

Evaluación de la efectividad de los factores de crecimiento derivados del plasma (PRFC) combinado con fosfato tricálcico. (FT- β) en defectos óseos periodontales

Dra. América Lince de León*

Dr. Fermín Guerrero del Ángel**

Dr. Héctor Téllez Jiménez***

Dra. Lisbeth Maritza de la Portilla Ramírez****

Dr. José Martín Torres Benítez*****

*Residente del posgrado de Periodoncia, U.A.I.

**Cirujano Maxilofacial. Coordinador del posgrado de Periodoncia, U.A.I.

Autor responsable

***Catedrático adscrito al posgrado de Periodoncia, U.A.I.

****Catedrática adscrita al posgrado de Periodoncia, U.A.I.

*****Médico Epidemiólogo, adscrito al posgrado de Periodoncia, U.A.I.

artículo original

Descriptor: plasma, fosfato tricálcico, defectos óseos periodontales

resumen

Objetivo:

Evaluar la efectividad clínica de Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRFC) combinado con Fosfato Tricálcico (FT- β) en el tratamiento de defectos óseos periodontales.

Metodología:

Población de estudio: 15 pacientes, con 37 defectos periodontales, 19 experimentales (FT- β + PRGF) y 18 controles (FT- β). Criterios de inclusión: profundidad al sondeo inicial de 5mm o más y evidencia radiográfica del defecto. Acto quirúrgico: en el grupo control se realiza cirugía con elevación de colgajo de espesor total, eliminación de tejido de granulación, activación del PRFC combinado con gránulos de FT- β . En el grupo control, se realizaba el mismo procedimiento aplicando el FT- β en el defecto óseo. Se dieron cita de control a las 2, 4, 8 y 12 midiéndose la recesión gingival y movilidad dental. A las 12 semanas, se midió la profundidad al sondeo, la movilidad, la recesión gingival y el nivel de inserción clínica relativa para posteriormente realizar reaperturas verificando la nueva profundidad del defecto vertical.

Resultados:

La población de estudio comprendió un rango de edades de 31 a 54 años, con un promedio 44 años, 6 hombres y 9 mujeres. El sangrado al sondaje se redujo en el grupo control en 58% y en el experimental en 38%. La movilidad dental disminuyó en el grupo experimental. En relación a la profundidad al sondaje se observó una reducción, y el índice de placa mostró buen control al inicio y a las 12 semanas, en ambos grupos respectivamente. La recesión gingival aumentó en los dos grupos de estudio. La pérdida de inserción mostró una ganancia en el grupo experimental. La profundidad del defecto reportó una disminución en el grupo experimental de 2.2mm en relación con el 1.8mm del grupo control. Radiográficamente se observaron cambios en un 84% en el grupo experimental en comparación con el grupo control que fue del 16%.

Discusión:

La aplicación de PRFC en la terapia quirúrgica periodontal ha sido reportada en muy pocos estudios. La mayoría de ellos evaluó la efectividad de la combinación de tres terapias incluyendo regeneración tisular guiada (RTG), PRFC e injerto óseo, en donde la RTG no añadió ningún beneficio clínico, lo cual significa que la adición de PRFC al injerto óseo podría promover los mismos beneficios clínicos que una combinación triple. Por lo cual, el objetivo de nuestro estudio es evaluar la efectividad clínica del PRFC combinado con FT- β en el tratamiento de defectos óseos periodontales. Nuestro estudio al igual que el de Nevins, encontró un incremento de la recesión gingival a los tres meses después de la combinación de PRFC y FT- β comparado con el relleno del defecto con solo FT- β .

- Lince, L.A., Guerrero, A.F., Téllez, J.H., De la Portilla, R.L.M., Torres, B.J.M. Evaluación de la efectividad de los factores de crecimiento derivados del plasma (PRFC) combinado con fosfato tricálcico. (FT- β) en defectos óseos periodontales. Oral Año 10. Núm. 30. 2009. 498-503

Keyword: plasma, tricalcic phosphate, periodontal osseous defects

abstract

Objective:

To evaluate the clinical effectiveness on Periodontal Bone Defects Treatment of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) combine with Tricalcium Phosphate (β -TCP).

Methods:

Fifteen patients with 37 periodontal effects, divided in two groups: 19 experimental (β -TCP-PRGF) and 18 controls (β -TCP). Patients with an initial pocket depth of 5mm and radiographic evidence of the effect were included. Patients were appointed for 2, 4, 8 and 12 weeks period appointments where gingival resorption and dental movement measurements were made. After 12 weeks the pocket depth, mobility, gingival resorption and relative clinical insertion level were take so that later reopening could be done for verifying the new depth of the vertical defect.

Results:

Probing bleeding reduced 58% on control group and 38% on experimental. Dental mobility, probing depth and plaque index reduced on both groups. Gingival resorption increased in all groups as the insertion lost was on the experimental group only. A reported decrease of defect depth on experimental group of 2.2mm compared with the 1.8mm of the control group. Changes radiographically observed of an 84% of the experimental group in contrast of the 16% of the control group.

Discussion:

PRGF application as an alternative of the periodontal surgery therapy has been reported just on a few papers. Most of which evaluate the combination of three different therapies including RTG, PRGF and bone insertion (Lekovic, Camargo), where the RTG had no clinical benefits, which means that the PRGF addition to the bone insertion may promote the clinical effects of the triple combination. Thus, the objective of this study was to evaluate the clinical effectiveness of PRGF combined with β -TCP on periodontal bone defects treatment. This study as the Nevins one, found an increase on gingival resorption after three months of combined treatment PRGF and β -TCP compared with the β -TCP treatment.

Introducción

Los defectos infraóseos asociados a bolsas periodontales profundas forman nichos para patógenos periodontales, los cuales son un factor de riesgo específico y pueden ser indicadores de una futura progresión de la enfermedad.^{1,2,3}

La regeneración de los defectos óseos causados por la enfermedad periodontal continúa siendo un reto en la terapia.

Los tratamientos alternativos actuales incluyen injertos de hueso autógeno, aloinjertos, materiales aloplásticos, regeneración tisular guiada (RTG), y combinaciones de estos.^{4,5,6}

Los defectos intraóseos profundos representan un gran reto para los clínicos.

Los sitios con estos tipo de lesiones han mostrado ser un riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes que no han recibido terapia periodontal. Además las lesiones óseas pueden no ser accesible al debridamiento periodontal.^{7,8,9}

El propósito en la regeneración periodontal es estimular las células progenitoras para reocupar los defectos óseos.

Como una alternativa para la regeneración están los factores de crecimiento, que son moduladores vitales durante este proceso y pueden inducir la migración, inserción, proliferación y diferenciación de células progenitoras periodontales.^{10,11,12}

La aplicación del plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) está relacionado con la osteoinducción; es decir la regeneración ósea es estimulada por las proteínas inductivas contenidas en él, que facilitan la formación y desarrollo de hueso nuevo en menos tiempo. Los puentes de fibrina que se crean con el PRFC tiene un efecto osteoconductor proporcionando una estructura o matriz que funciona como guía para la deposición de hueso nuevo.^{13,14,15}

Cuando se utiliza PRFC, las complicaciones postoperatorias y los signos inflamatorios son menores, se acelera la cicatrización de las heridas y la integración de los tejidos.

La utilización de PRGF no implica ningún riesgo ni complicación para el paciente y los beneficios de su aplicación son considerables.^{16,17,18,19}

El PRFC en gel contiene fibrina y factores de crecimiento, los cuales actúan en la fase inicial como estroma provisional que favorece quimiotaxis, proliferación y diferenciación celular.^{20,21,22}

El PRFC puede ser mezclado con un injerto de hueso, colocado en capa o en forma de goteo, en la superficie del tejido suave o aplicado como una membrana biológica.^{23,24}

La preparación obtenida de PRFC puede ser combinada con un material osteoconductor, como injertos autógenos o aloinjertos, mejorando así la consistencia y manejo.²⁵

Las partículas fosfato tricálico β (FT- β) pueden servir como nicho para la deposición de hueso en un ambiente cerrado y la reabsorción del material es mínima.²⁶ Los injertos cerámicos de fosfato de calcio interactúan químicamente con el tejido óseo.

La reacción osteoclástica causa desmineralización de la cerámica bioactiva, seguida de la liberación de iones de calcio y fosfato, los cuales pueden ser utilizados por los osteoblastos para la regeneración de nuevo hueso.²⁷

El FT β ha mostrado ser reabsorbido in vivo, con la formación de nuevo hueso que reemplaza el FT- β implantado.

Presentando una ventaja significativa del FT- β comparado con otros materiales biomédicos que no son resorbidos ni reemplazados por hueso natural.

Los materiales sintéticos tales como FT- β y fosfato de calcio dihidratado han causado gran interés debido a que son de bajo costo, no representan problemas inmunológicos o infecciosos y tienen un rango de reabsorción in vivo más alto que los materiales de HA, permitiendo la formación del hueso simultánea con la resorción del material.²⁸

Los materiales basados en fosfato de calcio como hidroxiapatita y fosfato tricálico han mostrado biocompatibilidad y osteoconductividad que potencialmente podrían ser combinados con factores de crecimiento para fortalecer la reparación de hueso.²⁹

Cuando se utilizan juntos materiales aloplásticos sustitutos de hueso, los cuales contienen calcio, tales como FT- β , la aplicación de Concentrado Plaquetario (CP) puede ser utilizado sin añadir ningún otro ingrediente.

Una preparación en gel es obtenida después de 10-12 minutos de añadir el CP al material sustituto de hueso.³⁰

En la combinación de PRFC con hueso autógeno o xe-noinjerto, el tiempo de curación clínica fue reducido a tres meses en lugar del requerido que era de 6 a 9 meses cuando no es utilizado.³⁰

Una combinación de material aloplástico y hemo-derivado, utilizado para la elevación del seno maxilar es el FT- β con PRFC, demostrando que la regeneración es menos extensa pero que existe menor reabsorción.

El uso de PRFC mezclado con un sustituto de hueso sintético (FT- β) es efectivo y seguro en el tratamiento de defectos periodontales, estimula un incremento significativo en la ganancia de inserción clínica, reduce la recesión gingival a los tres meses postcirugía, hay mejoramiento del relleno óseo y además los hallazgos sostienen la hipótesis que la adición de PRFC mejora la efectividad del sustituto de hueso.^{31,32}

Es por lo anterior que en nuestro estudio se demuestra que la formación de defectos óseos y la consecuente pérdida de inserción es una secuela clínica asociada de la enfermedad periodontal y que el PRFC ha sido ampliamente utilizado para la regeneración

ósea asociado con el FT-β, que es un injerto sintético con gran biocompatibilidad incluyendo incorporación dentro del hueso del huésped y la combinación de ambos, podría mejorar el resultado de la terapia periodontal.

Materiales y métodos

El presente estudio de tipo experimental, analítico, longitudinal, prospectivo y abierto, se llevó a cabo en el posgrado de Periodoncia de la facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Tamaulipas y en Laboratorios Lister con sede en el Hospital Beneficencia Española de Tampico. Se inició con un total de 17 pacientes, de los cuales se eliminaron dos durante el estudio. Quedando un total de 15 pacientes, seis hombres y nueve mujeres entre 31 y 54 años de edad, clasificándose 37 defectos intraóseos periodontales, pacientes sanos y sistémicamente comprometidos controlados, con diagnóstico de periodontitis moderada a severa, profundidad al sondeo de 6mm o más antes del tratamiento (inicial), confirmando transoperatoriamente un defecto de dos paredes. Con suficiente tejido queratinizado que permitiera cubrir el defecto, que presentaran un índice de placa (IP) menor de 25%. y al control radiográfico, el defecto debía de medir al menos 3mm coronal al ápice del órgano dentario considerándose 19 experimentales (FT-β + PRFC) y 18 controles (FT-β).

Dentro de los objetivos del estudio, se consideró lo siguiente como objetivo general: evaluar la efectividad clínica de PRFC combinado con FT-β en el tratamiento de defectos óseos periodontales. Como objetivos específicos se evaluó lo siguiente: el índice de placa (IP), Profundidad al Sondeo (PS), la presencia/ausencia de sangrado inicial y 12 semanas, recesión gingival, movilidad dental, inicial, y a las 2, 4, 8 y 12 semanas después de la cirugía.

Examinar la ganancia de inserción clínica relativa (ICR) entre órganos dentarios del grupo control y grupo experimental a 12 semanas. Comparar la profundidad del defecto óseo vertical quirúrgica inicial y a las 12 semanas por medio de reapertura quirúrgica y evaluar los cambios Rx del defecto óseo inicial y a las 12 semanas.

En las Instalaciones de laboratorios Lister del Hospital de la Beneficencia Española tomaron las muestras de sangre a los pacientes seleccionados para el estudio, para posteriormente ser colocada en dos tubos de 5ml con citrato de sodio al 3.8% como anticoagulante. Los tubos se sometieron a una centrifugación lenta de 1800 rpm por 7 minutos para separar la serie roja de la serie blanca.

La serie blanca se separaba en fracción en donde la fracción 3 (PRFC) es en donde se encuentran en abundancia los factores de crecimiento (FC).

Se midieron y obtuvieron mediante pipetas las fracciones 2 y 3 y se colocaron en recipientes transporta-

dores para posteriormente proceder al procedimiento quirúrgico en las instalaciones del posgrado de periodoncia.

Previa asepsia y antisepsia, colocación de campos estériles y la infiltración de xilocaína con epinefrina al 2% en el área seleccionada, se realizaron incisiones sulculares por vestibular y palatino del área a tratar elevándose un colgajo de espesor total realizando el raspado y alisado radicular eliminando todos los irritantes locales.

Por medio de una sonda y tomando como punto de referencia la unión cemento esmalte (UCE) o el margen de terminación de la restauración midiéndose la profundidad del defecto vertical de manera transoperatoria.

Se procedió a activar las fracciones 1 y 2 colocando 50 µl por cada cm³ de PRFC y se esperaba 20 minutos para obtener fibrina autóloga, la cual era colocada en forma de barrera.

A los 10 minutos se activó la fracción 3 que es la de mayor concentración de factores de crecimiento junto con los gránulos de FT β obteniéndose un gel de FC junto con los gránulos de fosfato el cual era de muy fácil manipulación.

Se colocó la fracción 3 junto con el injerto y por encima de esta, la fibrina autóloga, se afrontó el colgajo y se suturó.

Se citaron los pacientes a los siete días para retiro de suturas y se mantuvieron en observación a las 2, 4, 6 y 12 semanas postoperatorias. En ésta última medición se realizó una reapertura quirúrgica para observar las características del tejido neoformado para medir la nueva profundidad del defecto vertical y compararla, así mismo la toma de biopsia de dicho tejido para envío a estudio histopatológico. A las 12 semanas se realizó el control radiográfico. Así mismo en el grupo control.

Resultados

Índice de placa:

Los grupos experimental y control mantuvieron porcentajes de índice de placa aceptables dentro de los criterios de inclusión. Las mediciones fueron después de implementar el programa de higiene oral, y a 12 semanas posterior a la cirugía. (Gráfica No. 1)

Profundidad al sondeo:

La profundidad al sondeo inicial se tomó al momento de realizar la historia clínica y 12 semanas después de la cirugía con la misma sonda y por el mismo examinador. Reportándose una reducción marcada en ambos grupos.

Sangrado al sondeo: (Gráfica No. 2)

El sangrado al sondeo se midió al inicio y 12 semanas después de la cirugía, en donde del 100% de los sitios con sangrado al inicio del tratamiento en el grupo control persistió en el 58% después de la cirugía, mientras que en el grupo experimental solo el 38% presentó

sangrado.

Recesión gingival: (Gráfica No. 3)

La recesión gingival se midió antes de implementar la primera fase de la terapia periodontal y posteriormente a las 2, 4, 8 y 12 semanas después de la cirugía en donde se encontró un incremento gradual en ambos grupos. A partir de la octava semana permaneció sin cambios. Teniendo un aumento de la RG total de .8mm en el grupo control y de .9mm en el grupo experimental. (Gráfica No. 4)

Nivel de inserción clínico:

El nivel de inserción clínico se midió al inicio del tratamiento y 12 semanas después de la cirugía, en donde se pudo observar que hubo una ganancia de inserción clínica en el grupo control de 1.7mm mientras que en el grupo experimental fue de 1.8 mm siendo los resultados no estadísticamente significativos ($p<0.005$). (Gráfica No. 5)

Movilidad dental:

Se muestra la movilidad del OD tratado la cual se midió antes del tratamiento y a las 2, 4, 8 y 12 semanas después de la cirugía. En el grupo experimental ninguno de los OD presentó movilidad grado III. (Gráfica No. 6)

Profundidad del defecto óseo:

La profundidad del defecto en ambos grupos se midió intraoperatoriamente teniendo en promedio las mismas mediciones iniciales mientras que a las 12 semanas hubo una disminución de 1.8mm en el grupo control y en el grupo experimental de 2.2mm. (Tabla No. 1)

Cambio óseo radiográfico:

El cambio radiográfico se tomó comparando la radiografía inicial con una a las 12 semanas después de la cirugía. Solo se observó si había algún cambio radiográfico del defecto o no. En el 84% de los defectos experimentales se observó un cambio radiográfico mientras que este cambio solo se observó en el 50% de los defectos controles. (Gráfica No. 7)

Histológicamente en el grupo experimental se reportó tejido óseo neoformado, con osteocitos atrapados en lagunas y tejido calcificado con osteoblastos en el tejido conectivo subepitelial y en el grupo control, tejido óseo neoformado, fibrosis, hemorragia e inflamación crónica focal, lo que resulta de una mejor respuesta reparativa utilizando FT-β + PRFC. (Figura No. 1 y 2)

Discusión

Para poder observar el efecto del PRFC en el tratamiento de los defectos óseos periodontales, en este estudio se realizó grupo control al que se le colocó FT-β y en el grupo experimental la combinación de PRFC y FT-β en defectos óseos periodontales verticales.

En estudios previos utilizaron un material aloplástico biodegradable el FT-β, como material de relleno y de transporte para el PRFC. La combinación de éste último con injerto autólogo ha sido estudiada anterior-

mente por Marx (1998), Anitua (1999) y Rosen (2000), con el fin de colocar células vitales en el área del defecto. En este estudio los defectos eran de dos paredes y contenían suficientes células que podrían ser influencias por los FC. Se utilizó este debido a que es un material seguro utilizado ampliamente y para evitar una herida para la recolección de hueso y realizar un procedimiento menos invasivo para el paciente. El uso del FT-β por sí solo no ha mostrado promover la regeneración periodontal o que sea el material ideal para el transporte de los FC al área quirúrgica, hasta ahora ningún material ha demostrado serlo.

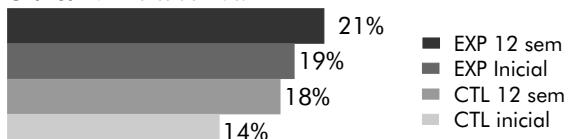
En nuestro estudio el sangrado al sondeo 12 semanas después de la cirugía, se observó marcadamente reducido en el grupo experimental, en donde del 100% de los sitios con sangrado al inicio del tratamiento en el grupo control persistió en el 58% después de la cirugía, mientras que en el grupo experimental solo el 38% presentó sangrado. Lo cual puede ser explicado, debido a la influencia que los FC ejercen sobre el proceso de epitelización. Al igual que en el estudio de Christgau (2006), este estudio mostró una marcada reducción en la profundidad al sondeo y en el nivel de inserción clínico relativo después de 12 semanas comparadas con las mediciones iniciales.

En el grupo control y experimental la profundidad al sondeo se redujo 2.8mm, mientras que hubo una ganancia de inserción clínica relativa de 1.7mm en el grupo control y de 1.8 mm en el grupo experimental. Hubo un incremento en la recesión gingival de 0.8 mm en el grupo control y de .9mm en el grupo experimental. Debido a que en ambos grupos se utilizó FT-β, la radiopacidad fue igual en ambos. Radiográficamente el 84% de los defectos del grupo experimental mostraron cambio. Mientras que en el grupo control solo se observó en el 50% de los defectos. A las 12 semanas, se observó una nueva profundidad del defecto. En ambos grupos se midió intraoperatoriamente teniendo en promedio las mismas mediciones iniciales mientras que a las 12 semanas hubo una disminución de 1.8mm en el grupo control y en el grupo experimental de 2.2mm.

Conclusiones

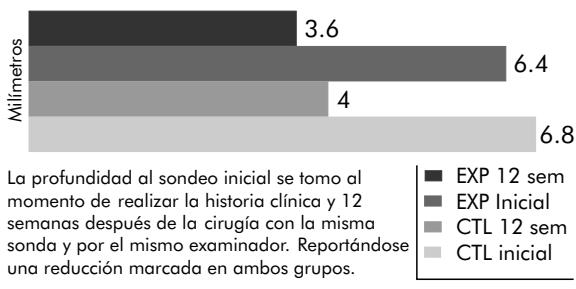
- 1.-Los Índices de Placa y Profundidad al Sondeo reportaron una disminución por igual en ambos grupos.
- 2.-Reducción significativa del Índice de Sangrado al Sondeo para el grupo experimental en comparación con el grupo control.
- 3.-El nivel de Inserción Clínica Relativa fue similar en ambos grupos.
- 4.-La profundidad del defecto óseo vertical disminuyó significativamente a favor del grupo experimental.
- 5.-La combinación de PRGF y FT-β presentó una mejor evidencia clínica y Rx en el tratamiento de los defectos óseos en comparación con el grupo control.
- 6.-El FT-β reveló ser un biomaterial confiable para el tratamiento de los defectos óseos periodontales.

Gráfica 1. Índice de Placa



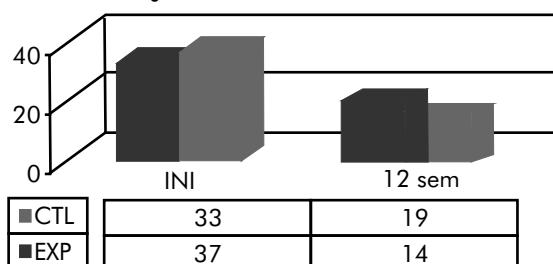
Los grupos experimental y control mantuvieron porcentajes de índice de placa aceptables dentro de los criterios de inclusión. Las mediciones fueron después de implementar el programa de higiene oral, y a 12 semanas posterior a la cirugía.

Gráfica 2. Profundidad al Sondeo



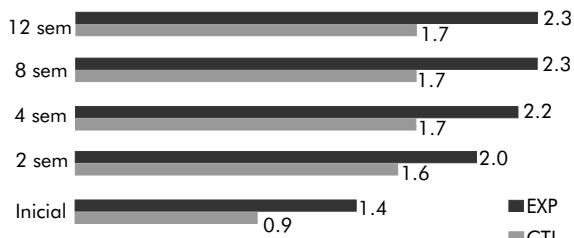
- EXP 12 sem
- EXP Inicial
- CTL 12 sem
- CTL Inicial

Gráfica 3. Sangrado de Sondeo



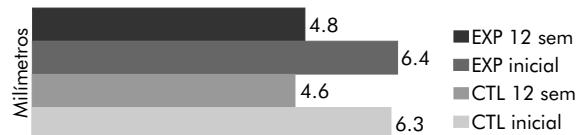
El sangrado al sondeo se midió al inicio y 12 semanas después de la cirugía, en donde del 100% de los sitios con sangrado al inicio del tratamiento en el grupo control persistió en el 58% después de la cirugía, mientras que en el grupo experimental solo el 38% presentó sangrado.

Gráfica 4. Recesión Gingival



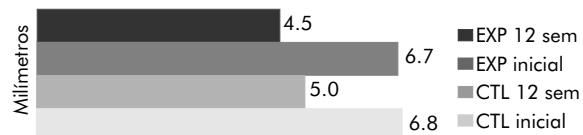
La recesión gingival se midió antes de implementar la primera fase de la terapia periodontal y posteriormente a las 2, 4, 8 y 12 semanas después de la cirugía en donde se encontró un incremento gradual en ambos grupos. A partir de la octava semana permaneció sin cambios. Teniendo un aumento de la regeneración total de 0.8mm en el grupo control y de .9mm en el grupo experimental.

Gráfica 5. Nivel de inserción clínica relativa



El nivel de Inserción Clínico se midió al inicio del tratamiento y 12 semanas después de la cirugía, en donde se pudo observar que hubo una ganancia de inserción clínica en el grupo control de 1.7mm mientras que en el grupo experimental fue de 1.8 mm siendo los resultados no estadísticamente significativos ($p < 0.005$).

Gráfica 6. Profundidad del defecto



La profundidad del defecto en ambos grupos se midió intraoperatoriamente teniendo en promedio las mismas mediciones iniciales mientras que a las 12 semanas hubo una disminución de 1.8mm en el grupo control y en el grupo experimental de 2.2mm.

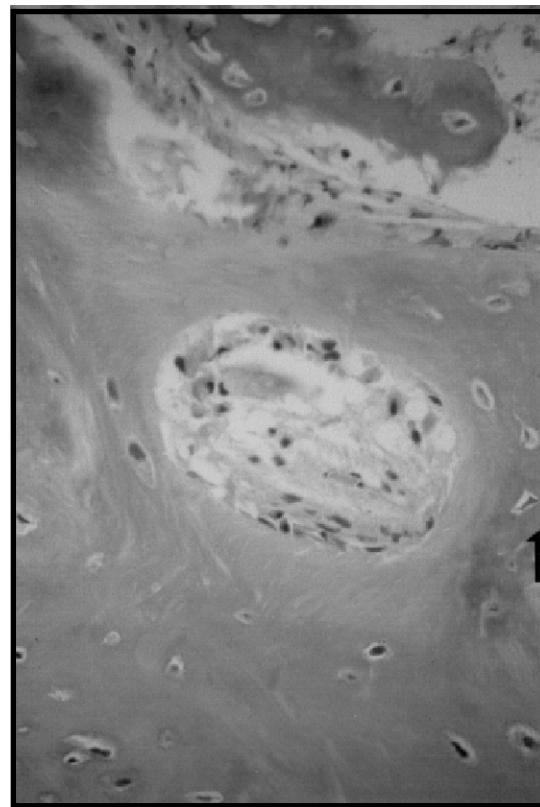
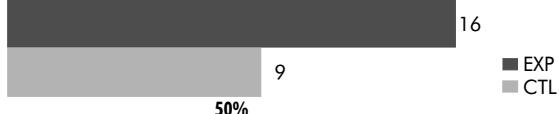


Figura 1.
Diagnóstico histológico del grupo de control reportando tejido óseo neoformado. Fibrosis, hemorragia e inflamación crónica focal.
(4x)

Gráfica 7. Cambio óseo Rx



El cambio Rx se tomó comparando la radiografía inicial con una a las 12 semanas después de la cirugía. Solo se observó si había algún cambio radiográfico del defecto o no. En el 84% de los defectos experimentales se observó un cambio radiográfico mientras que este cambio solo se observó en el 50% de los defectos controles.

Tabla 1. Movilidad dental

	CTL	Inicial	2 sem	4 sem	8 sem	12 sem
Ausencia		8	9	9	10	10
Grado I		3	2	5	4	4
Grado II		7	3	0	4	4
Grado III		0	4	4	0	0

	EXP	Inicial	2 sem	4 sem	8 sem	12 sem
Ausencia		9	9	10	10	10
Grado I		2	1	6	9	9
Grado II		8	9	3	0	0
Grado III		0	0	0	0	0

La movilidad del OD tratado la cual se midió antes del tratamiento y a las 2, 4, 8 y 12 semanas después de la cirugía. En el grupo experimental ninguno de los OD presentó movilidad grado III.

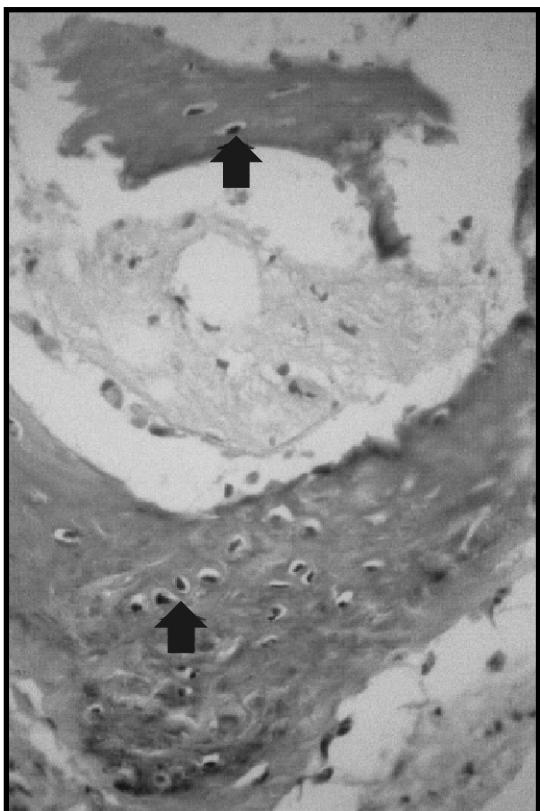


Figura 2.

Diagnóstico histológico del grupo experimental reportando tejido óseo neoformado calcificado con osteoblastos en el tejido conectivo subepitelial. (4x)

Bibliografía

- Hosseini, M. Rate of Cultivable Subgingival Periodontopathogenic Bacteria in Chronic Periodontitis. *Journal of Oral Science*, Vol. 46, No. 3, 157-161, 2004.
- Flemming, T. Periodontitis AAP, Vol 4, Num 1, *Annals of Periodontology* 1999.
- Neuman, M. *Periodontología Clínica*. 9na. Edición, pag 383-384.
- Christgau, M. Influence of autologous platelet concentrate on healing in intrabony defects following guided tissue regeneration therapy: A randomized prospective clinical split-mouth study. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 908-921.
- Zamet, J.S. Particulate bioglass as a grafting material in the treatment of periodontal intrabony defects. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 410-418.
- Trobelli, L. A systemic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 117-135.
- Xiang-Ying, O. Effect of platelet-rich plasma in the treatment of periodontal intrabony defects in humans. *Chinese Medi Jour* 2006; 119 (18): 1511-1521.
- Marx, R., Garg, A. *Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma* Quintessence publishing, 2005 pag 202-3.
- Anitúa, E., Orive, G. Uso del PRGF para acelerar la regeneración ósea y de tejidos blandos en alveolos post-extracción. *Dental Dialogue*: pages 12-3.
- Anitúa, E. Un nuevo enfoque en la Regeneración ósea, plasma rico en factores de crecimiento (P.R.G.F.). *Publicaciones puesta al día*, 2000.
- López, O.F. Plasma rico en plaquetas. Análisis comparativo de cuatro presentaciones comerciales. *Patología del aparato locomotor*, 2003; 1 (1): 59-66.
- Anitúa, E., Andia, I. *BTI Implant System: El primer sistema de implantes con superficie bioactiva*. Maxilares. Dic. 2001.
- Bartold, M., McCulloch, C. *Tissue engineering: A new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology*. *Periodontology* 2000, Vol. 24, 2000 253-269.
- Sánchez, M., Azofra, J. *Aplicación de plasma autólogo rico en factores de crecimiento en cirugía artroscópica*. *Cuadernos de Artroscopia Abril* 2003, Vol 10, (12-20).
- Anitúa, E., Andia, I. Valoración de la regeneración ósea en un modelo animal: utilización de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF)". *Gaceta Dental Dic* 2001, 50-54.
- Marx, R. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implant Dentistry* vol. 10 2001, 225-228.
- Fernández, R., López, M. *Plasma rico en factores de crecimiento en cirugía bucal. Presentación de un caso*. *Revista Odontológica Mexicana Sep* 2005, 141-146.
- Baldock, W., Hutchens, L. *An Evaluation of tricalcium phosphate implants in human periodontal osseous defects of two patients*. *Journal of Perio-dontology* 1985, Enero 1-7.
- Grover, L., Gburek, U. *Cement formulations in the calcium phosphate systems*. *J Am Ceram Soc*, 2005 88, 3096-3103.
- Kannan, S., Pina, S. *Formation of strontium-stabilized β-tricalcium phosphate from calcium-deficient Apatite*. *J Am. Ceram. Soc.* 2006, 89 3277-3280.
- Tammi, F., Torres, J. *Bone augmentation in rabbit calvarie: Comparative study between bio-oss And A Novel β-TCP/DCPDGranulate*. *J Clinical Perio-don* 2006;33,922-928.
- Lieberman, J., Daluiski, A. *The role of growth factors in the repair of bone*. *Journal of Bone and Joint Surgery*; Jun 2002, 84, 1032-1044.
- Appel, T., Potzsch, B. *Comparison of three different preparations of platelet concentrates for growth factor enrichment*. *Clin. Oral Impl. Res.*, 13 2002; 522-528.
- Mannai, C.H. *Early implant loading in severely resorbed maxilla using xenograft, autograft and platelet-rich plasma in 97 patients*. *J. Oral Maxillofac Surg* 64, 2006, 1420-1425.
- García, V., Corral, I. *Plasma rico en plaquetas y su utilización en implantología dental*. *Periodontal Implantology*, 2004; 16, 81-92.
- Nevins, M. *Platelet derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial*. *Jour Periodontology Dec* 2005, 2205-2215.
- Rodríguez, A. *Maxillary sinus augmentation with bovine bone and platelet rich plasma with simultaneous insertion of endosseous implants*. *J oral Maxillofac Surg* 61: 157-163, 2003.
- Keanny, B. *Bone grafting technique*. *Osteogenics Biomedical*, March 2005.
- Mao, J.J., Giannobile, M. *Craniofacial tissue engineering by stem cells*. *J dent res* 85 (11):966-979 2006.
- Vazquez, L., Guerrero, F. *Uso del plasma Rico en factores de crecimiento en la regeneración ósea*. *Revista Oral*, Verano 2007, 396-398.
- Goldman, H., Cohen, W. *The infrabony pocket: classification and treatment*. *JOP Oct* 1985.
- Sakamoto, M. *Molecular analysis of human oral microbiota*. *J Periodont Res* 2005; 40: 277285.