



Ciencia Odontológica

ISSN: 1317-8245

revcienciaodontolog@gmail.com

Universidad del Zulia

Venezuela

Martínez, Leonida

Avances en la terapia regenerativa periodontal. Revisión bibliográfica

Ciencia Odontológica, vol. 4, núm. 1, enero-junio, 2007, pp. 65-81

Universidad del Zulia

Maracaibo, Venezuela

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=205217554006>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

 redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Avances en la terapia regenerativa periodontal. Revisión bibliográfica

Leonida Martínez

*Odontóloga egresada de la Facultad de Odontología de la Universidad del Zulia (FACO/LUZ). Especialista en Periodoncia. E-mail: leonida_martinez@hotmail.com
Telf. 0416-7532928.*

Resumen

El mayor avance que ha tenido la periodoncia en los últimos 20 años, lo ha constituido el conocimiento del proceso de pérdida tisular y la búsqueda de técnicas y materiales que promuevan la recuperación del tejido con base de su comportamiento fisiológico y aún embrionario. Se muestra una revisión de la literatura sobre los avances en la terapia regenerativa periodontal, destacándose los avances en la generación de nuevos procedimientos y tecnologías orientadas a mejorar los procesos de reacción de la respuesta tisular, lo que ha introducido nuevos conceptos como la ingeniería de tejidos biomiméticos o equivalentes titulares, como un avance más de estos procesos de orientación del crecimiento tisular selectivo, en la actualidad se desarrollan interesantes procedimientos de tipo experimental conducentes a la obtención de tejidos de similar complejidad fisiológica y que pueden ser reimplantados y mejorados a través del uso de la terapia génica.

Palabras clave: Tratamiento periodontal, avances, factores de crecimiento, proteína morfogenética, plasma rico en proteína, proteína derivada del esmalte.

Advances in Regenerative Periodontal Therapy. Bibliographical Review

Abstract

In the last twenty years, periodontics has undergone major advances in more extensive knowledge of the tissular loss process and the search for techniques and materials that promote tissue recuperation based on its physiological behavior, even in the embryonic stage. This article presents a bibliographical review of the literature about advances in the treatment of periodontal disease. Advances have led to the generation of new procedures and technologies oriented to improving the reaction processes of tissue response, which has introduced new concepts such as bio mimetic tissue engineering or equivalents, another advance in these processes of orienting selective tissular growth. Currently, interesting experimental procedures are being developed to obtain tissues of similar physiological complexity that can be re-implanted and improved through gene therapy.

Key words: Periodontal treatment, advances, growth factors, morphogenetic proteins, protein-rich plasma, enamel-derived protein.

Introducción

La pérdida de tejido óseo constituye la secuela más frecuente asociada a los problemas periodontales de tipo destructivo crónico o agudo en pacientes de cualquier edad. Situaciones como ésta han permitido y promovido que se reconozca a la enfermedad periodontal como una patología de tipo degenerativo progresivo y se asocie como característica propia de la vejez, el descenso en la altura del hueso o la encía. El mayor avance que ha tenido la periodoncia en los últimos veinte años lo ha constituido el conocimiento íntimo del proceso de pérdida tisular y la búsqueda de técnicas y materiales que promuevan la recuperación del tejido con base en su comportamiento fisiológico y aún embrionario (Jurado, 2004).

La terapia periodontal busca la restitución de la salud de los tejidos, mediante la reparación o la regeneración del aparato de inserción perdido (Pousa, Rodríguez y colaboradores, 2005).

La regeneración del tejido periodontal es un proceso complejo que requiere una respuesta coordinada que involucre la formación del hueso, nuevo cemento y la formación e inserción de fibras del ligamento periodontal funcionalmente orientadas. El proceso es predecible si el punto a regenerar está aislado de la cavidad oral, pero se vuelve más problemática cuando la raíz ha sido expuesta a la inflamación crónica.

Terapia Regenerativa

Por terapia regenerativa se entienden todos los procedimientos usados en el tratamiento de la enfermedad periodontal, para lograr la reubicación o la reposición de los tejidos periodontales perdidos. La regeneración periodontal se define como la reparación completa funcional, estética y biológica de los tejidos de soporte perdidos e incluye nuevo hueso alveolar, nuevo cemento y nuevo ligamento

periodontal. Se ha incluido el término nueva inserción de tejido conectivo como el desarrollo de un nuevo tejido sobre una superficie radicular que ha sido privada de su ligamento periodontal, lo cual ocurre por formación de nuevo cemento con inserción de fibras colágenas y relleno óseo como la cicatrización clínica del tejido óseo en un defecto periodontal tratado previamente. La regeneración tisular guiada describe un procedimiento diseñado para modular las células que pueblan la zona afectada y asegurar que tales células conducen a la regeneración (American Academy of Periodontology, 1993).

Para Pousa, Rodríguez y colaboradores (2005), hay reparación cuando se elimina la enfermedad para conseguir un tejido curado o cicatrizado, aunque las lesiones tratadas no hayan retorna a su estado original.

Proteínas derivadas de la matriz del esmalte

Desde hace ya casi tres décadas la periodontia pueden ser tanto quirúrgicos como no quirúrgicos y ambos dan lugar a la reparación del periodonto mediante la formación de un epitelio largo de unión y una pequeña unión conectiva.

Estudios clínicos en humanos comprueban que es posible llenar defectos de furcas y los estudios histológicos demuestran formación de una nueva inserción conectiva, aunque la formación de hueso no sea totalmente predecible (Jurado, 2004- Anderegg, Martin y col. 1991).

La colocación coronal del colgajo puede ser útil para el tratamiento de lesiones de furcas, si es adecuadamente manejado (Jurado, 2004- Anderegg, Martin y col. 1991).

Con los materiales aloplásticos, inertes y biocompatibles, se logra un cierre predecible de la unión dento-epitelial a expensas de aumentar el volumen óseo de la zona y de la for-

mación de un epitelio largo de la unión. Esto no puede considerarse regeneración pero sí cierre del defecto (Jurado, 2004- Anderegg, Martin y col. 1991).

Con el uso de las membranas no reabsorbibles, a principios de los 80, (Nyman, Gottlow y colaboradores, 1982), se obtuvieron resultados satisfactorios, pero suponían una mayor morbilidad para el paciente debido a la necesidad de ser eliminadas en una segunda intervención.

En la década de los noventa, se diseñaron las membranas reabsorbibles, lo que significó un avance en el tratamiento de la enfermedad al disminuir el trauma de una segunda intervención (Pousa, Rodríguez y colaboradores, 2005).

No obstante, los resultados obtenidos con las membranas no reabsorbibles y reabsorbibles; investigadores como Nyman, Gottlow y colaboradores (1982) y Caffesse (1990), concluyen que el tejido duro neoformado sobre la superficie radicular es celular y su unión con la dentina es frágil.

Uno de estos nuevos materiales, introducido aproximadamente hace casi una década, es un derivado de proteínas del esmalte obtenido de dientes porcinos en formación, que imita la actividad de las células epiteliales de la vaina radicular de Herztwig, secretando proteínas de la matriz del esmalte y generando la formación de cemento acelular. Los depósitos de cemento son un prerrequisito para la formación del ligamento periodontal y de hueso alveolar, para el desarrollo del aparato de inserción periodontal. Esta es la base que favorece la regeneración periodontal. La matriz del producto está formada por proteínas del esmalte: amelogenina (90%), enamelinas, ameloblastina y por enzimas como la MMP-20 y la EMSP1 y se ha incorporado un vehículo para favorecer la precipitación de la amelogenina hidrofóbica, este vehículo es el PGA: Propilene Glicol Alginato (Vives, Calvo y colaboradores, 2005).

Las proteínas, tienen la capacidad potencial de alterar los tejidos del hospedero, estimulando o regulando el proceso de cicatrización de las heridas. Estos elementos naturales que favorecen la regeneración se les denomina modificadores biológicos. Los ejemplos clásicos de modificadores biológicos son los factores de crecimiento, sustancias que pueden actuar a través de una vía sistémica (por ejemplo las hormonas) o localmente a través de las citocinas polipeptídicas (McCauley, Somerman, 1998).

Las proteínas de la matriz del esmalte secretadas por la vaina epitelial radicular de Hertwig, poseen las siguientes propiedades:

1. Favorece la migración, inserción, proliferación y síntesis del ligamento periodontal.
2. Ayuda en el crecimiento, diferenciación y proliferación de cementoblastos y osteoblastos.
3. Estimula los factores de crecimiento.
4. Inhibe la acción de ciertas metaloproteínas bacterianas.
5. Durante las fases iniciales de cicatrización actúa de manera selectiva en el crecimiento y colonización de estirpes celulares sobre las superficies radiculares expuestas, reduciendo la colonización de fibroblastos gingivales.
6. Influye cualitativa y cuantitativamente en la flora bacteriana, de manera inmediata tras la aplicación por el efecto local de la disminución del pH, y una vez precipitado sobre la superficie radicular por su carácter hidrofóbico.
7. Posee un potencial inmunogénico sumamente bajo, y ha quedado demostrado que las reacciones alérgicas, abscesos o inflamación tras su aplicación son similares a otras técnicas convencionales.

El tratamiento está indicado en:

1. Los defectos infraóseos, en los que se logra una reducción media de la profundidad de sondaje de 4'2 mm, y una ganancia de inserción clínica media de 3'4 mm. Son resultados iguales a los obtenidos con técnicas de re-

generación tisular guiada, pero con menos morbilidad y menor riesgo de complicaciones. (Cortellini, Carnevale y colaboradores, 1998 – Tonetti, Cortellini y colaboradores, 1998).

2. En cuanto las recesiones gingivales, Ricci, Alexander y colaboradores, (1996), concluyen que se pueden obtener resultados al menos tan predecibles como los obtenidos con técnicas convencionales.

3. Los resultados clínicos en el tratamiento de furcaciones son similares a los obtenidos con técnicas de RTG convencionales con membranas reabsorbibles, siendo la diferencia entre uno y otro la calidad histológica y la menor morbilidad que las técnicas de regeneración con membrana.

4. En el tratamiento de autotransplantes, estudios histológicos han demostrado la eficacia de estas proteínas en la prevención y tratamiento de los fenómenos de anquilosis y reabsorción radicular en regeneración completa y funcional de la inserción periodontal.

5. En dehiscencias alrededor de implantes la combinación de las proteínas con técnicas de regeneración tisular guiadas puede influir positivamente en la formación de un mayor porcentaje de hueso (Casati, Sallum y colaboradores, 2002).

Técnica para la Aplicación

1. Anestesiar la zona a tratar para realizar una incisión intrasulcular con elevación de colgajo mucoperióstico.

2. Eliminación del tejido de granulación y ejecución de alisado y pulido radicular.

3. Acondicionada la zona se procede a la aplicación del producto evitando la contaminación por saliva o sangre. La conservación de los tejidos interdentales y la adaptación óptima del tejido blando por cierre primario es esencial para obtener buenos resultados.

4. Se sutura y mantiene un postoperatorio controlado con prescripción de clorhexidina.

Ventajas y Limitaciones

El empleo de estas proteínas, muestra una serie de ventajas con respecto a las técnicas convencionales de regeneración como son:

1. Mayor simplicidad técnica.
2. Menor morbilidad, ya que reduce las probabilidades de empeorar la situación inicial por exposición de la membrana, no requiere segundas cirugías.
3. Su predictibilidad histológica.
4. Defectos extensos y profundos de una o dos paredes, pueden limitar el uso exclusivo de este material por colapso del colgajo muco-perióstico (Sculean, Donos y colaboradores, 1999 – Sculean Chiantella y colaboradores, 2000). Para estos casos la combinación de la proteína con otros materiales que eviten el colapso del colgajo como hueso liofilizado, membranas pueden ayudar a resolver el problema (Sculean, Donos y col. 2001).

En cuanto a los factores del paciente que limitan los resultados, se tiene:

1. Inadecuado control de la placa bacteriana en el pre y postoperatorio, la presencia de placa limita la ganancia de hueso y mayores niveles de inserción.

En pacientes fumadores o con sangrado después del sondaje se han obtenido peores resultados (Heden, 2000).

Con la finalidad de lograr la regeneración completa y mejorar las tradicionales técnicas de regeneración con membranas, se ha investigado, el uso de esta proteína, obteniéndose resultados prometedores. Heijl (1997), citado por Hammarstrom (1997), investigó una regeneración verdadera caracterizada por la formación de cemento acelular de fibras extrínsecas firmemente unidas a la dentina que se prolonga con el ligamento periodontal y el hueso regenerado.

Como resultado de esos trabajos nace una nueva alternativa terapéutica, el uso de las proteínas de la matriz del esmalte secretadas por la vaina epitelial radicular de Hertwig durante el desarrollo radicular; factor muy significativo en el inicio de la formación del cemento radicular acelular y en la estimulación del desarrollo del ligamento periodontal y del hueso alveolar (Hammarstrom 1997).

Entre las investigaciones que han utilizado la proteína del esmalte para la regeneración periodontal, destacan las siguientes:

Estudios *in vitro*

Gestrelius, Andersson y colaboradores (1997), en un estudio *in vitro*, detectaron que el producto integrado por proteínas de esmalte, inducía la proliferación de las células del ligamento periodontal, aumentaba las proteínas, el colágeno y también la mineralización. Sin embargo, no posee efecto en la proliferación de las células epiteliales. Su uso favorece el crecimiento de las células mesenquimales sobre el crecimiento de las células y posee un efecto citostático sobre las células epiteliales.

Nyman en 1982, demostró que inhibe la proliferación y el crecimiento de las células epiteliales, creando un efecto barrera similar a las membranas de barrera para la RTG.

El producto crea un ambiente favorable para la proliferación de las células del ligamento periodontal, para el metabolismo y síntesis proteica y también favorece la inserción de células del ligamento periodontal. La proliferación de cementoblastos, osteoblastos y la diferenciación y síntesis de matriz proteica. En cambio, inhibe la proliferación y el crecimiento de las células epiteliales. No se han detectado respuestas del sistema inmune, ni respuesta humoral ni celular; se puede afirmar que EMD es un material biocompatible (Peteinaki 1998).

En un modelo de placa dental *in vivo*, se hallo un efecto inhibitorio del producto frente a la placa bacteriana (Sculean, Auschill y colaboradores 2001). Spahar (2002), citado por Vives, Calvo y colaboradores (2005), detectaron tras la cicatrización postquirúrgica, un efecto selectivo en la restricción del crecimiento de periodontopatógenos. EMD inhibía el crecimiento de patógenos Gram -, mientras que la composición de Gram + no se alteraba.

Estudios en animales

La capacidad del material para regenerar fibras extrínsecas acelulares de cemento fue demostrado por primera vez en monos por Hammarstrom, Hiejl y colaboradores en 1997 y 1997 a. El primer estudio de este autor, consistió en la exodoncia atraumática de cuatro incisivos laterales. Inmediatamente, se realizó una cavidad en cada raíz. Estas cavidades fueron tratadas con el material y los dientes fueron reimplantados. Tras 8 semanas de cicatrización, se demostró histológicamente la formación de cemento acelular insertado en la dentina. En los incisivos sin tratamiento se formó una capa gruesa de tejido duro celular pobremente insertado a la dentina denudada.

Varios estudios en animales se han comparado los resultados clínicos e histológicos tras la utilización de RTG y proteínas derivadas del esmalte. Sculean, Donos y colaboradores (2000), realizaron un estudio donde trataba defectos de fenestraciones en monos con proteínas derivadas del esmalte, con RTG o con colgajo de reposición coronal. Tras 5 meses, la capacidad de regeneración periodontal de la RTG parecía más predecible que el de las proteínas derivadas del esmalte.

Este grupo de investigadores, usando un modelo animal similar, realizaron otro estudio donde trataban defectos infraóseos con proteínas derivadas del esmalte, con RTG, con

una combinación de RTG y proteínas derivadas del esmalte o con un colgajo de reposición coronal de control. Tras 5 meses, el lado control cicatrizó mediante epitelio largo de unión, el grupo de GTR demostró regeneración periodontal si las membranas no se exponían, el grupo de EMD mostró regeneración a varios niveles y la combinación de EMD + GTR no demostró mejora en los resultados. Araujo y Lindhe en 1998 confirman estos resultados, pero observaron que con la combinación proteínas derivadas del esmalte + RTG se formó un cemento acelular, mientras que mediante la RTG el cemento obtenido es celular (Sculean, Donos y colaboradores, 2000a).

Los resultados de estos estudios preclínicos en animales demuestran que la proteína derivada del esmalte presenta capacidad para regenerar: ligamento periodontal, cemento acelular y hueso (menos demostración), y como potencia la capacidad osteoinductiva de los materiales de injerto, se recomienda su uso de combinado con material osteoinductivo si se requiere la formación ósea. La regeneración periodontal es menos predecible con el uso de proteínas derivadas del esmalte versus la RTG. El uso de proteínas derivadas del esmalte combinado con RTG parece no poseer valor añadido (Hammarstrom, Heijl y colaboradores, 1997 – Hammarstrom, 1997 a – Sculean, Donos y colaboradores, 2000 – Sculean, Donos y colaboradores, 2000 b).

Estudios en humanos

En 1997 Zattersrtöm, citado por Vives, Calvo y colaboradores (2005) probó la biocompatibilidad de las proteínas derivadas del esmalte. Después de 107 cirugías periodontales utilizando este material, no se obtuvo aumento en los anticuerpos en ningún paciente.

Uno de los primeros estudios clínicos fue realizado por Heijl y colaboradores en 1997. Se

trataba de un estudio randomizado multicéntrico para comparar el efecto a largo plazo del tratamiento con un colgajo de Widman Modificado y placebo o el mismo colgajo con EMD. Después de 36 meses, el grupo tratado con EMD obtuvo mejores resultados clínicos: ganancia del nivel de inserción clínico, reducción de la profundidad de bolsa y restauración de hueso radiográficamente (Sculean, Chiantella y colaboradores, 2000). Estos resultados fueron confirmados por posteriores estudios de Zetterström en 1997, Pontoriero (1999), Okuda (2000), Silvestri en 2000, Sculean (2001), Tonetti (2002) y Zucchelli (2002).

También aparecen estudios que muestran mejoras clínicas y radiográficas mediante el uso de proteínas derivadas del esmalte en el tratamiento de defectos infraóseos (Hedenet, 1999, 2000 - Sculean, 1999 - Heard, 2000 y paraseis, Tsiklakis en 2000).

En 2001, Forum, Weinberg y colaboradores, demostraron la superioridad de las proteínas derivadas del esmalte versus un colgajo de desbridamiento, para el tratamiento de defectos infraóseos. Despues de 12 meses de la intervención quirúrgica se realizó la reentrada. La media del relleno óseo fue de 2.4 mm superior versus el colgajo de desbridamiento. Sin embargo, la aplicación subgingival, en el tratamiento no quirúrgico de defectos infraóseos, no demostró histológicamente regeneración (Gutiérrez, Melloning y colaboradores, 2003).

Proteínas morfogenéticas (BMP) y factores de crecimiento

Las proteínas morfogenéticas óseas son un grupo de al menos 7 moléculas miembros de la familia del factor de crecimiento transformante β . La principal función de las BMP es transformar las células indiferenciadas pluripotenciales en células formadoras de cartílago o hueso (Giannobile, 1996 - King, 1998).

Las BMPs se consideran como una terapia prometedora para aumentar la regeneración del periodonto debido a su habilidad para inducir la formación de hueso y cemento, por lo que se han indicado en el tratamiento de defectos óseos (King, 1998 - Talwar, 2001).

La unión de las BMPs a la matriz orgánica de la raíz se ve aumentada cuando se ha desmineralizado la superficie radicular con ácido cítrico. Efectivamente la BMP-2 incrementa significativamente la formación de hueso tanto en dientes con acondicionamiento con ácido cítrico (20%) y más aun en los casos donde no se realiza acondicionamiento (34%). En cuanto a la formación de cemento a lo largo de los defectos óseos, se observa una mayor formación en casos donde se ha desmineralizado la superficie radicular con ácido cítrico, y la mayor cantidad de éste, se observa sobre el cemento existente que sobre la dentina expuesta. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la desmineralización con ácido cítrico produce necrosis de los tejidos, por lo que se recomienda la utilización de un acondicionador de pH neutro ya que inhibe la inserción del epitelio largo de unión y minimiza el efecto necrozante de los tejidos expuestos, comparado con los desmineralizantes de bajo pH (King, 1998).

Se ha recomendado la utilización de la combinación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo I (IGF-I) ya que se les aduce la estimulación para la regeneración de hueso y cemento. Rutherford (1992), citado por Selvig, Wikesjö y colaboradores (1994), reportó la regeneración de los tejidos en al menos un 50%, sugiriendo que estos factores de crecimiento pueden facilitar y aumentar la regeneración del periodonto a través de la estimulación de las células mesenquimales para la formación de colágeno, hueso y cemento.

Selvig, Wiksjo y colaboradores (1994), estudiaron el efecto tópico de la combinación de varios factores de crecimiento, factor de crecimiento parecido a la insulina tipo II (TGF-II), factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y factor transformante β -1 (TGF- β -1) en animales, y demostraron la aposición de hueso y cemento entre el día 10 y 14, sin ninguna evidencia de anquilosis.

Plasma Rico en Proteínas

En la búsqueda de otras alternativas de tratamiento, la atención se ha centrado en la sangre y sus componentes. De esta manera se llega al plasma rico en proteínas (PRP), en el que se han identificado sustancias biológicamente activas, que promueven la reparación del tejido afectado. Estos agentes han sido denominados factores de crecimiento (FC).

Los factores de crecimiento plasmáticos son proteínas que desempeñan una función fundamental en la migración, diferenciación y proliferación celular. Los más conocidos, son:

1. PRGF (factor de crecimiento procedente de las plaquetas).
2. TGF- β (factor de crecimiento transformante tipo beta).
3. FGF (factor de crecimiento fibroblástico).
4. EGF (factor de crecimiento vascular endotelial).

Estas proteínas se encuentran en el plasma sanguíneo y se pueden utilizar con éxito con fines terapéuticos. Con esta técnica se puede obtener resultados adecuados en forma sencilla y repetible, en la propia consulta, cuando se utiliza un plasma rico en factores de crecimiento autólogos del propio paciente:

1. Sin riesgos de transmisión de ningún tipo de enfermedad (plasma autólogo).
2. Preparación de forma inmediata 15-20 minutos.

3. Nulo efecto antigénico. Es la única técnica descrita y patentada en la que no se precisa de la utilización de trombina bovina ni de ningún derivado.

4. Indicado en áreas post-extracción, regeneración alrededor de implantes, elevación de seno, defectos periodontales, siempre que se compacta un injerto óseo, siempre que se desee utilizar fibrina autóloga.

El plasma rico en proteínas (PRP) es un factor que ayuda a prevenir la pérdida del hueso, por ejemplo después de una extracción o intervención de un quiste maxilar donde quedan defectos óseos, con el PRP se llenan estas cavidades contribuyendo a la regeneración adecuada del hueso, pudiendo posteriormente colocar los implantes con una base ósea adecuada (Clínica Pardillas, 2002).

Con una pequeña cantidad de PRP, se puede obtener de una forma sencilla un concentrado plaquetario rico en factores de crecimiento que no son más que proteínas capaces de estimular el crecimiento del hueso. Con el uso de esta técnica se pueden preparar áreas futuras de implantes. El PRP permite generar el hueso perdido, por ejemplo en maxilares estrechos y cuando los implantes por su grosor exponen espiras, éstas se pueden cubrir con PRP ayudados o no con otros materiales para ganar espesor de hueso en el área. También se pueden llenar los senos paranasales, pudiendo así colocar implantes en zonas posteriores del maxilar superior, zona en muchas ocasiones difícil por la poca altura de hueso, combinada casi siempre con una pobre calidad del mismo (Clínica Pardillas, 2002).

Efectos del Plasma Rico en Proteínas

La regeneración de los tejidos del organismo ha sido un reto para los científicos de varias áreas científicas. En el área de la regeneración periodontal e implantología bucal, la

aparición del plasma rico en proteínas provee una técnica que permite la regeneración ósea mediante una sustancia autóloga, propia del individuo (López, 2000) Los últimos adelantos en implantología para aumentar la adhesión implante-hueso, es decir la oseointegración, se dirigen a aumentar o mejorar los procedimientos que incluyan el uso del plasma rico en proteínas (PRP), el cual se constituye en el factor que permite aumentar la óseo integración (Arruga, Gómez y col, 1999 - López, 2000).

A finales del año 1995 Anitua describió la técnica de extracción del plasma que se basa "en la utilización de las plaquetas que funcionan como vehículo portador de factores de crecimiento y proteínas que desempeñan un papel importante en la biología ósea. Las plaquetas controlan la liberación de estas proteínas contenidas en los gránulos alfa de las propias plaquetas, favoreciendo el proceso de regeneración. Para una mejor comprensión de la técnica es necesario señalar algunas de las características de las plaquetas y demás elementos" (Camps, Casellas, 2002).

"Las plaquetas son porciones citoplasmáticas de los megacariocitos de la médula ósea. No tienen núcleos para replicarse y morirán en 7-9 días. Antes de conocerse su papel en los procesos de cicatrización se pensaba que únicamente contribuían a los procesos de hemostasia iniciando la cascada de la coagulación" (Camps, Casellas, 2002).

"Hoy en día se conoce que también participan activamente mediante los factores de crecimiento (FC) en la iniciación de los procesos de cicatrización. Dichos factores de crecimiento, también conocidos como "citoquinas" son proteínas. Se almacenan en los gránulos alfa de las plaquetas. En respuesta a la agregación plaquetaria o al contacto de las plaquetas con el tejido conectivo, tal y como ocurre en las intervenciones quirúrgicas, las membranas celulares de las plaquetas son activadas para li-

berar gránulos alfa. Los gránulos alfa liberan dichos factores de crecimiento por la extrusión activa a través de la membrana celular. Los FC completos no se liberan si existe ruptura o fragmentación plaquetaria" (Marx R, 1998).

Los FC, son un tipo de mediadores biológicos naturales que regulan procesos celulares fundamentales para la regeneración tisular, incluyendo la profilaxis celular, la quimiotaxis, la diferenciación y la síntesis de la matriz, uniéndose a unos receptores específicos de la superficie celular (Kristy C, 1993). Los factores de crecimiento tienen efectos pleiotrópicos sobre la cicatrización de las heridas y son unos potentes moduladores de las células que forman el periodonto (Lynch S, 1994).

"Todos los FC obtenidos del propio individuo, serán autólogos, no tóxicos, no inmunogénicos, y poseen gran capacidad regenerativa" (Peñarrocha M, 2001).

El objetivo de la técnica de Anitua es obtener un coágulo rico en FC mediante un método sencillo y de fácil utilización por los profesionales en consulta ambulatoria. Por ello, es necesario adaptar dicha técnica a pequeños volúmenes de sangre (Peñarrocha M, 2001).

Se eligió el citrato sódico como anticoagulante ya que no alteraba los receptores de membrana de las plaquetas y permitía la reversibilidad del proceso al añadir cloruro cálcico. Una vez obtenida la muestra de sangre el plasma se obtiene por centrifugación suave y lenta, que permite concentrar las plaquetas en el plasma que se encuentra más próximo a los hematíes (Anitua A, 2000).

Anitua en 1999, utilizó P.R.G.F. (plasma rico en factores de crecimiento) como preparación de futuros lechos para implantes. El P.R.G.F lo obtenía extrayendo 20 ml de sangre de cada paciente usando tubos de 5 mL. conteniendo el 10% de citrato trisódico como anticoagulante (Herrera, Sapia y col. 2003).

Los tubos eran centrifugados a 160 G durante 6 minutos a temperatura ambiente. La sangre era así separada en sus tres elementos básicos: la serie roja abajo, el plasma rico en factores de crecimiento en el centro y el plasma pobre en factores de crecimiento arriba. Uno de cada cinco ml de plasma pobre era desechado (Herrera, Sapia y col. 2003).

El plasma restante era recogido incluyendo 1-2 ml de células rojas de la parte superior y transferido a tubos Eppendorf, donde le añadían 50 μ L de cloruro cálcico al 10%. Despues de 15 a 20 minutos adquiría la consistencia de gel. El tiempo de aplicación se estandarizó entre 5 y 10 minutos (Arruga, Gómez y col, 1999) De este modo se simplificó la técnica, acortando tiempos, necesitando menos cantidad de sangre del paciente y abaratando costos (Herrera, Sapia y col. 2003).

Resultados obtenidos al aplicar el plasma rico en factores de crecimiento

Lynch, Williams y colaboradores (1989), consiguieron por primera vez la regeneración periodontal en perros, utilizando una combinación de Factores de crecimiento PDGF-BB e IGF-I. En otros estudios experimentales con animales, se han utilizado factores de crecimiento para inducir la regeneración periodontal (Bowers, 1991- Lynch, Castilla y colaboradores, 1991 - Wangh, Papper T y colaboradores, 1994 - Sigurdson T, Nygaard L y colaboradores, 1996). En 1991, Bowers, utilizó BMP-3 combinada con un aloinjerto de hueso desmineralizado y liofilizado (DFDBA) en una técnica de cirugía periodontal regeneradora en seres humanos y obtuvieron una regeneración periodontal significativa.

“En 1994, Tayapongsak, citado por Marx, Carison y colaboradores (1998), introdujo una

técnica nueva fundamentada en la agregación de fibrina autóloga adhesiva (AFA, siglas en inglés) al hueso poroso durante el proceso de reconstrucción. El investigador identificó radiográficamente, consolidación ósea en 33 casos y lo atribuyó al proceso de osteoconducción mejorado por las células osteocompetentes de la trama de fibrina desarrollada por la AFA. Asimismo, reportó una notable ventaja adhesiva de la AFA en la unión de las partículas de hueso medular” (Marx, Carison y col. 1998).

Herr, Matsnura y colaboradores (1995), investigaron el origen de los fibroblastos que están involucrados en la reparación periodontal, su actividad proliferativa y su migración en los estadios tempranos de la reparación periodontal en perros sabuesos con defectos de furcación horizontal para comprender el proceso de cicatrización en terapia periodontal efectiva (Herr, Matsnura y col, 1995). En la investigación se extrajeron los 1º y 3º premolares inferiores y se crearon defectos de furcación horizontal alrededor del 2º y 4º premolar. El tamaño de los defectos para el 2º y 4º premolar midieron 4 y 5 mm apical a la unión cemento esmalte, respectivamente. Las superficies radiculares fueron alisadas, acondicionadas con ácido cítrico por 3 minutos, y lavadas por irrigación con agua estéril. Una membrana de Polytetrafluorurotileno expandida se colocó circunferencialmente, en el área 1 de la unión ameloesmalte, y asegurada con sutura interrumpida. El colgajo mucoperiostico se levantó y suturó en una posición coronal. El control de placa se mantuvo por tratamiento antibiótico sistémico con penicilina G benzatina en las 2 primeras semanas e irrigación con Gluconato de Clorexidina a lo largo del experimento. Las suturas fueron retiradas a las 2 semanas después de la cirugía (Cho, Lee, 1987). El corte mesiodistal (aproximadamente de 2 mm de espesor) de los premolares y tejidos periodon-

tales asociados se cortaron usando una máquina seccionadora equipada con una rueda de diamante (Herr, Matsnura, 1995).

En los estados temprano de reparación (1 a 2 semanas después de la creación del defecto), las áreas con defectos de furcación fueron llenadas con tejido de granulación (infiltrado de células inflamatorios y vasos sanguíneos). Un rasgo significativo en esta fase fue la presencia de un tejido delgado conectivo fibroso formado en la superficie de la raíz y en el hueso. El tejido conectivo en la superficie radicular era una extensión coronal del ligamento periodontal, en el cual la densidad así como también las células de las fibras de colágeno disminuyó, como las que se extendieron coronalmente. En la mayoría de los casos, la porción coronal estaba compuesta por unas pocas capas de fibroblastos y de fibrillas colágenas mezcladas con infiltrados de células inflamatorias. Pudo observarse, células Brd U-marcadas principalmente en el ligamento periodontal y en el recién formado tejido conectivo en la superficie radicular y cerca de la superficie ósea. En el ligamento periodontal, la mayoría de los fibroblastos marcados fueron localizados en la porción coronal, dentro de una región aproximadamente de 400 μm del área de la cresta alveolar (Aukhil, Iglhaut, 1988 - Herr, Matsinura, 1995). También, se encontró en el tejido conectivo cerca de la superficie ósea un número significante de fibroblastos marcados. No obstante, a pesar de la presencia de células fibroblásticas marcadas a lo largo del tejido conectivo en la superficie radicular, la mayoría de las células marcadas se localizaron en 1/3 de la zona coronal. Cuando la reparación progresó (2 a 3 semanas después), la formación de tejido conectivo por los fibroblastos en la superficie radicular y en el hueso continuó y gradualmente fue reemplazado por tejido inflamado. En el área de transición entre el nuevo tejido conectivo formado y el tejido inflamado, numerosos fibroblastos se asociaron con masas de fibras colágenas que se levantaron

por debajo del tejido conectivo y se proyectaron dentro del tejido inflamado. Esos fibroblastos exhibidos marcados con Brd U indican actividad proliferativa (Moon, Wen, 1995)-

En 1995, Moon-II Cho y col. investigaron una terapia regenerativa, capaz de lograr regeneración periodontal en los defectos de furcación clase III. En esta investigación se trata de lograr este objetivo combinando tres propuestas terapéuticas.

- Primero, la lesión se protegió con una membrana de barrera de Politetrafluoruro expandido que previene la migración de los fibroblastos gingivales así como también de las células osteogenicas de los colgajos mucoperiosticos.
- Segundo, Los factores B-B de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF- BB), se usaron para promover la migración de los fibroblastos y su proliferación en la superficie radicular, los cuales tienen un potente efecto mitogénico y quimiotáctico en los fibroblastos del ligamento periodontal (PDL).
- Tercero, la superficie radicular, se acondicionó con ácido cítrico para desmineralizarlo y se escogió como sitio principal para aplicar el PDGF-BB.

Howell, Martuscelli y colaboradores en 1996, verificaron en seres humanos que la aplicación local de 150 μg de rhPDGF-BB y 150 μg de rhIGF-I en lesiones óseas periodontales es una técnica segura que induce una regeneración periodontal significativa.

En un estudio realizado por Obarrio, Arauz y colaboradores (2000), se describe una biotecnología en la que se utiliza un gel de plaquetas combinado con aloinjertos de hueso desmineralizado y liofilitizado para el tratamiento de defectos óseos periodontales. Los dientes tratados sufrieron una pérdida severa y su pronóstico era reservado. La aplicación de la biotecnología del gel de plaquetas (BIGP), permitió

tió reducir significativamente las profundidades de sondaje y se visualizaron cantidades radiográficamente importantes de nuevo tejido óseo. En los casos tratados se combinó un GP con DFDBA a modo de portador radio transparente que posee propiedades regenerativas (Obarrio, Araúz y colaboradores, 2000).

La preparación del BIGP se realizó extrayendo 400 ml de sangre al paciente y para evitar su coagulación se utilizó un anticoagulante. Seguidamente se bombeó la sangre al recipiente de centrifugado, para separar el plasma pobre en plaquetas (PPP) de los hematíes y el plasma rico en plaquetas (PRP). Para la separación celular se utilizó la técnica convencional y la modificada. En el primer caso, se obtuvo el PRP que contiene plaquetas y leucocitos; en el segundo, para aumentar la concentración de plaquetas se añadieron plaquetas jóvenes obtenidas de la capa de eritrocitos superficial (Obarrio, Araúz y colaboradores, 2000).

En cuanto a los resultados se observó (Obarrio, Araúz y colaboradores, 2000):

- En el caso 1 se observaron signos radiográficos de formación de nuevo tejido óseo incluso dos meses después de la intervención, así como reducción considerable de profundidad de sondaje seis meses después. Manteniéndose invariable dos años después de la intervención.
- En el caso 3, se observó neoformación ósea completa, después de cuatro meses, manteniéndose invariable 19 meses después de la intervención.
- Durante la reentrada quirúrgica se evidenció en el caso 1 una neoformación ósea significativa, dos años después de la intervención, y en el caso 2 se observó a los tres meses la formación de un hueso compacto en la zona posterior del maxilar inferior. En los casos que los dientes presentaban pérdida ósea extensa, se redujeron considerablemente las profundidades de sondaje.

“Estas observaciones clínicas verifican que la BIGP aumenta el ritmo de formación ósea, genera nuevo tejido óseo de calidad y reduce significativamente las profundidades de sondaje” (Obarrio Y, Araúz J y col. 2000).

Vilchis (2001), En un estudio longitudinal exploratorio, utilizó la técnica de PRP en combinación con autoinjertos o xenoinjertos, para mejorar las condiciones del hueso alveolar (pérdida ósea horizontal y vertical, dehiscencias, fenestraciones) y disminuir el tiempo de rehabilitación después del injerto, en pacientes adultos y adultos jóvenes de ambos sexos, sin enfermedad periodontal, sin problemas de coagulación y sin alteraciones sistémicas. Se hicieron controles radiográficos y clínicos 4 y 6 meses después de aplicar la técnica PRP en combinación con injerto óseo. Después se colocaron los implantes dentales y se controló el proceso cada dos meses. Se informa que radiográfica y clínicamente hubo restitución suficiente del hueso alveolar para soporte de implantes dentales en el 100% de los pacientes tratados, existencia de mayor trabeculado óseo, reducción del tiempo de cicatrización y regeneración ósea y satisfacción de los pacientes relacionada con la función y estética del procedimiento.

Lekovic, Ouhayoun y colaboradores (2002), diseñaron un plan de tratamiento quirúrgico para los defectos óseos periodontales de 21 pacientes. Los tratamientos combinaron plasma rico en plaquetas (PRP), hueso mineral poroso bovino (BPBM, siglas en inglés) y regeneración tisular guiada (RTG), o PRP/BPBM. Los principales resultados de los tratamientos incluyeron: cambios en la profundidad de las bolsas, nivel de inserción y regeneración del defecto revelado seis meses después de la cirugía. Los autores concluyen que tanto la combinación de PRP/BPBM/RTG y PRP/BPBM, son efectivas en el tratamiento de los defectos intraóseos presentes en pacientes con perio-

dontitis crónica avanzada. Así mismo, sugieren que la agregación de RTG no ofrece beneficios clínicos a PRP/BPBM y que son necesarios otros estudios clínicos para evaluar la función individual de PRP y BPBM en los resultados logrados por su combinación.

A pesar del avance en la comprensión de la estructura química, función y mecanismo de acción de varios factores de crecimiento, su efecto específico en las células del tejido periodontal no ha sido claramente definido. Por consiguiente, la selección de los factores de crecimiento, o de otros agentes activos que inducen la quimiotaxis, proliferación y síntesis de los componentes de la matriz extracelular por los fibroblastos del ligamento periodontal, es de fundamental importancia para la comprensión del proceso y la instauración de tratamientos con resultados cada vez más efectivos. Para identificar los factores de crecimiento, combinaciones de estos y el efecto específico del PDGF, IGF-I, TGF-B, y el EGF en las células fibroblasticas del ligamento periodontal se han realizado varios análisis en Vitro (Matsuda, Lin y colaboradores, 1992) y en Vivo (Cho, Matsada y colaboradores, 1994), cuyos resultados se resumen a continuación.

El EGF produjo un ligero incremento en la proliferación y quimiotaxis de las células fibroblasticas del ligamento periodontal, pero demostró un efecto inhibitorio en la síntesis de colágeno. El EGP también estabilizó el fenotípico de los fibroblastos del ligamento periodontal, que funciona como un regulador negativo de su diferenciación dentro de las células formadoras de tejido mineralizado tales como los cementoblastos u osteoblastos (Matsuda, Kumar y colaboradores, 1993). La inhibición de la formación de nódulos óseos in Vitro (Amosz, Bellows, 1987) apoya esta evidencia. El elemento esencial de esos efectos, es que el EGF puede considerarse como un mediador débil para la formación del ligamento periodontal,

pero este puede ser clínicamente evaluado para controlar la regeneración periodontal durante la anquilosis (Amosz, Bellows, 1987). Aunque el factor de crecimiento transformante B estimula la síntesis de colágeno por las células fibroblasticas del ligamento periodontal, su efecto es casi insignificante para promover su formación por su incapacidad para inducir la quimiotaxis del ligamento periodontal y su efecto mitógeno inhibitorio en esas células (Moon, Wen y colaboradores, 1995).

En la búsqueda de una terapia periodontal efectiva, se ha experimentado con la terapia de regeneración tisular guiada modulada por factores de crecimiento derivado de las plaquetas-BB.

Conclusiones

El tratamiento de defectos infraóseos con técnicas RTG con membranas reabsorbibles y no reabsorbibles tienen un alto porcentaje de éxito (Caffesse y colaboradores, 1988 - Castellini, 1998). Sin embargo, las dificultades asociadas a la técnica motivaron el interés por procedimientos regenerativos alternativos.

La utilización de proteínas derivadas de la matriz del esmalte, permite obtener mejores resultados que la cirugía convencional reparadora en todos los parámetros clínicos; los resultados pueden ser mantenidos en salud, función y confort en el tiempo e incluso pueden mejorar después del primer año. Además, es un procedimiento menos invasivo, más predecible y capaz de obtener una regeneración periodontal verdadera con la formación de cemento acelular de fibras extrínsecas.

La ausencia de complicaciones postoperatorias al emplear proteínas para regenerar el tejido, evita muchos de los problemas que se generan con el uso de RTG convencional.

La evidencia científica acerca de las proteínas derivadas de la matriz del esmalte, per-

mite considerarla una nueva alternativa terapéutica para la regeneración y el tratamiento de defectos periodontales.

La aplicación de factores de crecimiento derivado de las plaquetas - BB con potente efecto mitogénico y quimiotáctico en los fibroblastos del ligamento periodontal de la superficie radicular parecen facilitar la migración

coronal de los fibroblastos del ligamento periodontal a lo largo de la superficie radicular desmineralizada, la repoblación de los fibroblastos del ligamento periodontal y formación de nuevo tejido conectivo en la superficie, los cuales dan como resultado la protección de la superficie radicular de la reabsorción y prevención de la anquilosis (Moon, Wen, 1995).

Referencias

1. American Academy of Periodontology (1993). Periodontal regeneration. Chicago, Illinois. 21 p.
2. Anitua A E (2000). Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Puesta al Día Publicaciones. 120-124.
3. Anitua E (1999). Plasma Rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Oral Maxilofac implants. 14: 529-535.
4. Amosz M, Bellows C, Auhin J (1987). Biphasic effects of epidermal growth factor on the formation of bone modules by isolated rat calvarias cells in vitro. J Bone Miner Res. 2: 385-393.
5. Arruga AA, Gómez CF, Moreno CJ, Marin MS, Actívela OE (1999). Evaluación de la adherencia de células hematológicas periféricas a implantes dentales de titanio sistema Intri. Estudio in vitro. Disponible en: <http://www.aiip-online.com/articuloTxt.html>.
6. Bowers M (1991). Histologic comparison 2004) of regeneration in human intrabony defects. J Periodontol. 62:690.
7. Caffesse R, Dominguez L (1990). Furcation defects in dog treating by GTR. J Periodontol. 61:45-50.
8. Camps BI, Casellas OA, Pejoan FJ, Sánchez SD, Suárez RN (2002). Regeneración ósea. Sustitución ósea. Disponible en: <http://www.dentinator.net/default.htm>. (Fc: 16/03/2004)
9. Casati MZ, Sallum EA, Nociti FH Jr, Caffesse RG, Sallum AW (2002). Enamel matrix derivative and bone healing after guided bone regeneration in dehiscence-type defects around implants. A histomorphometric study in dogs. J Periodontol. 73(7): 789-96.
10. Cho MI, Matsuda N, Ramakrishnan PR, Liin WI, Genco RJ (1994). Differential regulation of periodontal ligament cells activities by platelet derived growth factor, insulin-like growth factor-I and epidermal growth factor. Washington DC. American Society for Microbiology. 403.
11. Cho M, Matsuda N, Ramakrishnan P, Lin W, Genco R (1994). Differential regulation of periodontal ligament cell activity by platelet-derived growth factor, insulin-like growth factor-1 and epidermal growth factor. In: Genco R, Hamada S, Lebner T. Molecular pathogenesis of periodontal disease. Washington DC. American Society for Microbiology. 13-23.
12. Clínica Pardiñas (2002). Factores de crecimiento óseo: su importancia para poder rehabilitar con éxito maxilares atróficos. Disponible en: http://www.clinicapardinas.com/esp/es_regenetacion.htm. (Fc: 13/03/2006)
13. Cortellini P, Tonetti M (2000). Focus on intrabony defects: Guided tissue regeneration. Periodontol 2000. 22:104-132.
14. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M (1998). Periodontal regeneration of human intrabony defects with bioresorbable membranes. A controlled clinical trial. J Periodontol. 25: 981-87.

15. Cortellini P, Carnevale GF, Sanz M (1998). Treatment of deep and shallow intrabony defects. A multicenter randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 25: 981-87.
16. Echeverría A, Ferrús J, Morante S, Rodrigo D, Vignoletti F, Sanz M (2006). Endogain: fundamentos y aplicaciones. Ciencia. N° 168. Disponible en: <http://www.gacetadental.com/articulos.asp?aseccion=ciencia&avol=200603&aid=4>. Fecha de consulta: 30/4/2006.
17. Froum SJ, Weinberg MA, Rosenberg E, Tarnow D (2001). A comparative estudy utilizing open flap debidement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects: a 12-months re-entry study. *J Periodontol.* 72:25-34.
18. Gestrelus S, Andersson C, Lidström D (1997). In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivate. *J Clin Periodontol.* 24:685-692.
19. Gutiérrez MA, Mellonig J, Cochran DL (2001). Evaluation of enamel matrix derivate as an adjunct to non-surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 30:739-745.
20. Hancock EB, Wirthin MR (1989). Regeberatuib and repair after biologic treatment of root surfaces in monkeys. II. Proximal surfaces posterior teeth. *J Periodontal Research.* 21: 496-503.
21. Heard RH, Mellonig JT, Brunsvold MA (2000). Clinical evaluation of wound healing following multiple exposures to enamel matrix protein derivative in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodontol.* 71: 1715-21.
22. Heden G (2000). A case report study of 72 consecutive Emdogain-treated intrabony periodontal defects: Clinical and radiographic findings after 1 year. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 20: 127-39.
23. Herr Y, Matsnura M9, Lin W (1995). The origin of fibroblast and their role in the early stages of horizontal furcation effect healing in the beagle dog. *J Periodontol.* 75:80-90.
24. Hammarström L (1997). Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol.* 24: 658-68.
25. Hammarström L (1997 a). Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol.* 24:658-668.
26. Herrera F, Sapia M, Scadding G (2003). Regeneración ósea. Plasma rico en plaquetas. Disponible en: http://www.esiargentina.com.ar/trab_plasma.htm. (Fc: 12/03/2006)
27. Howell TH, Martuscelli G, Oringer J (1996). Polypeptide growth factirs for periodontal regeneration. *Curr Opin Periodontol.* 3:149-156.
28. Kriritsy CP (1993). Role of growth factors in cutaneous wound healing: a review. *Oral Biol Med.* 4:729-760.
29. Lekovic V, Ouhayoun JP, Kenney EB, Carranza FA Jr. (1989). Evaluation of guided tisue regeneration in class II furcation defects. A clinical study. *J Periodontol.* 60:694.
30. Lynch SE (1994). The role of growth factors in periodontal repair and regeneration. In Polson Am, ed. *Periodontal repair and regeneration. Current Status and Directions.* Chicago. Quintessence Books.
31. Lynch S, de Castilla G, Williams R (1991). The effects of short-term application a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors in periodontal wound healing. *J Periodontal.* 62: 458-467.
32. Lynch SE, Williams RC, Polson Am (1989). A combination of plateled-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol.* 16: 545-548.
33. Martínez M, Cano J, Gonzalo J, Campo J, Espaza G, Seoane J (2002). ¿Existen riesgos al utilizar los concentrados de plasma rico en plaquetas (PRP) de uso ambulatorio? *Medicina Oral.* 7:375-90.

34. Matsuda N, Kumar N, Ramakrishnan P, Lin W, Genco R (1993). Evidence for up-regulation of epidermal growth factor receptors en rat periodontal ligament fibroblastic cells associated with stabilization of phenotype in Vitro. *Arch Oral Biol.* 38:559-569.
35. Matsuda N, Lin W, Kumar N, Cho M, Gen co R (1992). Mitogenic chemotactic and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J Periodontol.* 63:515-525.
36. Marx RE (1998). Platelet rich plasma: Growthth factor enhacement for bone grafts. *Oral surg. Oral med. Oral pathol. Oral radio endod.* 85: 638-646.
37. Marx RE, Carison ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff RN (1998). Plasma rico en plaquetas. Mejoramiento del factor de crecimiento para los injertos óseos. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod.* 85:838-646.
38. McCauley L K, Somerman MJ (1998). Modificadores biológicos en la regeneración periodontal. En: *Clínicas Odontológicas de Norteamérica*. Madrid. Editorial McGraw- Hill Interamericana. Págs. 377-404.
39. 1. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H (1982). New attacment following surgical treatment of human periodontal disease, *J Clin Periodontol.* 9:290-29.
40. Obarrio JJ, Araúz JI, Chamberlain TM Croston A (2000). Uso de factores de crecimiento antólogos en cirugía periodontal: biotecnología de gel de plaquetas. Informe de casos. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 487.497.
41. Parashis A, Tsiklakis K (2000). Clinical and radiographic findings following application of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol.* 27: 705-13.
42. Peñarrocha M (2001). Factores de crecimiento y proteínas que influyen en el crecimiento óseo: Aplicaciones en implantología oral. *Periodoncia.* 11(3): 200-210.
43. Peteinaki E, Nikolopoulos S, Castanas E (1998). Low estimulation of peripheral lymphocytes following in vitro application of Emdogain. *J Clin Periodontol.* 25:715-720.
44. Pontoriero R, Silvestri A, Lindhe (1999). The use of barrier membrane and enamel matriz proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled ilical study. *J Clin Periodontol.* 26:833-840.
45. Pousa X, Rodríguez C, Pastor F, Rodrigo D (2005). Emdogain: Últimos avances en regeneración periodontal. *Avances en Periodoncia.* 17 (1). Disponible en: http://wwwscielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852005000100004&lng=en&nrm=iso&tlang=es. Fecha de consulta: 20/02/2006
46. Ricci J, Alexander H, Parsons JR, Salsbury R, Bajpai PK (1986). Partially resorbable hydro-xiapatite-based cement for repair of bone defects. *New York:Biomed Eng* :469-74.
47. Rutheford RE, Ryan ME, Kennedy JE (1993). Platelet derives growth and dexamethasone combined with a collagen matrix induces regeneration of the periodontium in monkeys. *J Clin Periodontol.* 20:537.
48. Sculean A, Chiantella GC, Windisch P (2000). Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with enamel matrix protein derivative (Emdogain). *Int J Periodontics Restorative Dent.* 20: 374-81.
49. Sculean A, Donos N, Brecx M, Karring T, Reich E (2000). Healing of fenestration-type defects following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins. An experimental study in monkeys. *Clin Oral Investig.* 4:50-56.
50. Sculean A, Donos N, Miliauskaitė (2001) Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or bioabsorbable membranes. A 4-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol.* 72: 1695-01.

51. Sculean A, Auschill TM, Donos N, Brecx M, Reich E (2001). Effect of enamel matrix derivative (Emdogain) on ex vivo dental plaque vitality. *J Clin Periodontol.* 28:397-403.
52. Sculean A, Donos N, Windisch P (1999). Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodontal Res.* 34: 310-22.
53. Sigurdsson TJ, Nygaard I, Talakis DN, Fu E (1996). Periodontal repair in dogs. Evaluation of rhBMP-2 carriers. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 16:524-537.
54. Silvestri M, Ricci G, Rasperini G, Sartori S, Cattanaeo V (2000). Comparison of treatments of intrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman modified flap. A pilot study. *J Clin Periodontol.* 27: 466-72.
55. Sociedad Española de Periodoncia (1991). Noticias SEPA. N° 8. Disponible en: <http://www.sepa.es/main.html?id=231>. Fecha de consulta: 22/01/2006.
56. Terranova VP, Odziemicz C, Tweden KS, Spadone DP (1989). Repopulation of dentin surfaces by periodontal ligament cells and endothelial cells. Effects of basic fibroblast growth factor. *J Periodontol.* 60:293.
57. Tonetti M, Cortellini P, Suvan (1998). Generalizability of the added benefits of guided tissue regeneration in the treatment of deep intrabony defects. Evaluation in a multi-center randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 69: 1183-92.
58. Trombelli L. (2002). A systematic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects. *J Clinical Periodontology.* 29 (3) 50-55.
59. Vilchis OS (2001). Injerto de plasma rico en plaquetas como tratamiento quirúrgico en pacientes edéntulos con reborde alveolar comprometido. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Disponible en: www.iztacala.unam.mx/colloquio/salud_oral/170/.html. FC: 29/04/2006).
60. Vives T, Calvo J, Santos A (2005). Derivado de proteínas del esmalte para el tratamiento de defectos infraóseos. *Oper Dent Endod.* 5:34. Disponible en:http://www.infomed.es/rode/index.php?option=com_content&task=view&id=95&Itemid=1. Fecha de consulta: 20/01/2006.
61. Wang HL, Pappert TD, Castelli WA (1994). The effect of platelet derived growth factor on the cellular response of the periodontium: An autoradiographic study on dogs. *J Periodontol.* 65: 429-436.
62. Zucchelli G, Bernardi F, Montebugnoli L, De Sanctis M (2002). Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of intrabony defects: a comparative controlled clinical.