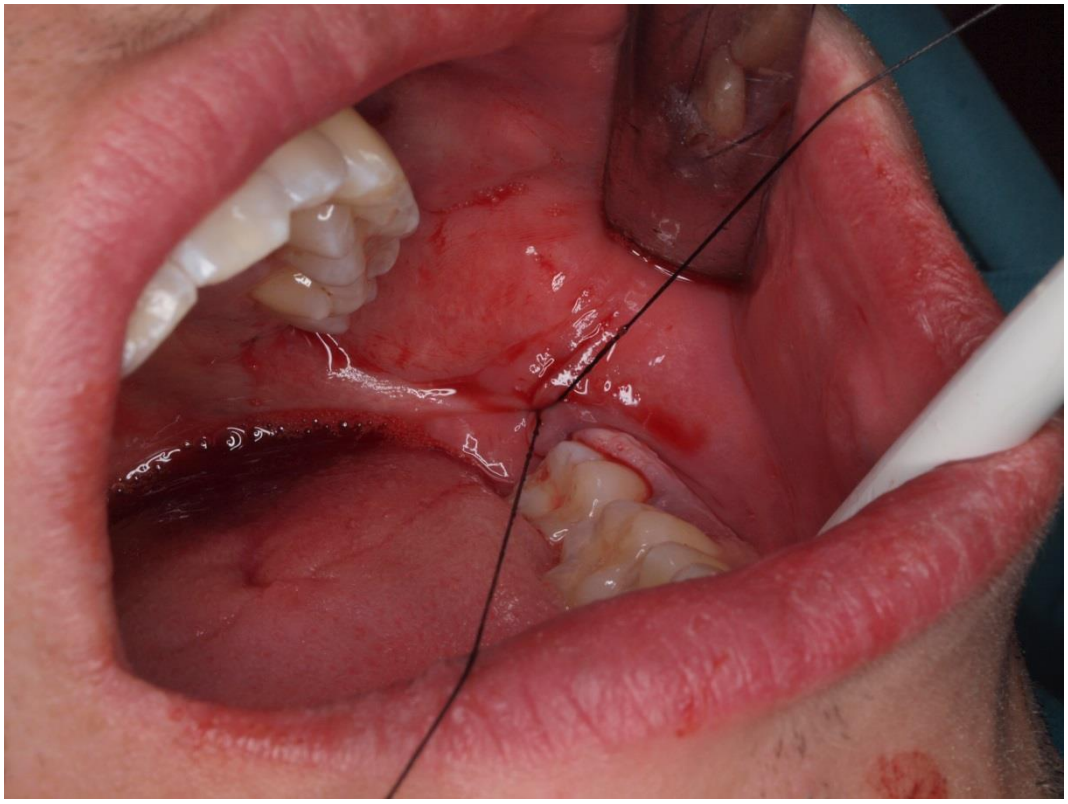

Figura 12: sutura de la zona intervenida con seda 000.

- **Medidas postoperatorias:**

A cada paciente una vez realizada la intervención se le prescribió tratamiento antiinflamatorio (diclofenaco sódico 50 mg cada 8 horas durante 4 días) y analgésico como medida de rescate (metamizol magnésico 575 mg cada 8 horas, sólo en caso de dolor).

# 4. RESULTADOS

## 4.A. VARIABLES PRINCIPALES Y SECUNDARIAS

Las variables principales o independientes fueron la aplicación o no de plasma rico en plaquetas y la duración de la intervención. Las variables secundarias o dependientes a evaluar fueron el grado de dolor, inflamación y trismo durante el postoperatorio.

Previamente a la intervención se procedió a la determinación de las medidas basales siguientes (Anexo 2):

1) Distancia en mm entre los puntos: tragus-comisura bucal, tragus-canto externo del ojo, tragus-pogonion (Figura 13), para la evaluación de la inflamación posterior por el método de Amin y Laskin (35).
2) Apertura bucal midiendo la distancia interincisiva con un calibre digital HIBOK ®.

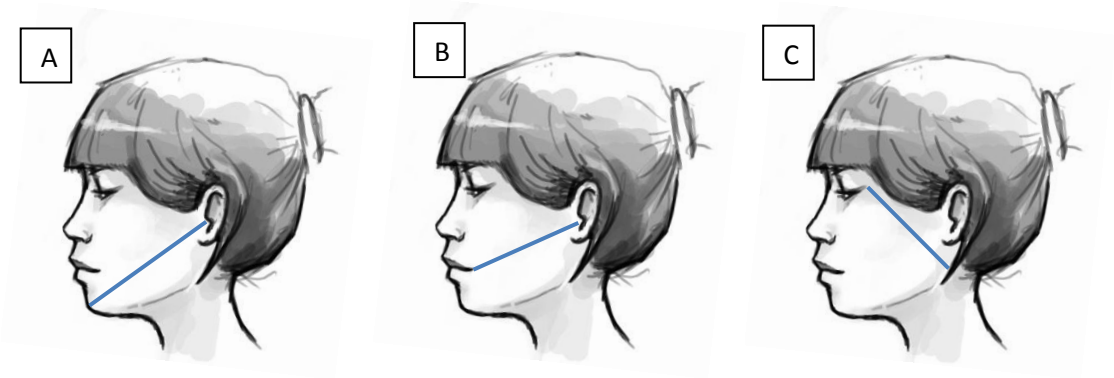


Figura 13: líneas imaginarias que unen el punto tragus a los puntos: pogonion(A) y comisura bucal (B), y el punto ángulo mandibular a canto externo del ojo (C) para medir la inflamación facial.

A las 48 horas de la intervención se realizó la primera revisión, en la que se evaluó la inflamación mediante la técnica descrita por Amin y Laskin (35). Se midió, así mismo, el trismo, midiendo la distancia entre incisivos superiores e inferiores en máxima apertura mediante calibre digital.

Se procedió a la retirada de sutura a los nueve días de la intervención y se midió de nuevo inflamación y trismo del modo descrito anteriormente. En esta cita los pacientes aportaron la hoja de recogida de datos en la que habían registrado el dolor mediante escala visual analógica (EVA), según severidad: ausente, leve, moderado o intenso, y anotaron el consumo de fármacos (Anexo 3).

## 5. TAMAÑO MUESTRAL

El presente estudio constó de 15 pacientes, 30 molares. Los datos obtenidos a partir de esta muestra se emplearon como estudio piloto para la determinación del tamaño muestral representativo de la población.

## 6. ALEATORIZACIÓN

### 6.A. GENERACIÓN DE LA SECUENCIA

Las intervenciones se distribuyeron mediante aleatorización simple por ordenador, mediante el programa AleatorMetod.xls, se procedió a la asignación de cada uno de los lados a uno de los dos grupos de estudio: grupo PRP o grupo control. Se procedió a la intervención quirúrgica de uno de los molares inferiores y posteriormente del molar contralateral, administrando en un lado el plasma rico en plaquetas (PRGF-Endoret ®) y en el otro lado un placebo (coágulo de sangre). De una cirugía a otra se dejó pasar un mínimo de 30 días, ni los pacientes, ni el evaluador, supieron en ningún momento que se aplicó en cada lado.

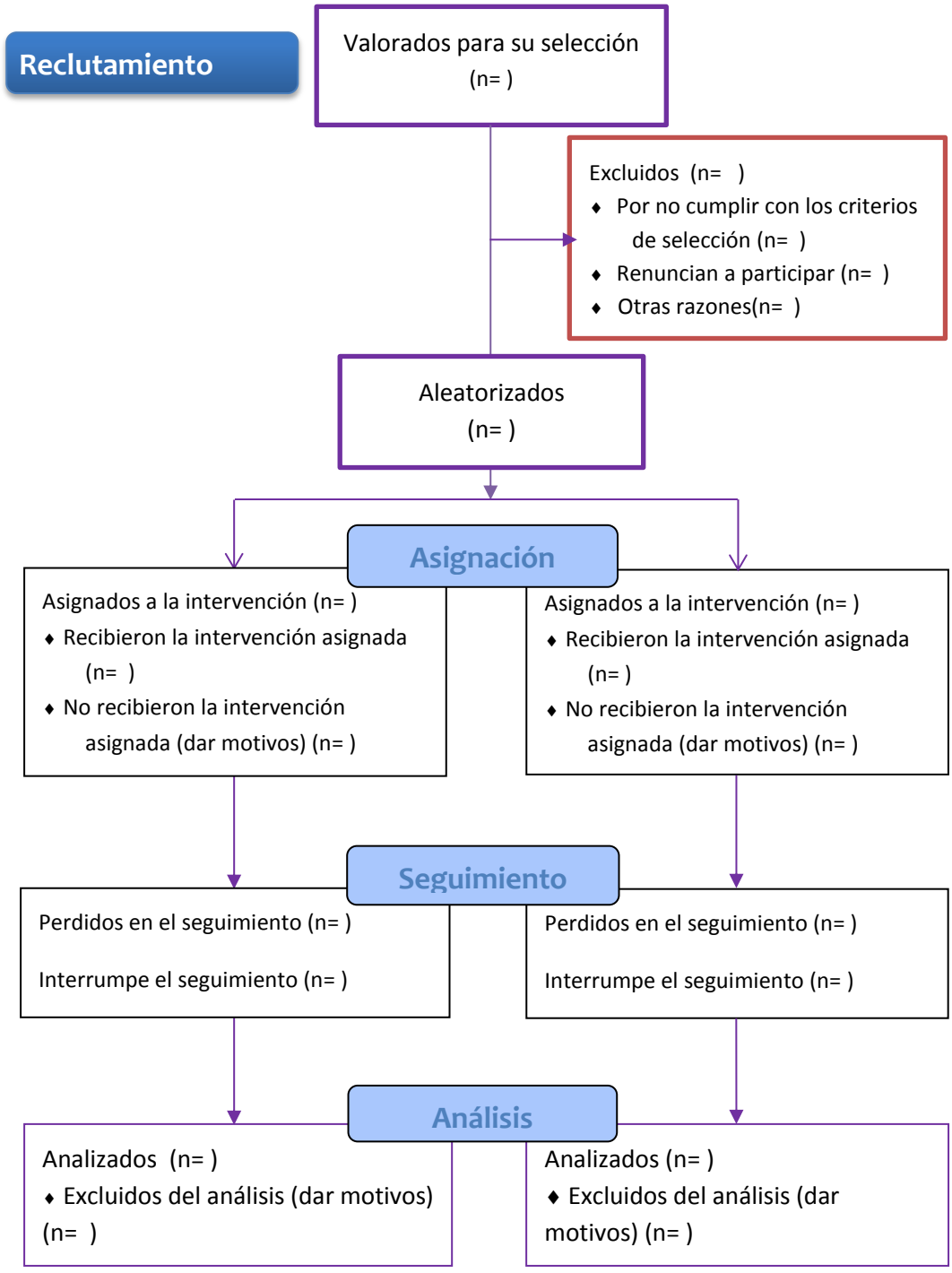


Figura 14: diagrama de flujo de la aleatorización de los pacientes CONSORT 2010 (32).

### 6.B. Mecanismo de ocultación de la asignación.

Una vez asignadas las intervenciones a cada lado aleatoriamente con el programa AleatorMethod.xls, se anotó el nombre de cada paciente con el lado asignado al grupo PRP y el lado control y se introdujo en un sobre que permaneció sellado hasta la primera intervención en su historia clínica. Dicho sobre fue abierto por el cirujano en el momento de la intervención, y se selló de nuevo tras la misma. Tras la segunda intervención el sobre fue desechado. El evaluador no tuvo acceso en ningún momento a la historia clínica del paciente, sino tan solo a la hoja de recogida de datos.

### 6.C. Implementación

La secuencia de asignación aleatoria se generó mediante un programa informático manejado por el cirujano.

Los participantes fueron seleccionados entre aquellos que acudieron al Servicio de Cirugía Bucal e Implantología del Hospital Virgen de la Paloma de Madrid por el cirujano, que evaluó el cumplimiento de los criterios de selección clínicos y radiográficos.

### 6.D. Enmascaramiento

Se realizó un doble enmascaramiento en el que se mantuvieron cegados a los pacientes intervenidos y al evaluador. Tan sólo el cirujano supo en qué lado fue colocado el plasma rico en plaquetas, y no intervino en la valoración de los resultados. A cada paciente se le extrajeron ambos cordales mandibulares en

días distintos, y se procedió a la extracción de plasma y a la preparación del concentrado de plaquetas el día de la aplicación de PRGF, mientras que el día de intervención del lado control se procedió tan solo a la venopunción. Durante este procedimiento el paciente tenía los ojos cubiertos con un paño estéril, impidiendo que viera en qué caso se realizaba la extracción de sangre. Se mantuvo dicho paño estéril cubriendo los ojos del paciente durante la intervención para evitar que viera en qué lado se administraba el concentrado de plaquetas. El evaluador no estuvo presente en la intervención, tan sólo tomó las medidas basales preoperatorias y evaluó al paciente en los controles sucesivos. Desde un punto de vista estratégico se diseñó que todas las intervenciones fueran realizadas en martes, y que todas las mediciones, tanto las basales como las postoperatorias, en jueves, con el fin de que el evaluador no estuviera nunca presente en la clínica en el momento de la cirugía.

### 6.E. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Los resultados obtenidos se sometieron a tratamiento estadístico en el Centro de Procesado de Datos de la Universidad Complutense de Madrid, que dispone de una serie de procedimientos en función del análisis que se realiza.

En una primera fase se realizó un estudio descriptivo de frecuencias, en el que se obtuvieron los valores de media, mediana, desviación típica y rangos.

Posteriormente, se estableció una estadística analítica en la que se evaluó la existencia o no de diferencias entre el lado intervenido con PRP y el lado control en cuanto a las distintas variables estudiadas.

# V. RESULTADOS

## 1. FLUJO DE PARTICIPANTES

Se evaluó a pacientes que acudieron al servicio de Cirugía Bucal e Implantología del Hospital Virgen de la Paloma de Madrid. De los 62 pacientes analizados para su inclusión, tan solo 23 cumplían los criterios de selección propuestos, y 8 rechazaron participar en el estudio, por lo que se excluyó un total de 47 pacientes. Por lo tanto, se incluyeron 15 participantes a los que se extrajeron 30 cordales, que se aleatorizaron en dos grupos a boca partida en función del lado en que se fuera a aplicar el PRP y el lado control: el Grupo PRP (n=15) y el Grupo control (n=15) (Figura 15).

De los 15 cordales asignados al Grupo PRP, uno de los pacientes no recibió la intervención, ya que el coágulo de PRP obtenido no cumplía con las características apropiadas, ya que se aspiraron elementos de la serie blanca y de la serie roja.

En cuanto al Grupo control, todos los cordales recibieron la intervención, si bien hubo dos pacientes que no cumplieron con el protocolo: uno de ellos no acudió a revisión 48 horas tras la cirugía, mientras que el segundo acudió a revisión pero refirió no haber seguido las instrucciones postoperatorias.

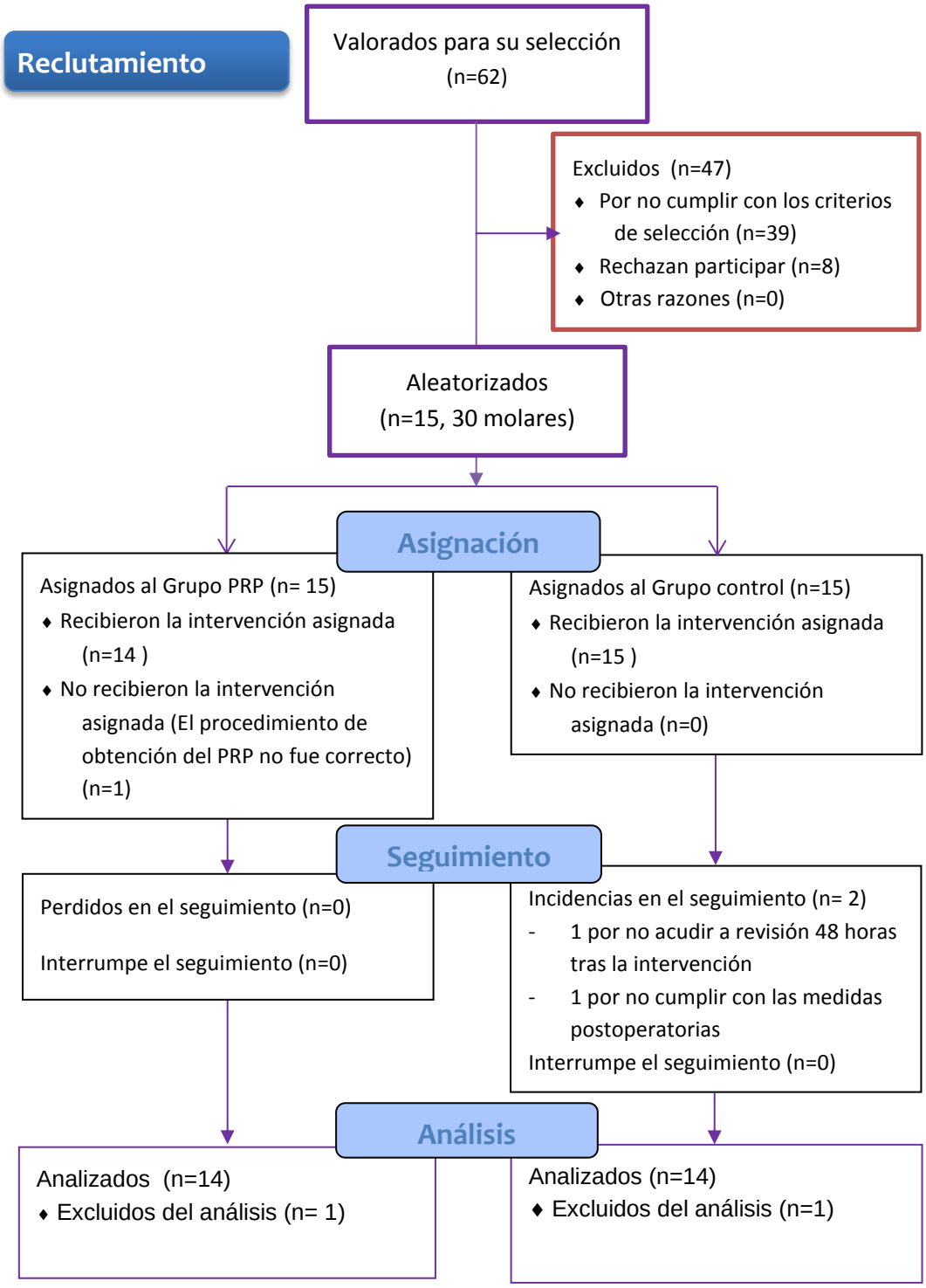


Figura 15: Diagrama de flujo de los participantes en el estudio.

## 2. RECLUTAMIENTO

El periodo de reclutamiento de los pacientes se abrió el 1 de octubre de 2013 y se cerró el 30 de abril de 2014.

## 3. DATOS BASALES (ANEXO4)

En el presente estudio se incluyeron 15 pacientes, de los cuales 8 pertenecían al sexo femenino, y 7 al masculino, lo que supone una ratio 1,14:1.

El rango de edad de los pacientes fue de entre 18 y 27 años, situándose la edad media de los pacientes en 21, 86 ± 2,89.

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 a 15 pacientes a los que extrajeron 30 molares: 7 de los cuales recibieron la intervención con PRP en el lado derecho y el placebo en el izquierdo, mientras que a los 8 restantes se les aplicó el PRP en el lado izquierdo y el placebo en el contralateral.

## 4. NÚMEROS ANALIZADOS

Se realizó un análisis por intención de tratar, es decir, incluyendo todos los casos aleatorizados y manteniéndolos en el grupo al que fueron asignados.

En el Grupo PRP, uno de los casos no recibió la intervención asignada, ya que durante el proceso de obtención del concentrado de plaquetas se aspiraron elementos celulares de la serie roja, por lo que las propiedades del coágulo de plasma no fueron las recomendadas por el protocolo de obtención de PRGF-Endoret ®.

Por otro lado, en el Grupo control hubo incidencias con dos pacientes durante el seguimiento: uno de ellos no cumplió con las medidas postoperatorias indicadas en el protocolo, mientras que el segundo no acudió a la revisión prevista 48 horas tras la intervención. En el análisis por intención de tratar se empleó una técnica de sustitución de datos ausentes, empleando los datos de las mediciones de la cita anterior (Anexo 4).

Los valores estudiados en dichos pacientes se incluyeron en el cómputo total, para mantener el tamaño muestral en el análisis por intención de tratar. Por otro lado se realizó adicionalmente un análisis por protocolo, en el que se excluyó a estos pacientes.

## 5. RESULTADOS Y ESTIMACIÓN

Según el teorema central del límite se asume que las muestras con n≥30 presentan una distribución normal. Para comprobar la normalidad de la presente muestra se aplicaron los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, que determinaron que la distribución cumplía con los principios de normalidad.

Se sometieron los datos a tratamiento estadístico mediante estadística inferencial por análisis de la covariancia (ANOVA) con el programa SPSS 22.0 IBM

Statistics ® aplicando las tablas de F de Fisher Snedecor, con un intervalo de confianza del 95%, lo que equivale a un nivel de significación de $p < 0,05$. Dado que la mayoría de las variables seguían una distribución normal y que la prueba F de Snedecor no se ve afectada por la misma, se consideró oportuno el uso de este estadístico.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación se aplicaron estadísticamente para la determinación del tamaño muestral necesario para evaluar los efectos estudiados (dolor, inflamación y trismo) con suficiente potencia estadística, de manera que la muestra sea representativa de la población.

### 5. a. Análisis por intención de tratar (ITT)

Se realizó un primer análisis con todos los pacientes estudiados para no introducir sesgos en cuanto al tamaño muestral.

En cuanto al consumo de analgésicos, se observó que los pacientes del grupo PRP requirieron menor uso de analgésicos de rescate (575 mg de metamizol magnésico) frente al grupo control. Dicha diferencia fue estadísticamente significativa: F de Snedecor $p=0,044$ el segundo día de postoperatorio.

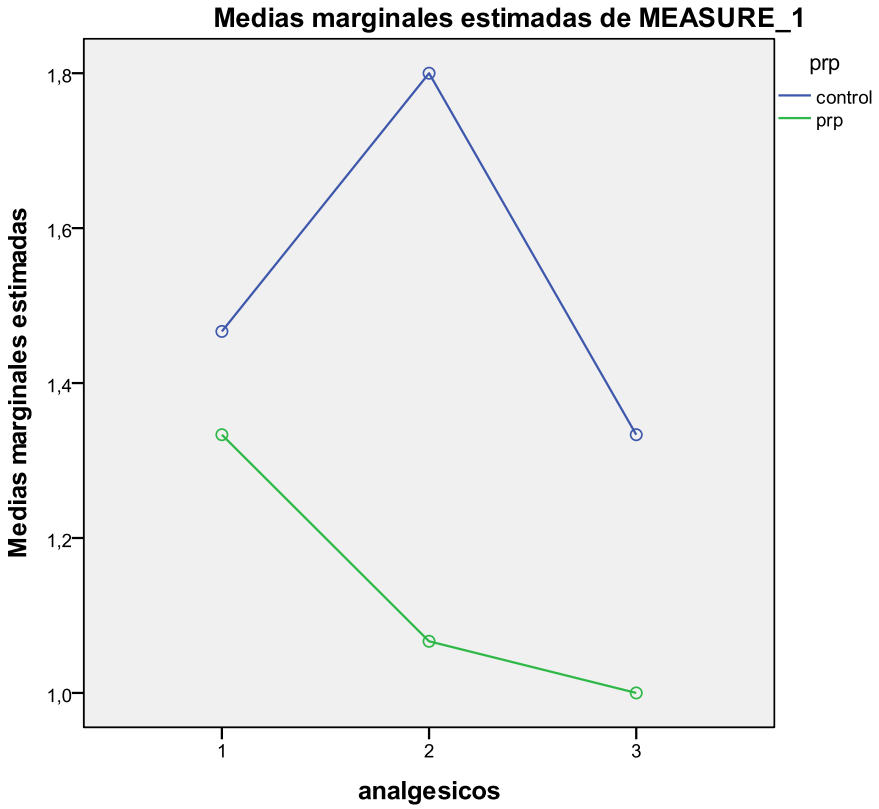


Figura 16: consumo de analgésicos los días 1, 2 y 3 tras la intervención.

En cuanto al dolor medido mediante Escala Visual Analógica (EVA) hubo diferencias no significativas entre el grupo PRP y el grupo Control todos los días que se evaluó: a las 24 horas (F de Snedecor p = 0,15), a los 2 días (F de Snedecor p=0,2) y a los 3 días (F de Snedecor p = 0,15).

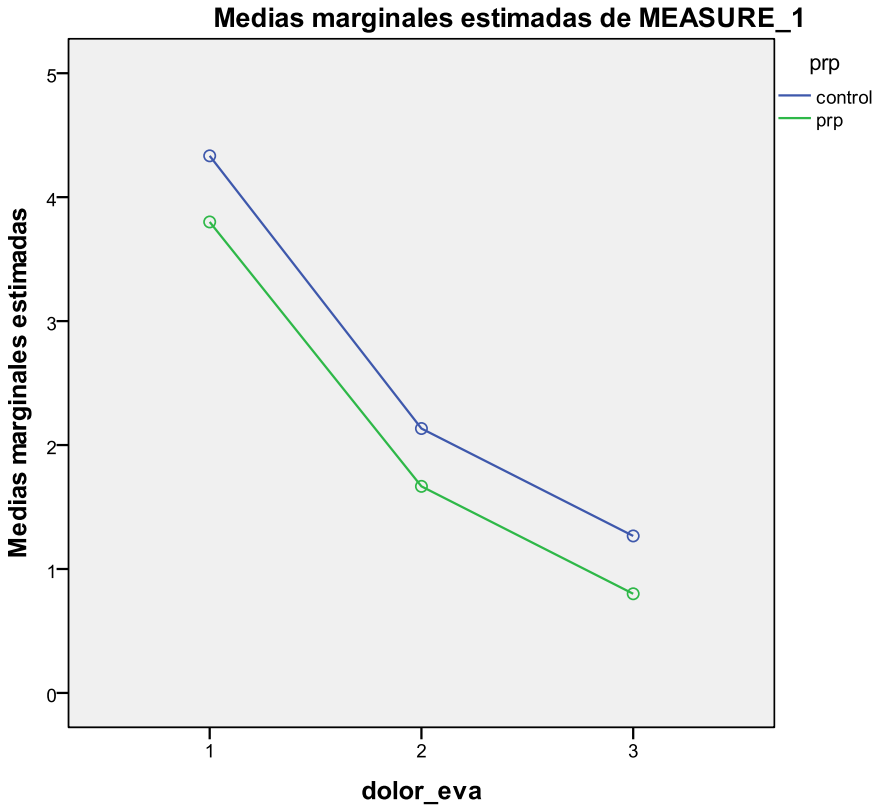


Figura 17: Dolor mediante Escala Visual Analógica. Diferencias no significativas entre ambos grupos.

Además, no hubo diferencias en cuanto al dolor medido por escala semicuantitativa (F de Snedecor p=1) en ninguno de los momentos en que se evaluó.

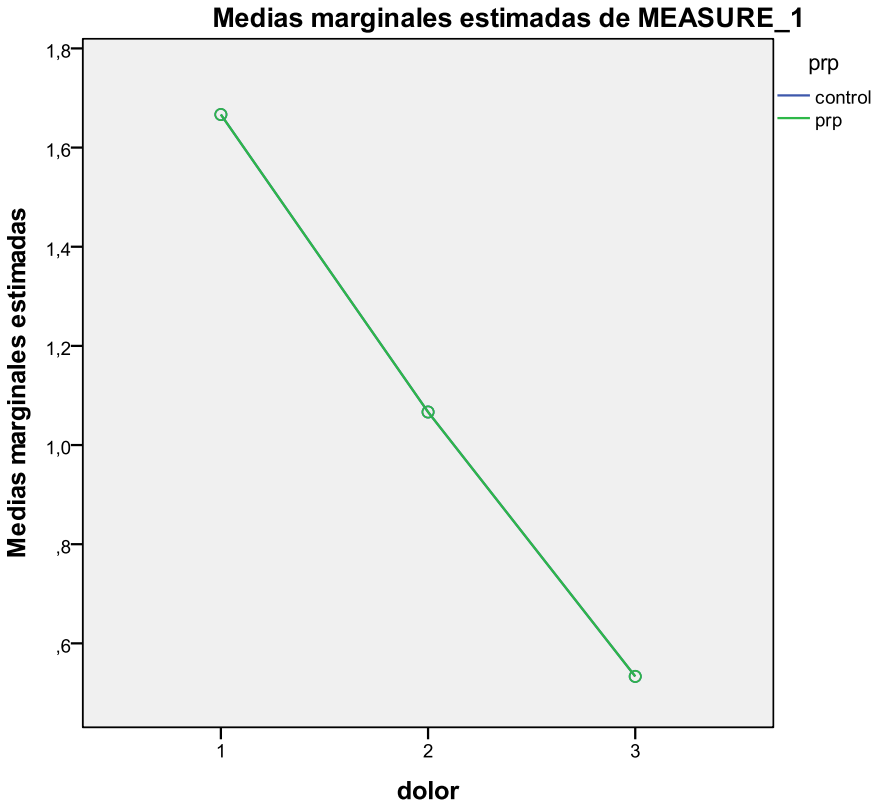


Figura 18: Evaluación de la severidad del dolor: ausente, leve, moderado o intenso. No existen diferencias entre ambos grupos.

Por otro lado, en cuanto a la inflamación, se hallaron diferencias favorables al grupo PRP entre la inflamación registrada en la distancia A (de tragus a Pogonio) en las medidas basales (F de Snedecor p=0,269) y en la revisión a las 48 horas (F de Snedecor p=0,188), si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sí se hallaron diferencias significativas en la revisión de los 9 días (F de Snedecor p=0,010).

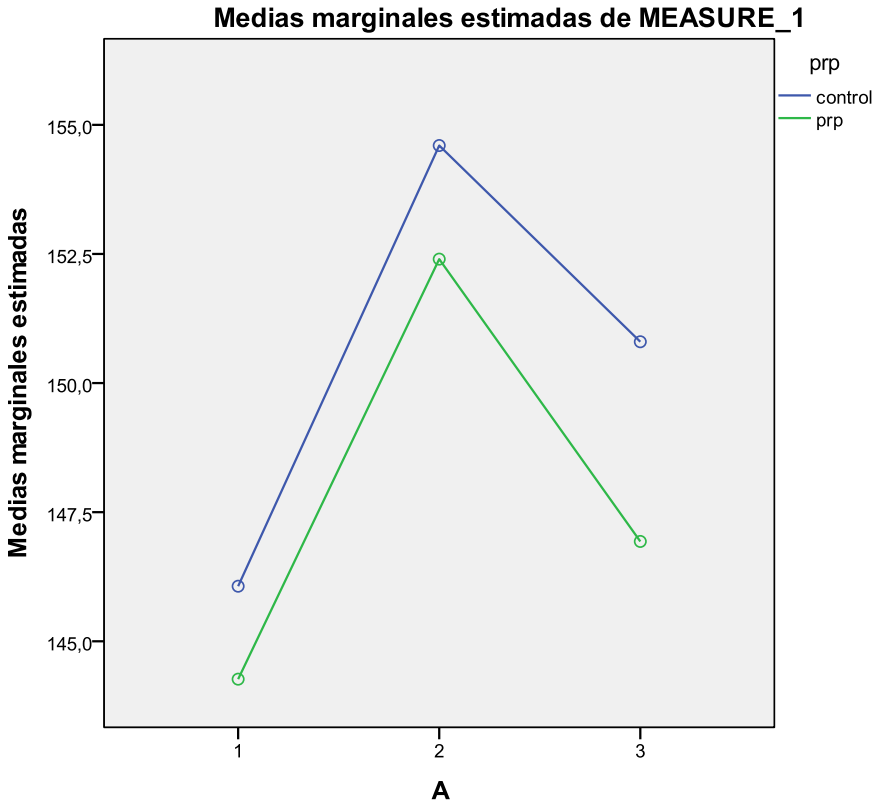


Figura 19: Comparación de la inflamación en el punto A entre el grupo PRP y el grupo Control. Se observa diferencia significativa en el tercer registro.

En las mediciones de la distancia B (de tragus a comisura bucal) se hallaron diferencias no significativas en los tres momentos en que se registró: basal (p= F de Snedecor 0,78), 48 horas (F de Snedecor p=0,54) y a los 9 días (F de Snedecor p=0,78).

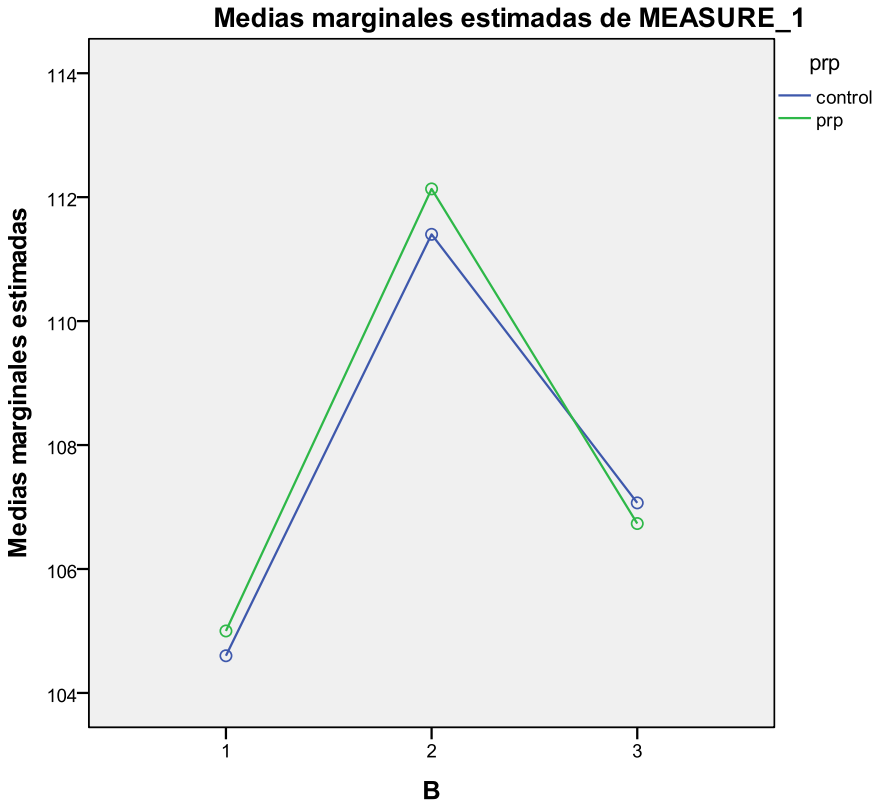


Figura 20: Comparación de la inflamación en el punto B entre el grupo PRP y el grupo Control. No se aprecian diferencias.

Del mismo modo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los registros de la distancia C (de gonion a canto externo del ojo). No hay ninguna diferencia entre las medidas basales (F de Snedecor p=1), mientras que las diferencias existentes a las 48 horas y a los 9 días no son significativas: F de Snedecor p=552 y p=476 respectivamente.

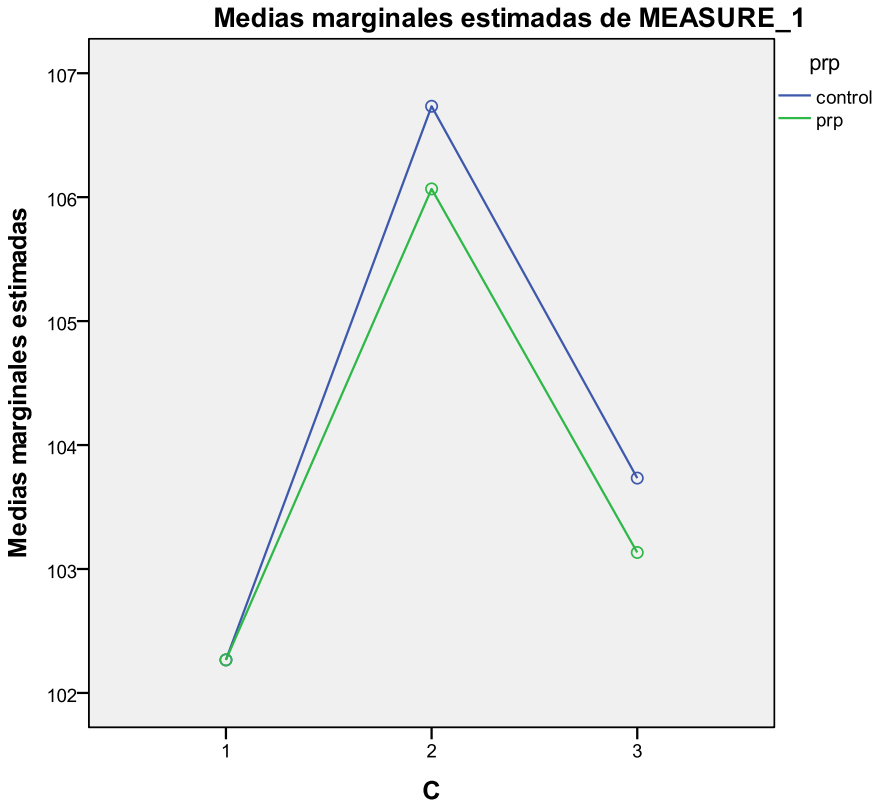


Figura 21: Comparación de la inflamación en el punto C entre el grupo PRP y el grupo Control. No se aprecian diferencias.

Finalmente, se registró el trismo midiendo la apertura bucal: distancia interincisiva en milímetros. Hubo diferencias ni la medida basal y en los controles posteriores, si bien estas diferencias no fueron significativas: F de Snedecor p=0,59, p=0,49 y p=0,37 por orden de registro.

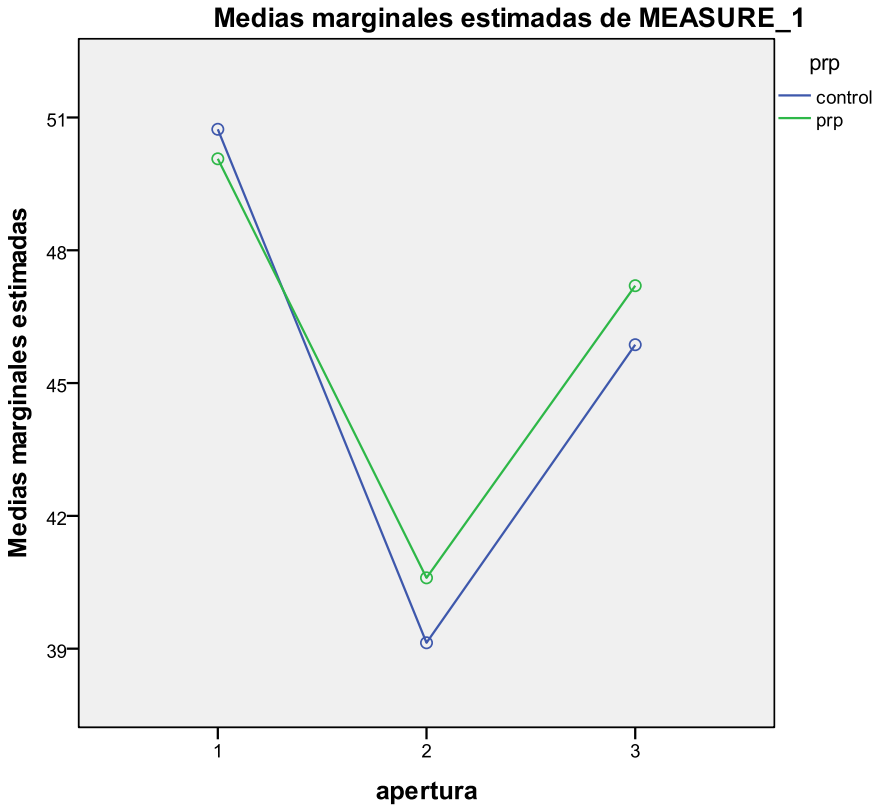


Figura 22: Comparación de la apertura bucal entre el grupo PRP y el grupo Control. No se aprecian diferencias.

## 5. B. Análisis por protocolo (PP)

Se realizó un análisis adicional en el que se excluyeron aquellos pacientes en los que se produjeron desviaciones respecto al protocolo.

Con este segundo análisis se observaron diferencias favorables al grupo PRP En cuanto al consumo de analgésicos el segundo día tras la intervención (F de Snedecor p = 0,05). Los días uno y tres el consumo de analgésicos fue menor en el grupo PRP de forma no significativa: F de Snedecor p = 0,51 y p = 0,41.

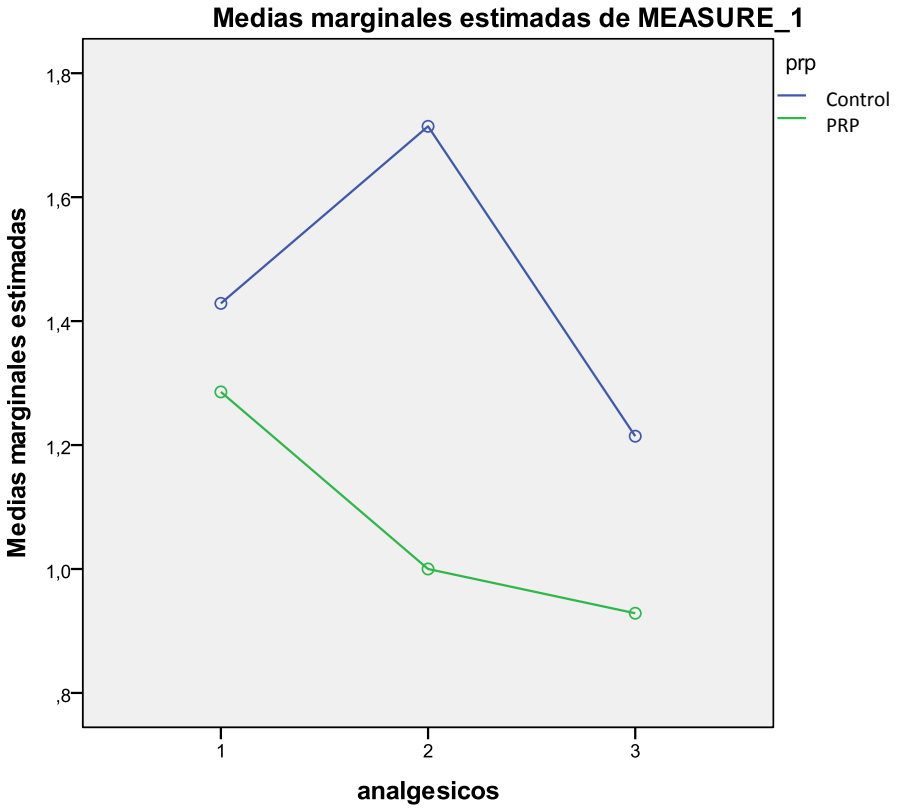


Figura 23: consumo de analgésicos los días 1, 2 y 3 tras la intervención.

El dolor registrado mediante la escala visual analógica (EVA) fue menor en el grupo PRP en todas las mediciones de forma no significativa: F de Snedecor p = 0,335; p = 0,236; y p = 0,215.

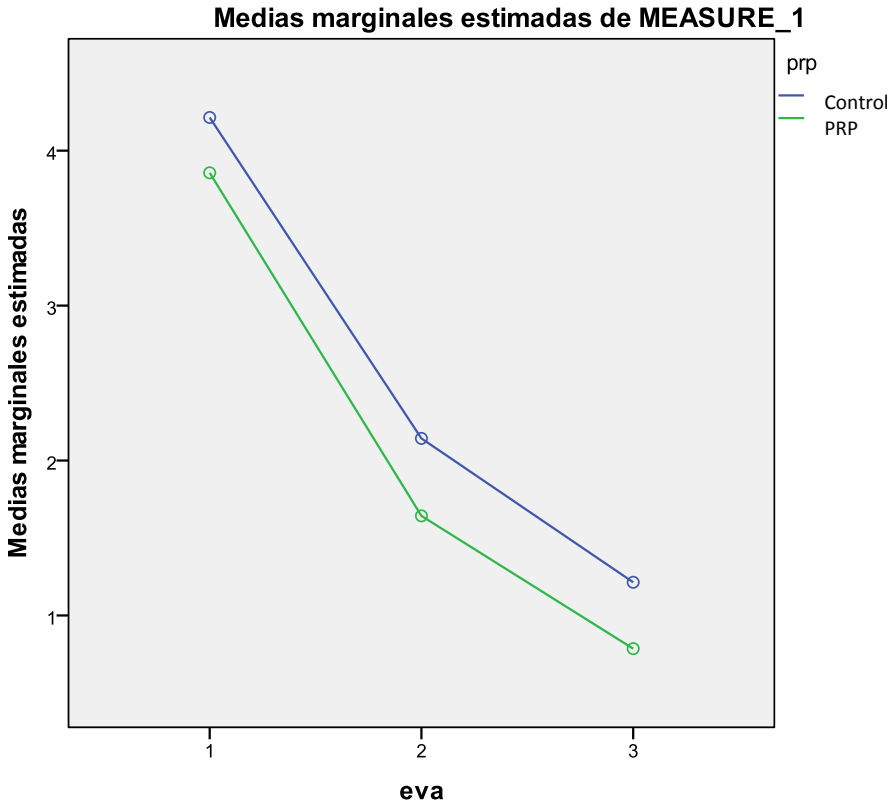


Figura 24: Dolor mediante Escala Visual Analógica. Diferencias no significativas entre ambos grupos.

Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto al dolor medido mediante escala semicuantitativa (F de Snedecor p=1) en ninguno de los momentos en que se evaluó.

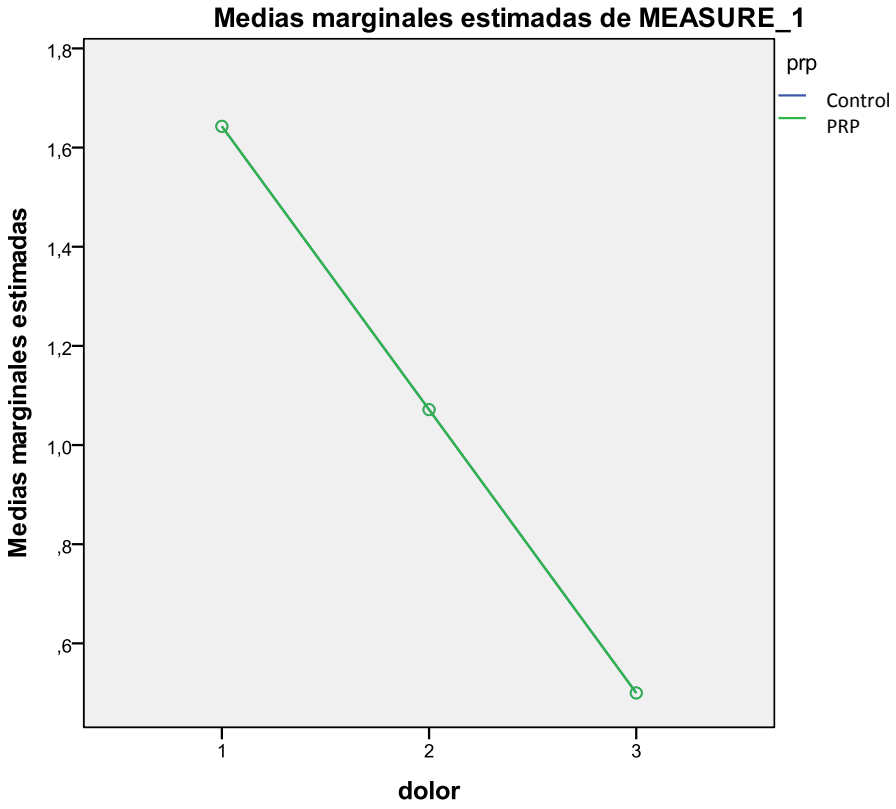


Figura 25: Evaluación de la severidad del dolor: ausente, leve, moderado o intenso. No existen diferencias entre ambos grupos.

Como se muestra en la figura 25 en cuanto la inflamación en la distancia A (de tragus a Pogonio) en todos los momentos en que se midió: basal (F de Snedecor p=0,44), a las 48 horas (F de Snedecor p=0,19) y a los 9 días (F de Snedecor p=0,038). Estas diferencias fueron significativas a los 9 días.

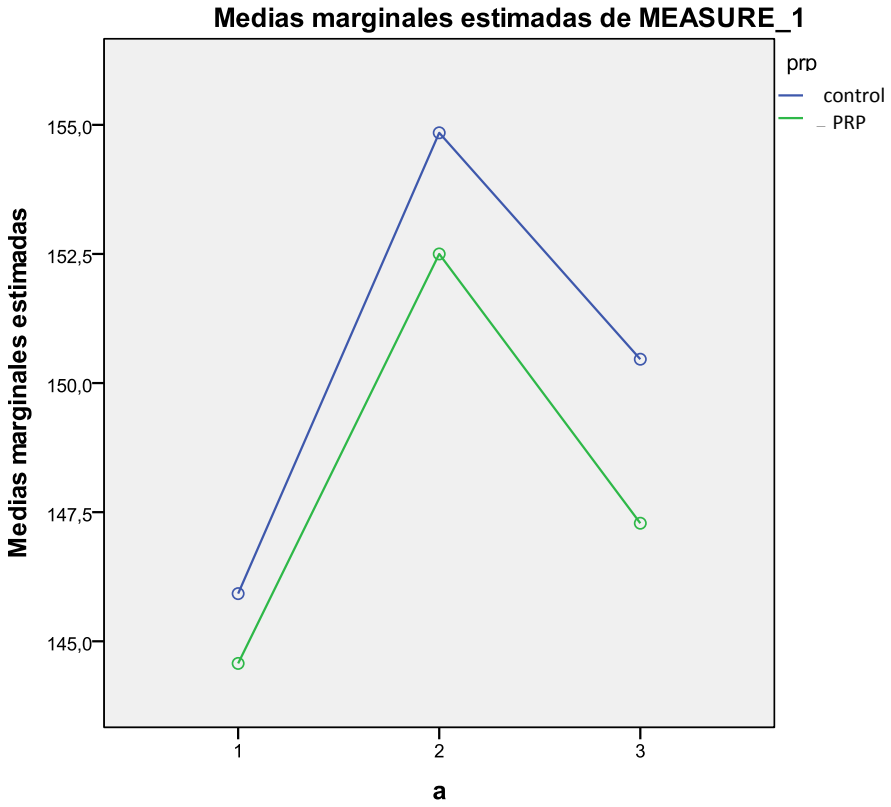


Figura 26: Comparación de la inflamación en el punto A entre el grupo PRP y el grupo Control. Se observa diferencia significativa en el tercer registro.

Se hallaron también diferencias no significativas favorables al grupo control en cuanto a la inflamación en la distancia B en los tres momentos en que se evaluó: basal (F de Snedecor p = 0,67), 48 horas (F de Snedecor p = 0,75) y a los 9 días (F de Snedecor p = 0,93).

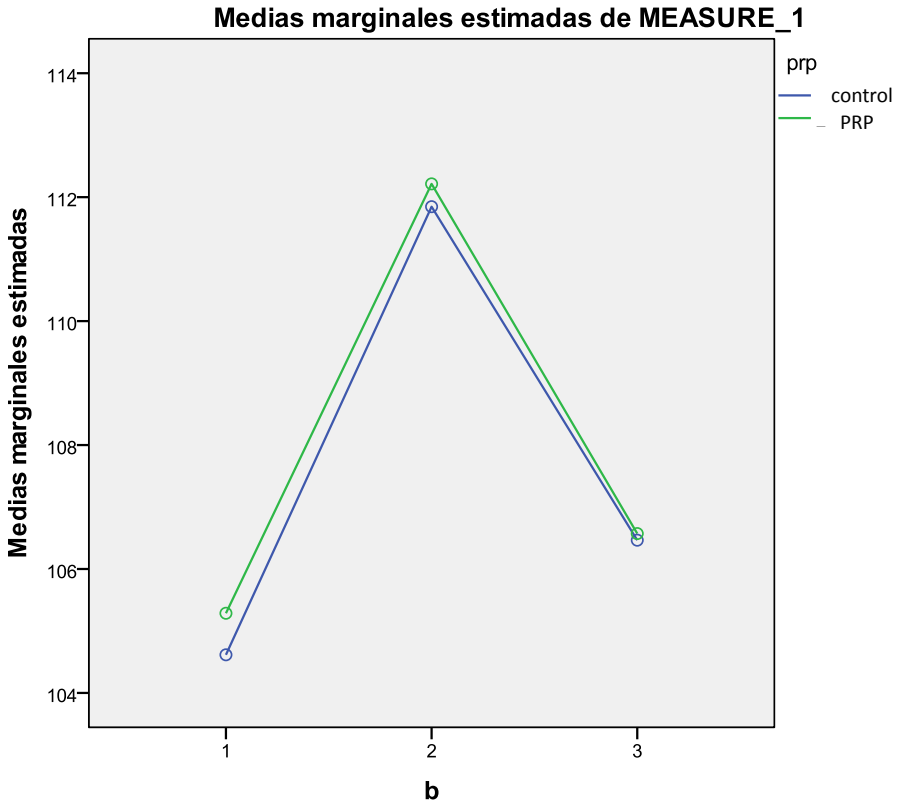


Figura 27: Comparación de la inflamación en el punto B entre el grupo PRP y el grupo Control. No se aprecian diferencias.

El último valor de inflamación registrado fue favorable al grupo PRP en todos los momentos en que se midió, aunque de forma no significativa: F de Snedecor p=0,8; p= 0,16 y p = 0,31 correspondientes a las medidas realizadas en el momento basal, a las 48 horas y a los 9 días.

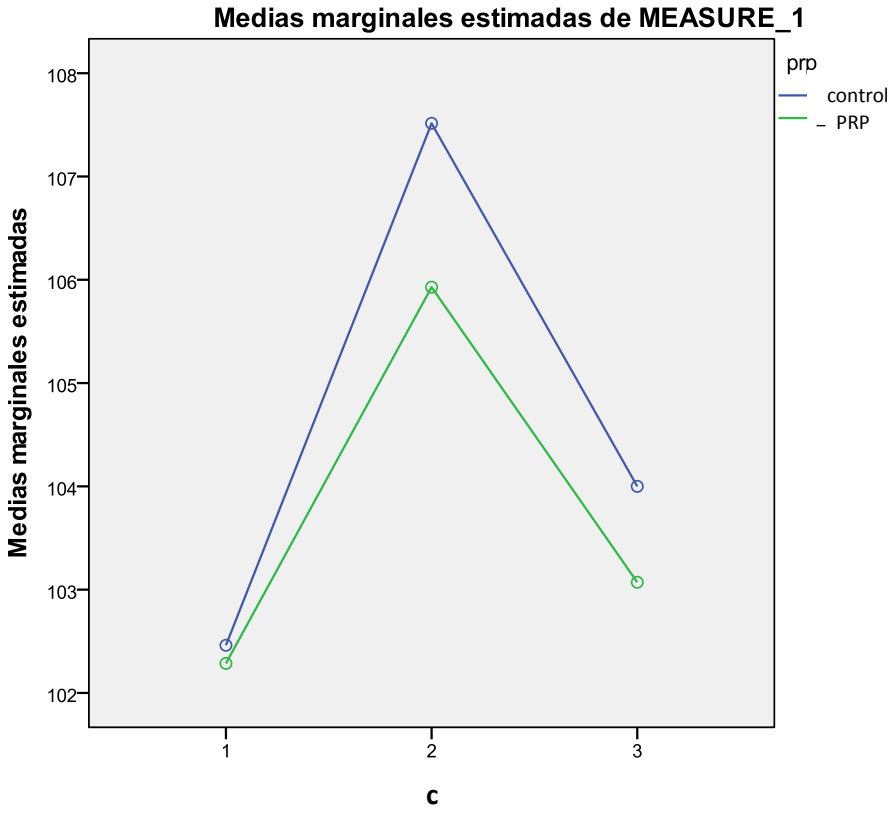


Figura 28: Comparación de la inflamación en el punto C entre el grupo PRP y el grupo Control. No se aprecian diferencias.

Finalmente, en cuanto a la apertura bucal se observaron diferencias de forma no significativa en la medida basal y en los controles posteriores: F de Snedecor p = 0,53, p = 0,39 y p = 0,3 por orden de registro.

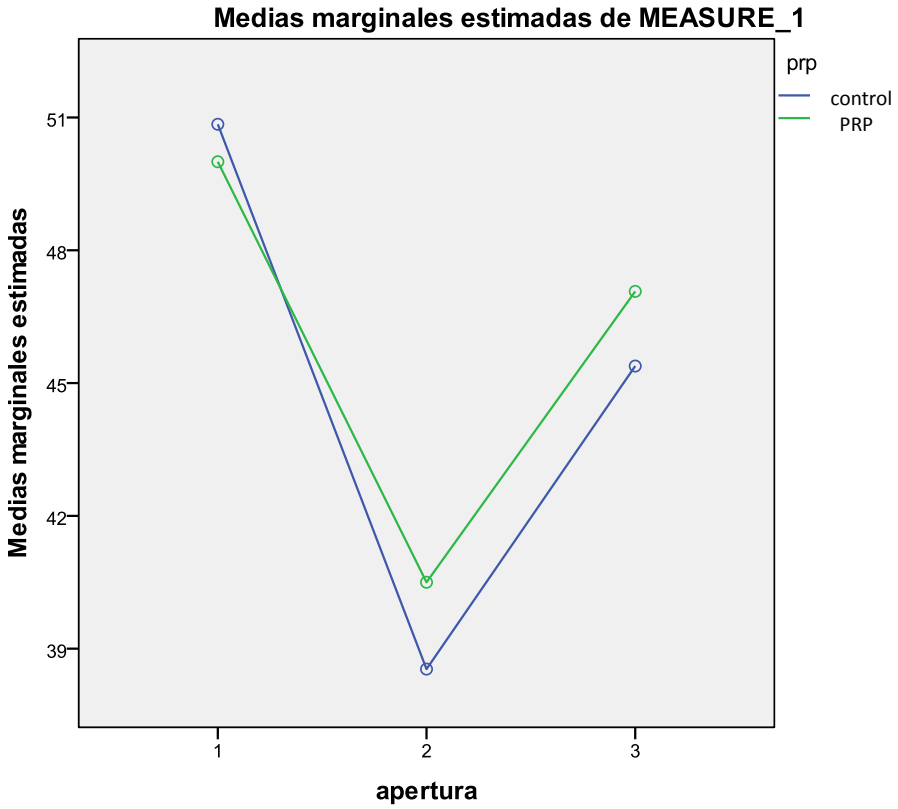


Figura 29: Comparación de la apertura bucal entre el grupo PRP y el grupo Control. No se aprecian diferencias.

## 5. c. Cálculo del tamaño muestral

Se procedió al cálculo del tamaño muestral aplicando la fórmula:

$$\frac{k^2 N p q}{e^2(N-1) + k^2 p q}$$

Ésta determinó que la muestra necesaria para lograr una potencia estadística adecuada teniendo en cuenta el porcentaje de pacientes que se podrán perder durante el seguimiento o los casos de desviación del protocolo sería de n = 72 pacientes y 144 molares.

## 6. EVENTOS ADVERSOS

No se registró ningún acontecimiento adverso ni en el grupo PRP ni en el grupo Control. Uno de los pacientes no siguió las indicaciones postquirúrgicas: tomó paracetamol con codeína en lugar de metamizol; mientras que otro de los pacientes del grupo control no acudió a la revisión de las 48h. A pesar de estas desviaciones del protocolo no se perdió ningún paciente a los 9 días de seguimiento.

# VI. DISCUSIÓN

## 1. LIMITACIONES E INTERPRETACIÓN

El presente trabajo se ha desarrollado siguiendo las recomendaciones de la declaración CONSORT en su versión de actualización de 2010 (32). El objetivo principal del mismo fue determinar la validez interna de un protocolo de aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (RGF-Endoret®) en la cirugía del tercer molar inferior retenido, así como determinar el tamaño muestral necesario para extrapolar los resultados a la población general.

El primer punto a valorar fue el método de obtención del plasma rico en factores de crecimiento.

El PRP se puede obtener de forma manual mediante "técnica abierta" o mediante kits desechables con "técnica cerrada". Existen al menos 16 sistemas comerciales de separación de plaquetas, y han sido descritas diversas técnicas (diferente velocidad de centrifugación, doble centrifugación, etcétera).

Dependiendo del sistema empleado, las concentraciones de plaquetas, leucocitos, eritrocitos y factores de crecimiento pueden variar. Al utilizar los distintos métodos se obtienen diferentes fracciones, entre las que se encuentran: preparado rico en factores de crecimiento (PRGF), plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento (PRPGF), plasma rico en plaquetas (PRP), plasma pobre en plaquetas (PPP), plasma rico en plaquetas y rico en leucocitos (LR-PRP), plasma rico en plaquetas y pobre en leucocitos (LP-PRP). Bajo la nomenclatura de PRP se engloban por tanto las diferentes fracciones, anteriormente citadas, que se pueden obtener dependiendo del sistema

empleado. Aunque se han realizado ensayos in vitro para determinar el contenido celular y molecular de los diferentes sistemas comerciales, aún no se conoce la influencia de estas diferencias en la práctica clínica (31).

El protocolo utilizado en el presente estudio (PRGF-Endoret® es muy sensible a la técnica, ya que no permite la inclusión de elementos celulares de la serie blanca o la serie roja, por lo que la persona encargada de realizar la obtención del mismo ha debido cumplir un periodo de entrenamiento y una curva de aprendizaje.

En el presente trabajo, la obtención de PRP fue realizada siempre por el cirujano, y en uno de los pacientes no pudo ser aplicado por aspirar elementos de la serie blanca y roja en el pipeteado del último tubo. Este aspecto debe ser tenido en cuenta ya que la utilización del protocolo por parte de profesionales no entrenados disminuiría la efectividad del tratamiento, aumentando el coste del mismo.

En otros trabajos publicados en la literatura como el de Rutkowski y cols. (29) emplean un protocolo de obtención del PRP en el que delimitan la interfase entre plasma y elementos celulares y pipetean 3 mm por encima y 2 mm por debajo, con la consecuente aspiración de elementos tanto de la serie blanca como de la serie roja. Dicho estudio no encuentra diferencias en cuanto a dolor, sangrado, entumecimiento o inflamación.

Del mismo modo, el protocolo de Ogundipe y cols. (26) estipula un doble centrifugado del plasma tras el cual se eliminó el plasma pobre en plaquetas y se agitó el tubo para la resuspensión de las plaquetas en el plasma.

Esto es consistente con los resultados del estudio de Arenaz-Búa (36), que establecen 5 grupos de estudio, dos de ellos con PRP obtenido por distintos protocolos. En este trabajo se encuentran resultados diferentes entre ambos grupos, si bien no se especifica en qué diferían ambos protocolos.

Estas diferencias entre los distintos protocolos dificultan la comparación de resultados, como se menciona en la revisión sistemática de Barona-Dorado y cols. (27) no solo influye el protocolo de obtención del concentrado de plaquetas, sino el protocolo del estudio.

Haraji y cols. (30) realizan extracciones de 80 terceros molares: 40 superiores y 40 inferiores y los unifican en los resultados. Esto supone un problema metodológico importante, ya que desde el punto de vista clínico no se puede comparar el postoperatorio de un tercer molar inferior con el de un cordal superior. Además en la publicación no aparecen los valores de los resultados del dolor o inflamación, su media, desviación estándar, o cualquier dato numérico. Determinan también la aparición de osteítis alveolar sin especificar el método por el que la diagnostican.

De manera similar, Rutkowski y cols. (31) tampoco facilitan datos objetivos de ninguna de las variables estudiadas y se limitan a ofrecer el test

estadístico utilizado y el valor de p. Además, la muestra estudiada es muy pequeña, seis pacientes y doce cordales.

Por lo tanto, dado que los estudios publicados en relación a dolor e inflamación no ofrecen los datos, y dado que los tamaños muestrales de ambos estudios son muy pequeños, es difícil extraer conclusiones en cuanto a su eficacia.

En el presente estudio el dolor fue medido mediante escala visual analógica y semicuantitativa, así como registrando el consumo de analgésicos. Se apreció un mayor consumo de analgésicos en el grupo control, sobre todo en el segundo día postoperatorio, en el que se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos favorables al grupo PRP. Sin embargo, no hubo diferencias entre el grupo PRP y el grupo control en la escala semicuantitativa en ninguno de los registros, aunque sí se observan diferencias no significativas en la escala visual analógica. Por lo que si bien los pacientes no refieren diferencias en cuanto al dolor, el consumo de fármacos indica mayor dolor en el grupo control. Además, la ingesta de dichos analgésicos podría disminuir el dolor de estos pacientes, lo cual equipararía los registros de dolor.

Resultados similares han sido obtenidos por diversos autores, que ofrecen datos significativamente favorables al grupo PRP en todas las mediciones que realizan (26, 30, 37), mientras que Mozzati y cols. (25) hallan resultados favorables al grupo PRP, pero solo de forma significativa el día 7.

La inflamación fue determinada mediante el método de Amin y Laskin (35), que es el utilizado por la mayoría de autores para la evaluación de la inflamación postoperatoria en terceros molares (25, 38 y 39).

Se podría considerar este método de medición manual como un sesgo por imprecisión, ya que las medidas pueden variar en función de la presión que le dé al hilo de seda el profesional que realice la medición. También se pueden producir pequeñas variaciones en la elección del punto inicial o final.

En el presente estudio, este sesgo fue claramente determinado en los pacientes 8 y 13, en los que la medición a los 9 días de la intervención fue menor que la basal en el grupo control. A su vez, la medición a las 48 horas en el paciente 12 fue menor a la basal en el grupo control. Esto constituye una posible infraestimación en la propiedad antiinflamatoria del plasma rico en plaquetas.

No hemos enontrado en la literatura revisada autores que hayan referido este problema. Sin embargo, para realizar mediciones reproducibles con mayor exactitud y precisión, algunos autores proponen el uso de escáneres mediante laser (40) o programas de fotografía digital 3D (41).

Los resultados de este estudio mostraron valores de inflamación en las distancias A y C menores en el grupo PRP que en el grupo control en todos los momentos en que se midió. Estas diferencias fueron significativas para la distancia A en el noveno día postoperatorio.

Sin embargo, en la distancia B se aprecian valores mayores en las medidas basales y en la revisión a las 48 horas en el grupo PRP no estadísticamente significativos.

Existen controversias en la bibliografía consultada en cuanto a la eficacia del plasma rico en plaquetas para la reducción de la inflamación. Mozzati y cols. (25) obtienen resultados menores de forma significativa en todas las medidas, excepto el día 7, lo cual es apoyado por los resultados previamente descritos. Mientras que en otros estudios se observa menor inflamación en el grupo PRP pero de forma no significativa (26) o, incluso, no se hallan diferencias entre su aplicación o no (29).

Por último, en cuanto al trismo, se intentó eliminar el sesgo de imprecisión utilizando un calibre digital para medir la distancia interincisiva, sin embargo se aprecia una imprecisión en el paciente 3, que presenta mayor apertura 9 días tras la intervención que en las mediciones basales. Esto puede deberse a la anchura de la punta del calibre de medición, que da lugar a un ligero margen error según como lo coloque el evaluador.

Este estudio determinó que la apertura bucal fue mayor en el grupo PRP que en el grupo control en todas las mediciones de forma no significativa. Estos resultados coinciden con los de diversos autores (26, 36 y 37).

Por otro lado, ha de tenerse en cuenta como posible sesgo el hecho de que todos los pacientes recibieran tratamiento antiinflamatorio por vía oral con diclofenaco sódico (50 mg cada 8 horas) durante los cuatro días siguientes a la

intervención, por lo que los valores de inflamación pueden ser menores a los esperados. Sin embargo, dado que dicho tratamiento fue prescrito a todos los pacientes incluidos en el estudio, tanto en el lado en que se colocó el PRP como en el lado en que se colocó el placebo, la comparación entre el grupo PRP y el grupo control conserva la validez interna.

## 2. GENERALIZACIÓN

Se analizó la validez interna del estudio mediante la escala de Jadad y colaboradores (42).

Siguiendo las indicaciones de la declaraión CONSORT (32), se realizó un análisis por intención de tratar, es decir, incluyendo todos los casos aleatorizados y manteniéndolos en el grupo al que fueron asignados para evitar posibles sesgos debidos a pérdidas o exclusiones no aleatorias. Además, este tipo de análisis posee mayor potencia estadística, aunque la inclusion de desviaciones respecto al protocolo pueden inducir una infraestimación del efecto.

De forma adicional se empleó un análisis por protocolo para evitar dicha infraestimación. En este se incluyeron tan solo los casos en que se administró la intervención tal como estaba previsto en el protocolo, por lo que se excluyó al paciente del grupo PRP en que se aspiraron elementos celulares durante la obtención del concentrado de plaquetas y al paciente del grupo control que tomó paracetamol con codeína en lugar de metamizol durante el postoperatorio.

Los resultados de este trabajo son consistentes con lo descrito anteriormente: cabe destacar que ambos análisis obtienen los mismos resultados, si bien se observa que el análisis por intención de tratar tiene mayor potencia estadística que el análisis por protocolo.

# VII. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en el presente estudio piloto, se pueden obtener las siguientes conclusiones:

1. El protocolo evaluado tiene validez interna para estudiar el postoperatorio de la cirugía del tercer molar inferior tras la aplicación de PRGF Endoret ® en el alveolo postextracción en relación a un grupo control.
2. El principal sesgo acontecido es el de la imprecisión en la medición de la inflamación.
3. El tamaño muestral aconsejado para que los resultados sean significativos es de 72 pacientes y 144 cordales.
4. El PRGF Endoret ® ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor, inflamación y trismo en el postoperatorio de la cirugía del tercer molar inferior retenido.
5. Es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados, con tamaños muestrales adecuados para poder obtener validez externa de estos resultados.

# VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Donado M. Martínez JM. Cirugía Bucal. Patología y Técnica. Ed. Masson. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2013: 241-277.
2. Sailer, Hermann F. Atlas de cirugía oral. Ed. Masson. 1ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
3. De Abajo FJ, García del Pozo J, y del Pino A. Evolución de la utilización de antiinflamatorios no esteroideos en España desde 1990 hasta 2003. Aten Primaria. 2005; 36 (8): 424-33.
4. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E. The use of cortocosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: A review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009; 107: 630-640.
5. Savage MG, Henry MA. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory agents: Review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004; 98: 146-52.
6. Klongnoi B, Kaewpradub P, Boonsiriseth K, Wongsirichat N. Effect of single dose preoperative intramuscular dexamethasone injection on lower impacted third molar surgery. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012; 41: 376-9.
7. Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrassi A, Del Fabbro M, Furness S. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; 5.
8. Vezeau PJ. Dental extraction wound management: medicating postextraction sockets. J Oral Maxillofac Surg. 2000; 58: 531-7.

9. Halpern LR, Dodson TB. Does Prophylactic Administration of Systemic Antibiotics Prevent Postoperative Inflammatory Complications After Third Molar Surgery? J Oral Maxillofac Surg. 2007; 65: 177-185.
10. Adde CA, Soares MS, Romano MM, Carnaval TG, Sampaio RM, Aldarvis FP, Federico LR. Clinical and surgical evaluation of the indication of postoperative antibiotic prescription in third molar surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012; 114(5 Suppl): 26-31.
11. Lawler B, Sambrook PJ, Goss AN. Antibiotic prophylaxis for dentoalveolar surgery: is it indicated? Aust Dent J. 2005;50 (Suppl 2):54-9
12. Gordon SM, Mischenko AV, Dionne RA. Long-Acting Local Anesthetics and Perioperative Pain Management. Dental Clinics of North America. 2010; 54 (4): 611-20
13. Sancho-Puchades M, Vílchez-Pérez MÁ, Valmaseda-Castellón E, Paredes-García J, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Bupivacaine 0.5 % versus articaine 4 % for the removal of lower third molars. A crossover randomized controlled trial. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012; 17 (3): 462-8.
14. Stabile P, Reader A, Gallatin E, Beck M, Weaver J. Anesthetic efficacy and heart rate effects of the intraosseous injection of 1.5% etidocaine (1:200,000 epinephrine) after an inferior alveolar nerve block. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000; 89: 407-11.
15. Barona Dorado C. Influencia de la ropivacaína en la cirugía del tercer molar inferior. Estudio comparativo. Tesis doctotoral. UCM. 2001.

16. Horowitz R, Holtzclaw D, Rosen PS. A review on alveolar ridge preservation following tooth extraction. J Evid Base Dent Pract. 2012:S1: 149-60.
17. Del Fabbro M, Bortolin M , Taschieri S. Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing? A systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2011; 40: 891–900.
18. Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is Platelet-rich Plasma the Perfect Enhancement Factor? A Current Review. Int J Oral Maxillofac Implants. 2003; 18: 93–103.
19. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. Thrombosis and Haemostasis. 2004; 91 (1): 4–15.
20. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. J Oral Maxillofac Surg. 2004; 62 (4): 489–96.
21. Martinez-Zapata M, Martí-Carvajal A, Solà I, Expósito J, Bolíbar I, Rodríguez L, Garcia J. Plasma rico en plaquetas autólogo para el tratamiento de las heridas crónicas. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; 10.
22. Célio-Mariano R, de Melo WM, Carneiro-Avelino C. Comparative radiographic evaluation of alveolar bone healing associated with autologous platelet-rich plasma after impacted mandibular third molar surgery. J Oral Maxillofac Surg. 2012; 70: 19-24.
23. Yazawa M, Ogata H, Nakajima T, y Watanabe N. Influence of Antiplatelet Substances on Platelet-Rich Plasma. J Oral Maxillofac Surg. 2004; 62:714-718.

24. Sammartino G, Tia M, Marenzi G, di Lauro AE, D'Agostino E, Claudio PP. Use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in periodontal defect treatment after extraction of impacted mandibular third molars. J Oral Maxillofac Surg. 2005; 63(6): 766-70.

25. Mozzati M, Martinasso G, Pol R, Polastri C, Cristiano A, Muzio G, Canuto R. The impact of plasma rich in growth factors on clinical and biological factors involved in healing processes after third molar extraction. J Biomed Mater Res A. 2010; 95 A (3): 741-6.

26. Ogundipe OK, Ugboko VI, Owotade FJ. Can autologous platelet rich plasma gel enhance healing after surgical extraction of mandibular third molars? J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69: 2305-10.

27. 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.

28. Gürbüzer B, Pikdöken L, Urhan M, Süer BT, Narin Y. Scintigraphic evaluation of early osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich plasma. J Oral Maxillofac Surg. 2008; 66(12): 2454-60.

29. Rutkowski JL, Johnson DA, Radio NM, Fennell JW. Platelet rich plasma to facilitate wound healing following tooth extraction. J Oral Implantol. 2010; 36(1): 11-23.

30. Haraji A, Lassemi E, Motamedi MH, Alavi M, Adibnejad S. Effect of plasma rich in growth factors on alveolar osteitis. Natl J Maxillofac Surg. 2012; 3(1): 38-41.

31. 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

32. Cobos-Carbo A, Augustovski F. CONSORT 2010 Declaration: Updated guideline for reporting parallel group randomised trials. Med Clin. 2011; 137 (5): 213–5.

33. Pell GJ, Gregory BT. Impacted mandibular third molars: Classification and modified techniques for removal. Dent Digest. 1933; 39: 330-8.

34. Winter GB. Principles of exodontia as applied to the impacted mandibular third molar. St. Louis: American Medical Books. 1926. Mosby Co. p. 21-58.

35. Amin MM, Laskin DM. Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. Oral Surg 1983;55:448-51.

36. 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.

37. Simon D, Manuel S, Geetha V: Potential for osseous regeneration of platelet-rich plasma---A comparative study in mandibular third molar sockets. Indian J Dent Res 2004; 15:133.
38. Mansuri S, Mujeeb A, Hussain SA, Hussain MA. Mandibular third molar impactions in male adults: Relationship of Operative time and Types of impaction on inflammatory complications. J Int Oral Health. 2014; 6 (2): 9-15.
39. Bello SA, Adeyemo WL, Bamgbose BO, Obi EV, Adeyinka AA. Effect of age, impaction types and operative time on inflammatory tissue reactions following lower third molar surgery. Head Face Med. 2011; 28 (7):8.
40. 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.
41. 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.
42. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al.Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Controlled Clinical Trials. 1996; 17(1): 1–12.