

# Evolución histórica en el uso de factores de crecimiento

Navarro García, R.; Navarro Navarro, R.; Martín García, F.; Romero Pérez, B.; Santana Suárez, R.

## Introducción

El conocimiento de los factores de crecimiento en la práctica clínica no es un hecho nuevo<sup>16</sup>. Ya desde los trabajos de Cohen y Levi-Montalcini<sup>17</sup> en la década de los 50 en relación con factores de crecimiento nervioso, que les condujo a la concesión del Premio Nobel de 1986, así como la descripción del factor de crecimiento epidérmico por Cohen en 1962<sup>18</sup>, suponen dos hitos básicos en el desarrollo de este tipo de tratamiento clave en los fenómenos reparativos. Específicamente en relación con los factores de crecimiento derivados de plaquetas son destacables los trabajos de Raines y Ross<sup>19</sup> y de Bowen-Pope y Ross<sup>20</sup>, en los que se analiza de forma detallada tanto la definición de los mismos como su capacidad de unión a células cultivadas.

El precursor histórico del PRP fue el adhesivo de fibrina que se obtenía mezclando, en el momento de su utilización, dos componentes: fibrinógeno plasmático de origen homólogo y trombina bovina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina mediante la reacción enzimática, la velocidad de dicha reacción depende de la concentración de trombina. El tiempo de formación de esta cola de fibrina puede ser de segundos si se utilizan concentraciones altas de trombina o unos minutos si se disminuye dicha concentración. Su utilización inicial fue para el sellado de fugas de líquido cefalorraquídeo y reconstrucción de injertos de nervios.<sup>2</sup>

Posteriormente, se desarrollaron sus aplicaciones en distintas áreas de la medicina para sellado de anastomosis de tráquea, de esófago o vasculares y adquirió gran importancia como agente hemostático, para controlar el sangrado y evitar transfusiones. Su utilización presenta grandes ventajas, es el agente hemostático perfecto, sella en minutos y se reabsorbe con facilidad<sup>2</sup>. En la literatura científica en los años 90 se describió su utilización clínica asociada a cirugía en casi todas las especialidades médicas: cirugía torácica, plástica, maxilofacial, ginecología, cirugía digestiva, ortopédica, oftalmológica, etc. En cirugía ortopédica se ha utilizado el adhesivo de fibrina de artroplastias de rodilla, reparaciones de menisco. Su utilización fue iniciada por Matras en los años 80 y su uso se ha extendido ampliamente en la década de los 90. Este autor<sup>21</sup> describió el adhesivo de fibrina como una sustancia con propiedades selladoras, hemostáticas, que promovía la reparación del tejido y el cierre de la herida. El adhesivo de fibrina que desarrollaron Matras y sus colaboradores se comercializó en Europa con el nombre de Tisucol® (Inmuno AG, Viena, Austria).

Existen otros productos similares en el mercado como Tachocomb-Hafslund Nycomed Pharma, Hemaseel, Hemacure, etc. Debido a las grandes ventajas que presenta la utilización de esta sustancia, es el agente hemostático perfecto, sella en minutos, no es tóxico, se reabsorbe y además promueve el crecimiento y la reparación de tejido

donde se aplica. Navarro lo aplicó sobre las prótesis no cementadas de cadera para observar su efecto en la osteointegración<sup>22</sup>, concluyendo que parecía modificar el anclaje de las prótesis y la fisiopatología del implante.

Como consecuencia del veto a la utilización de estos geles de fibrina por la Food and Drug Administration (FDA), en EEUU se ha desarrollado otra modalidad: la obtención del fibrinógeno autólogo del propio paciente, que evita así los riesgos de infección (riesgo de transmisión de enfermedades víricas, hepatitis C y VIH entre otras)<sup>23,24</sup>. El paciente es citado días antes de la cirugía, dona su sangre, y se aísla el fibrinógeno en el laboratorio con el que se prepara la cola de fibrina autóloga. El fibrinógeno se obtenía mediante una crioprecipitación o precipitación utilizando una fracción de plasma rico en plaquetas que se coagulaba con trombina bovina, en el momento de la cirugía<sup>25</sup>, las propiedades físicas de esta preparación difieren del adhesivo de fibrina, ya que la concentración de fibrinógeno es más baja.

La trombina de origen bovino, aunque excepcionalmente, puede originar reacciones sistémicas secundarias que incluyen anafilaxia y coagulopatías como consecuencia del desarrollo de anticuerpos anti-trombina. A pesar de este y otros peligros potenciales de la trombina bovina que también incluyen riesgo de transmisión de encefalopatía espongiiforme, los preparados de fibrina adhesiva están permitidos en Europa y disponibles<sup>2</sup>.

El mecanismo de formación de la cola de fibrina mimetiza la última etapa de la coagulación, en la cual el fibrinógeno se convierte en fibrina por acción de la trombina.

El mecanismo es el siguiente: la trombina en presencia de calcio rompe los fibrinopéptidos A y B de la molécula de fibrinógeno originando así los monómeros de fibrina; además la trombina activa el factor XIII que favorece el entrecruzamiento de estos monómeros formando el coágulo. La trombina tiene una acción preneolítica sobre el fibrinógeno, éste era soluble pero al romperse y convertirse en fibrina se vuelve insoluble y forma esa sustancia viscosa que constituye el adhesivo o cola de fibrina. El tiempo de formación de esta cola puede ser inferior a 5 segundos cuando se emplean concentraciones elevadas de trombina y se puede retardar a varios minutos disminuyendo esta concentración. La concentración óptima de fibrinógeno en la cola de fibrina es origen de controversia, ya que dependiendo de ésta cambia la textura de la cola, y la resistencia a la rotura, y la capacidad adhesiva están relacionadas con dicha concentración.

### Geles de plaquetas.

#### Las plaquetas como fuente de factores de crecimiento

La experiencia mayor en el uso del gel de plaquetas se encuentra en el campo de la Cirugía Maxilofacial. Los geles de plaquetas también promueven la adhesión y consolidación de injertos óseos auxiliares<sup>26</sup>. Combinan los efectos beneficiosos de los sellantes de fibrina (fibrin blue) con el efecto regenerativo de las citoquinas liberadas por las plaquetas. Disminuye la inflamación en el lecho de la lesión, mejorando la clínica inflamatoria. La diferencia fundamental de este gel de plaquetas con el adhesivo de fibrina descrito anteriormente es la presencia de todas las proteínas plaquetarias y la concentración de fibrinógeno mucho más reducida, del orden de 2-4 mg/mL, unas 15 veces inferior al adhesivo de fibrina.

Esto hace que las propiedades físicas de uno y de otro sean bastante diferentes, el adhesivo de fibrina es mucho más viscoso que el gel, pero la fuerza tensil y la capacidad adhesiva de éste también son adecuadas, y ambos controlan eficazmente el goteo y el sangrado<sup>27</sup>. Según la opinión de muchos autores<sup>24,23</sup> la utilización de estas sustancias con fines hemostáticos y de sellado ha sido uno de los principales avances en cirugía durante los últimos años, y además aplicable en cualquier especialidad quirúrgica.

Esta estrategia se basa en la utilización de las plaquetas por varias razones. Por un lado funcionan como vehículo portador de factores de crecimiento y de otras proteínas que desempeñan un papel importante en la biología ósea, como son la fibronectina y otras proteínas adhesivas. Además, vamos a controlar la liberación de estas proteínas contenidas en los gránulos alfa de las plaquetas, estas sustancias las vamos a concentrar y a depositar en el lugar de la herida, exponiendo y orientando un concentrado fisiológico de proteínas que va a intervenir acelerando y favoreciendo el proceso de reparación y regeneración.

Las plaquetas inician el proceso hemostático formando un tapón en el vaso dañado. Cuando hay una alteración en el endotelio, las plaquetas que circulaban inertes se activan y se origina un proceso de varias etapas que finaliza con la formación del trombo plaquetario. Muchas proteínas plaquetarias juegan un papel activo en estas funciones; las glucoproteínas de membrana (GP) intervienen en estos procesos de adhesión y agregación plaquetaria.

En la adhesión las plaquetas se adhieren específicamente al subendotelio, que queda expuesto tras el daño en un vaso, interaccionando con el factor de von Willebrand y con las fibras de colágeno del interior de la pared del vaso sanguíneo. Las plaquetas se pegan anclándose a estas sustancias a través de receptores específicos, principalmente el

complejo GP-ib-IX y la integrina GPIIb-IIIa.

La activación de las plaquetas provoca el cambio de la forma discoidea a esférica con pseudópodos, siendo éstos los que permiten el contacto entre las plaquetas.

Como consecuencia de la activación se producen alteraciones de las glucoproteínas de membrana que favorecen la tendencia de las plaquetas a pegarse entre sí. Se trata de un fenómeno complejo de redistribución de los receptores plaquetarios que implica el desplazamiento bidireccional de dichos receptores desde el interior de la plaqueta hacia el exterior y viceversa<sup>28</sup>.

Una vez empezado el proceso de adhesión se inicia la agregación, y el resultado es la acumulación de las plaquetas en la capa inicial (formación del trombo); las plaquetas se unen entre sí y esta unión depende de la activación de la integrina GPIIbIII a la que se adhiere el fibrinógeno. Todos estos acontecimientos suceden *in vivo*. Las plaquetas al agregarse se desgranulan y de esta forma se utilizan como fuente exógena de factores de crecimiento, que en algunos casos refuerzan las concentraciones ya existentes en el tejido, y en otros actúan en concierto con éstos, estimulando la actividad de las células. La aplicación de estos GFs para acelerar y mejorar la reparación y renovación del tejido está avalada y documentada por numerosos trabajos. Los vehículos que se están ensayando en la actualidad para contener y liberar los GFs en el lugar de la herida son variados; van desde esponjas de colágeno, esponjas de alcohol polivinílico<sup>14</sup>, hilos metálicos como soporte, recubiertos de un polímero conteniendo los GFs<sup>15</sup>.

El PRP antólogo aporta factores de crecimiento y proteínas plasmáticas en alta concentración para que ejerzan los efectos propios de las fases iniciales de los procesos de regeneración de los daños tisulares: factores de crecimiento como PDGF, TGF-beta, EGF, IGF, VEGF y FGF, varios factores de coagulación, catecolaminas, serotonina, iones de Calcio, ATP, albúmina, fibrinógeno,

osteonectina y osteocalcina<sup>29</sup>. Las plaquetas también contienen proteínas que no están presentes en el plasma y que han sido sintetizadas a nivel de los megacariocitos, precursores de las plaquetas. Entre estas proteínas está la trombospondina, una glucoproteína que también está presente en la matriz orgánica ósea y que funciona como proteína adhesiva<sup>2</sup>.

La unión de las células a la matriz se denomina anclaje; el anclaje origina cambios en el dominio citoplasmático de la célula, concretamente al núcleo, y como consecuencia la célula aumenta la síntesis de proteínas. La trombospondina como modulador de este anclaje celular. Además se ha observado la presencia de osteonectina en los gránulos alfa plaquetarios, pero su estructura parece ser diferente a la de la osteonectina ósea. También pueden existir otras citocinas, aún por determinar, con un papel activo en la regeneración ósea y que son objeto de investigaciones adicionales<sup>2</sup>.

El mejor conocimiento de los diversos factores biológicos que inician, mantiene y regulan el complicado proceso de reparación de los tejidos, posibilita a los investigadores la búsqueda de formas de manipulación del microambiente biológico en el sitio de la lesión para aumentar las posibilidades regenerativas. Una de las mayores preocupaciones en la administración de factores de crecimiento es la reducida vida media de estos factores en circulación. La vida media del PDGF en su forma activa es de 2 minutos tras la inyección endovenosa, al igual que el TGF-beta que sólo es activo unos pocos minutos<sup>12</sup>. Esto ha motivado el intento de aplicar estos factores directamente en el sitio de la lesión, con el objeto de mimetizar el proceso natural lo más exacto posible. De esta manera el empleo de concentrado de plaquetas para que liberen estas citoquinas a escala local constituye un vehículo interesante para llevar los factores a su punto de acción y que no se degraden.

Las plaquetas comienzan a secretar activamente estas sustancias 10 minutos después de la formación del coágulo, liberándose más del 95% de los factores de crecimiento presintetizados en el lapso de 1 hora. Tras esta liberación proteica masiva, las plaquetas sintetizan y secretan proteínas de forma adicional durante 5 a 10 días más.

Cuando la influencia de las plaquetas comienza a remitir, los macrófagos que han llegado al foco merced al crecimiento vascular promovido por las plaquetas asumen la regulación de la reparación tisular mediante la secreción de sus propios factores<sup>30</sup>.

Por medio de microscopía electrónica se ha observado la evolución plaquetaria en este proceso<sup>2</sup>. El intervalo de tiempo entre los 3 y 10 minutos es crítico ya que es en este período en el que las plaquetas continúan su activación y se agregan. A los 30 minutos la morfología del coágulo es completamente diferente. Las plaquetas se ha agregado (agrupado) y permanecen fuertemente unidas, son un magma compacto rodeado de fibras de fibrina. Se ha liberado el contenido de todos los gránulos y las plaquetas se observan vacías. Al cabo de una hora la estructura y morfología del coágulo es muy similar. A la hora y media las plaquetas se encuentran vacías e incluso se puede observar la rotura de muchas de ellas<sup>2</sup>.

La alternativa a la preparación del adhesivo de fibrina autólogo, que requería la cita del paciente días antes de la cirugía, ha sido la obtención de un plasma rico en plaquetas (PRP) mediante plasmaféresis, minutos antes de la intervención. La sangre se extrae sobre citrato sódico y por centrifugaciones sucesivas se separa la fracción del plasma rico en plaquetas. Dada la repercusión de la utilización de este preparado se han comercializado distintos equipos especialmente adaptados a esta aplicación. Durante la operación se extrae sangre, y a medida que se extrae se añade fosfato de dextrosa citratado superiores a las de los actuales instrumentos. A

continuación se centrifuga, con lo que se separa en tres fracciones en función de su densidad. Estas fracciones son en orden de densidad creciente: plasma pobre en plaquetas (PPP), plasma rico en plaquetas (PRP) y células rojas. El PPP y el PRP se aspira a otro recipiente y se realiza una segunda centrifugación a 2400 rpm. En esta ocasión el plasma se vuelve a separar en dos fracciones PPP y PRP<sup>2</sup>.

Los nuevos preparados de plaquetas como el PRGF<sup>®</sup> o el SmartPREP<sup>®</sup> utilizan menores cantidades de sangre del paciente y se pueden realizar momentos antes de la cirugía o durante la misma de manera estéril, fiable y reproducible. En estos casos se obtiene el coágulo del gel mediante la obtención de trombina análoga o la aplicación de cloruro cálcico, con lo que se elimina la necesidad de trombina bovina<sup>2</sup>. El PRP autólogo se obtiene y aplica en el mismo acto quirúrgico y es posible obtenerlo a partir de pequeñas cantidades de sangre, lo que posibilita su aplicación tópica en también pequeños campos quirúrgicos o la infiltración de pequeños volúmenes en fase líquida (previa a la formación de la fase de coágulo). Estas propiedades junto con el bajo coste del material fungible empleado en su preparación, hace que las indicaciones y beneficios de su aplicación puedan extenderse a patologías y situaciones quirúrgicas que no se contemplaban con el uso de los otros volúmenes de sangre, incluso superiores a los 500cc, días antes de la intervención, situación potencialmente generadoras de serios inconvenientes en algunos pacientes y además de costes mucho más elevados<sup>31</sup>.

### **Factores de crecimiento y proteínas osteoinductivas**

Los distintos tipos de células diferenciadas se deben mantener no sólo en las proporciones adecuadas, sino también en las posiciones correspondientes. Para que se conserve este orden, las células del mismo tipo se reconozcan entre sí y permanezcan juntas y ordenadas

formando el tejido y cada tipo de célula ocupe el territorio que le corresponde, deben existir señales de comunicación entre los distintos tipos de células. En este contexto de señalización celular entran en juego una gran variedad de citocinas y los factores de crecimiento. Se trata de proteínas que son enviadas de una célula a otra para transmitir una señal concreta: migración, diferenciación, activación, etc. La célula o grupo de células que reciben la señal pueden estar próximas o alejadas de la célula que ha sintetizado y liberado dicho factor<sup>2</sup>.

En la literatura científica se denominan factores de crecimiento (GFs, growth factors). Otros autores también los denominan factores de diferenciación y de crecimiento (GDFs, growth differentiation factors), pero se refieren a las mismas proteínas solubles. Se definen como un tipo de mediadores biológicos que regulan acontecimientos claves en la reparación del tejido; estos acontecimientos son proliferación celular, quimiotaxis (migración celular dirigida), diferenciación celular y síntesis de matriz extracelular<sup>2</sup>.

Además de estos factores de crecimiento existe una superfamilia de proteínas también implicadas en la señalización celular del tejido óseo denominadas proteínas morfogenéticas (BMPs, bone morphogenetic proteins).

En el proceso de regeneración ósea, la matriz desmineralizada del hueso implantado se sustituye por nueva matriz ósea y se mineraliza, produciéndose hueso reticulado que evoluciona a hueso cortical. Se identificaron un grupo de proteínas no colágenas en la matriz desmineralizada que eran responsables de este fenómeno; se denominaron BMPs y fueron consideradas las responsables del principio de inducción ósea<sup>32</sup> (Urist). Muchos factores de crecimiento (GFs) se han añadido a la superfamilia de las BMPs basándose en la homología de su secuencia de aminoácidos, como es el caso de la familia de proteínas TGF beta (TGF bea-1 hasta beta-5).

El número de BMPs/GFs conocido hasta ahora es de unos 20 y parece que representan un arsenal terapéutico aún por explotar. Se han agrupado. Aunque el nombre BMP describe una función concreta, su morfogénesis es un poco desconcertante, ya que las BMPs también tiene efecto en la proliferación celular, apoptosis (muerte celular) y diferenciación<sup>2</sup>.

### **Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs)**

Uno de los componentes minoritarios de la matriz ósea son las proteínas morfogenéticas óseas o BMPs; se aislaron a partir del hueso. Se descubrieron por su capacidad de inducir la formación de hueso nuevo. Esta capacidad osteoinductiva se evalúa midiendo la formación de hueso en lugares ectópicos.

Los experimentos clásicos consisten en mezclar BMPs con una matriz portadora, generalmente matriz de colágeno. También se evalúa el efecto de las BMPs in Vitro. Cuando se tratan células mesenquimatosas y líneas celulares derivadas de embriones o adultos, el resultado es la diferenciación de estas células en condroblastos u osteoblastos. Inducen la formación de marcadores del fenotipo osteoblástico, como la osteocalcina y la fosfatasa alcalina<sup>2</sup>.

Estas proteínas pertenecen a la superfamilia de las TGF-Beta (factor de crecimiento transformante Beta). BMP-2, -3, -4, -6 y -7 (también llamada proteína osteogénica-1 OP-1), inducen la formación de hueso y de cartílago; parece que intervienen en la diferenciación de las células madre pluripotenciales. En la actualidad se investiga exhaustivamente sobre el mecanismo de acción de estas sustancias con el fin de considerar su utilización en clínica, tanto en la reconstrucción ósea como en la regeneración periodontal. Existen numerosos estudios preclínicos en reconstrucción dental y maxilofacial, utilizando BMP-2 recombinante humana<sup>2</sup>.

En cirugía ortopédica y traumatología tiene varias aplicaciones, pero su punto negro es su elevado precio. Conjuntamente con el autoinjerto tiene resultados superiores al uso sólo de injerto en las pseudoartrosis<sup>33</sup>, aunque algunos autores también justifican su uso aislado en estos casos<sup>34</sup>. Sin embargo, sí es una alternativa válida al injerto autólogo de creta ilíaca en la fusión posterior en casos de afectación degenerativa del disco en un solo nivel. En cuanto a la listesis y la estenosis de canal, no está demostrada su eficacia pero su precio hace que no sea coste-efectiva<sup>33,35</sup>. Diferentes modelos animales han demostrado que la curación de fracturas, la fusión intervertebral e infecciones podrían beneficiarse del uso de las BMPs como recubrimientos de implantes, en cantidades inferiores a las utilizadas en infusión a modo de sistemas de liberación lenta y controlada<sup>36</sup>.

El potencial de las BMPs para la regeneración de órganos y tejidos y su reparación se han estudiado ampliamente en los últimos años. Incluso estudios de desarrollo fetal han demostrado el papel tan importante de estas proteínas para el desarrollo y la diferenciación de distintos órganos. Una expresión errónea o mutación de las BMPs puede acarrear graves deficiencias o incluso aborto. Sin embargo, también se ha documentado un papel regenerativo en individuos adultos. Las BMPs ayudan a la curación de fracturas y pueden contribuir al tratamiento de enfermedades articulares. La BMP-7 fue una de las primeras aprobadas para su uso clínico en pseudoartrosis o fracturas resistentes al tratamiento convencional. En enfermedades articulares degenerativas e inflamatorias, datos experimentales sugieren un descenso en la expresión de las BMPs en el tejido cartilaginoso. Por ello, las BMPs pueden ser una herramienta terapéutica en estas patologías. No obstante, todavía se requieren análisis más detallados al respecto<sup>35</sup>.

## Los factores de crecimiento

Estas proteínas contenidas en los gránulos alfa de las plaquetas poseen una fuerte influencia sobre los fenómenos reparativos de las heridas. Entre dichas proteínas se encuentran los PDGF, TGF-beta, FP 4 (factor plaquetario 4), IL-1, el factor angiogénico derivado de plaquetas (PDAF), VEGF, EGF, PDEGF (platelet derived endothelial growth factor), ECGF (epitelial cell growth factor), IGF, Osteocalcina, osteonectina, fibrinógeno, fibronectina y trombospondina (TSP)<sup>30</sup>.

Las proteínas secretadas por las plaquetas ejercen múltiples acciones sobre diferentes aspectos de la reparación tisular. Así PDGF es quimiotáctico para macrófagos, PDGF, TGF-beta e IGF también ejercen una acción quimiotáctica y mitogénica sobre células progenitoras y osteoblastos así como un efecto angiogénico; inducen la formación de matriz ósea y la síntesis de colágeno. Por su parte, TGF-beta y PDGF coadyuvan la mineralización ósea. Algunas de las proteínas liberadas por las plaquetas se encuentran ausentes en heridas crónicas que no curan adecuadamente, lo cual viene a aportar una evidencia más del papel de estas sustancias en la reparación tisular<sup>30</sup>.

Algunos de ellos son sintetizados por prácticamente todas las células, por ejemplo TGF beta 1. Esto significa que afecta en cierto modo a casi todos los procesos fisiológicos. De todas maneras cada factor de crecimiento tiene una o varias actividades concretas fundamentales, y sus acciones específicas en una célula concreta dependerán de las circunstancias concretas del entorno celular<sup>2</sup>.

Para transmitir una señal concreta, una vez liberados de la célula que los fabrica, deben interactuar con su receptor correspondiente. Estos receptores son unas proteínas que se encuentran en la membrana celular. La unión de los GFs a sus receptores específicos es

lo que desencadena las acciones biológicas, convirtiendo este acontecimiento extracelular (la unión del ligando al receptor) en un acontecimiento intracelular; se transmite un estímulo al interior de la célula, donde se amplifica esta señal y se encausa de forma específica. La amplificación de esta señal implica un amplio espectro de enzimas con funciones especializadas.

En la actualidad se reconocen los factores de crecimiento como multifuncionales, por ejemplo un factor de crecimiento de los reconocidos como multifuncional, puede por un lado estimular la proliferación de ciertos tipos celulares, y por otro lado inhibir la proliferación de otros y además causar efectos no relacionados con la proliferación de otros y además causar efectos no relacionados con la proliferación en otro tipo de células<sup>2</sup>. Sus nombres comunes reflejan su actividad o su fuente de aislamiento descrita originalmente. Dada su implicación biológica en tantos procesos fundamentales y sus posibilidades terapéuticas se investiga exhaustivamente en este campo. En los últimos años aparecen en la literatura científica numerosos trabajos, tanto *in Vitro* como en investigación básica, y recientemente se han empezado a hacer algunos ensayos clínicos<sup>2</sup>.

Estudios previos en lesiones agudas han mostrado cómo los factores de crecimiento promueven la regeneración e influyen en parámetros tales como la reepitelización, angiogénesis y la síntesis de matriz extracelular. Muchas de estas proteínas las sintetizan las células y se almacenan en la matriz ósea en forma insoluble y se solubilizan cuando son activas<sup>2</sup>.

Como los factores de crecimiento interactúan entre sí, se pueden hacer múltiples combinaciones y las posibilidades son ilimitadas. Sin embargo, los experimentos *in Vitro* e *in-vivo* en animales son los que avalan la elección de los GFs concretos, las

dosis, así como la elección del vehículo más idóneo para su liberación en el lugar de la reparación. Los ensayos típicos para valorar la acción de los GFs consiste en establecer ensayos de proliferación de densidad celular; se trata de medir la capacidad que tienen estos GFs para estimular el crecimiento de distintas líneas celulares: fibroblastos obtenidos del ligamento periodontal, osteoblastos, etc.<sup>2</sup>

Para evaluar la eficacia de estos GFs se utilizan distintos modelos animales, principalmente perros y monos; la respuesta de ambos modelos a la aplicación de GFs es predictiva de lo que sucedería en humanos. En el caso de la enfermedad periodontal, se ha visto que en ambos modelos la aplicación de GFs mejora. Significativamente la regeneración. En ambos modelos el tratamiento con una combinación de PDGF e IGF mejoraba la regeneración comparando con zonas control<sup>37</sup>.

Además, los estudios en embriología, concretamente los mecanismos de reparación de heridas en fetos, suponen una fuente de información muy valiosa. El líquido amniótico contiene gran cantidad de BMPs y GFs, además de otras sustancias como fibronectina, ácido hialurónico, etc. Parece que el contacto tópico de la herida con el líquido amniótico podría ser una de las causas de que las heridas fetales se reparen sin formación de cicatriz<sup>2</sup>.

En la actualidad los GFs más estudiados en la proliferación y reparación de los tejidos incluyen: PDGF, IGF-I y -II, TGF-B, FGFs ácido y básico, proteínas morfogenética 1-2-3 y factor estimulador de granulocitos. Las interleukinas IL-1, -3 y -6 también pueden influir en la reparación.

A continuación se describen los factores de crecimiento más conocidos. En la tabla 1 se esquematizan las principales funciones de los mismos.

	Proliferación Pre/osteoblastos	Proliferación fibroblastos	Quimiotaxis	Síntesis Matriz extracelular	Vascularización
PDGF	++	++	+	+	*
TGF beta	+ ó -	+ ó -	+	++	*
EGF	-	++	+	*	-
IGF	++	+	++	++	-
VEGF	*		-	-	++

**Tabla 1**

 Grado de actividad de los factores de crecimiento. Adaptado de Anitua Aldecoa, E.; Andía Ortiz, I.<sup>2</sup>

++ aumenta mucho; + aumenta; - sin efecto o efecto negativo; \* efecto indirecto.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Anita Aldecoa E, Andía Ortiz I. *Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento (P.R.G.F)*. Vitoria: Puesta al Día Publicaciones S.L. 2000.
- Tawes RL, Jr., Sydorak GR, Dubai TB. *Autologous fibrin glue: the last step in operative hemostasis*. American Journal of surgery. 1994 Aug; 168(2): 120-2.
- Hartman AR, Galanakis DK, Honig MP, Seifert FC, Anagnostopoulos CE. *Autologous whole plasma fibrin glue. Intraoperative procurement*. Arch Surg. 1992 Mar; 127(3): 357-9.
- Itayem R, Mengarelli-Widholm S, Reiholt FP. *The long-term effect of a short course of transforming growth factor-beta on rat articular cartilage*. Apmis. 1999 Feb; 107(2): 183-92.
- Mierisch CM, Cohen SB, Jordan LC, Robertson PG, Balian G, Diduch DR. *Transforming growth factor-beta in calcium alginate beads for the treatment of articular cartilage defects in the rabbit*. Arthroscopy. 2002 Oct; 18(8): 892-900.
- Nurden P. *Bidirectional trafficking of membrane glycoproteins following platelet activation in suspension*. Thrombosis and haemostasis. 1997 Nov; 78(5): 1305-15.
- Lariviere B, Rouleau M, Picard S, Beaulieu AD. *Human plasma fibronectin potentiates the mitogenic activity of platelet-derived growth factor and complements its wound healing effects*. Wound Repair Regen. 2003 Jan-Feb; 11(1): 79-89.
- Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. *Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery*. Plastic and reconstructive surgery. 2006 Nov; 118(6): 147e-59e.
- Whitman DH, Berry RL, Green DM. *Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery*. J Oral Maxillofac Surg. 1997 Nov; 55(11): 1294-9.
- Lowery GL, Lulkarni S, Pennisi AE. *Use of autologous growth factors in lumbar spinal fusion*. Bone. 1999 Aug; 25(2 Suppl): 47S-50S.
- Garrison KR, Donell S, Ryder J, Shemilt I, Mugford M, Harvey I, et al. *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of bone morphogenetic proteins in the non-healing of fractures and spinal fusion: a systematic review*. Health technology assessment (Winchester, England). 2007 Aug; 11(30): 1-150, iii-iv.
- Ronga M, Baldo F, Zappala G, Cherubino P. *Recombinant human bone morphogenetic protein-7 for treatment of long bone non-union: an observational, retrospective, non-randomized study of 105 patients*. Injury. 2006 Sep; 37 Suppl 3: S51-6.
- Bramlage CP, Haupt T, Kaps C, Bramlage P, Muller GA, Struz F (Bone morphogenetic proteins in the skeletal system). Zeitschrift fur Rheumatologie. 2005 Sep; 64(6): 416-22.
- Raschke MJ, Schmidmaier G. (Biological coating of implants in trauma and orthopaedic surgery). Der Unfallchirurg. 2004 Aug; 107(8): 653-63.
- Giannobile WV, Finkelman RD, Lynch SE. *Comparison of canine and non-human primate animal models for periodontal regenerative therapy: results following a single administration of PDGF/IGF-I J Periodontol*. 1994 Dec; 65(12): 1158-68.
- Fukumoto T, Sperling JW, Sanyal A, Fitzsimmons JS, Reinholz GG, Conover CA, et al. *Combined effects of insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta on periosteal mesenchymal cells during chondrogenesis in vitro*. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society. 2003 Jan; 11(1): 55-64.
- Urist M. *The search for and the discovery of bone morphogenetic protein (BMP)*. Butterworth-Heinemann ed. Oxford, England. 1994).
- Sviri GE, Blumenfel II, Livne E. *Differential metabolic responses to local administration of TGF-beta and IGF-1 in temporomandibular joint cartilage of aged mice*. Archives of gerontology and geriatrics. 2000 Oct 1, 31(2): 159-76.