

**Universidad Privada de Tacna
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela Profesional de Odontología**



**APLICACIÓN DE PLASMA RICO EN FIBRINA
Y LEUCOCITOS (L-PRF) COMO TERAPIA
CONJUNTA EN REGENERACIÓN OSEA
GUIADA EN PERIODONCIA**

Presentado por: C.D. FERNANDO M. ESPADA SALGADO.

Asesor: DR. ELMER SALINAS PRIETO.

**TESINA PARA OPTAR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PERIODONCIA E IMPLANTES**

Tacna- Perú

2016

DEDICATORIA

**A DIOS POR SIEMPRE ESTAR EN CADA PASO QUE DOY EN
MI VIDA, A MIS PADRES QUE SON MI SOPORTE Y A MIS
HERMANOS QUE SIEMPRE ESTÁN PARA APOYARME.**

AGRADECIMIENTOS

**A MI FAMILIA, A DANI POR EL APOYO QUE SIEMPRE ME
DAS Y A MIS AMIGOS QUE FUERON PILARES PARA
TERMINAR ESTA ESPECIALIDAD, EN PARTICULAR A
KARLITA QUE FUE DE GRAN AYUDA.**

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

2.2 PLASMA RICO EN FIBRINA Y LEUCOCITOS (L-PRF)

2.2.1 PREPARACIÓN Y APLICACIÓN

2.2.2 MECANISMO DE ACCIÓN

2.2.3 DIFERENCIA ENTRE PRP Y L-PRF.

2.2.4 VENTAJAS

2.2.5 DESVENTAJAS

2.2.6 INDICACIONES.

2.3 REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA (ROG)

2.3.1 BIOMATERIALES UTILIZADOS EN ROG

2.3.2 ROG CON L-PRF EN PERIODONCIA.

3. CONCLUSIONES

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Resumen

La regeneración ósea guiada en periodoncia es la reactivación del desarrollo a nivel celular para reconstituir el tejido óseo perdido. El procedimiento consiste en utilizar biomateriales como hueso (autólogo, aloinjerto, xenoinjerto y aloplástico) y membrana (reabsorbible y no reabsorbible).

El plasma rico en fibrina (L-PRF) es la segunda generación de concentrado de plaquetas, la cual contiene: células madre, factores de crecimiento, citoquinas y leucocitos obtenidas de la sangre del paciente, siendo este un biomaterial autógeno.

Esta investigación bibliográfica consiste en la revisión de artículos y estudios relacionados a la aplicación del plasma rico en fibrina (L-PRF) como terapia adjunta en la regeneración ósea guiada en periodoncia, mostrando antecedentes, tipos de biomateriales, mecanismo de acción, indicaciones, ventajas e inconvenientes del procedimiento.

Palabras clave: Plasma rico en fibrina y leucocitos, Regeneración Ósea Guiada, Autólogo, Biomaterial, Concentrado Plaquetario.

Abstract

Guided bone regeneration in periodontics is the reactivation of development at the cellular level to rebuild lost bone tissue. The procedure using biomaterials as bone (autologous, allograft, xenograft and alloplastic) and membrane (resorbable and non-resorbable).

Fibrin rich plasma (L-PRF) is the second generation of platelet concentrate, which contains: stem cells, growth factors, cytokines and leukocytes obtained from the patient's blood, being this autogenous biomaterial.

This literature review is to review articles and studies related to the application of plasma rich fibrin (L-PRF) as adjunctive therapy in guided bone regeneration in periodontics, showing antecedents, types of biomaterials, mechanism of action, indications, advantages and disadvantages of the procedure.

Key Words: Rich plasma Fibrin and Leukocytes, Guided Bone Regeneration, Autologous, Biomaterial, Platelets Concentrate

1. INTRODUCCIÓN

La regeneración ósea guiada (ROG) ha llevado al profesional en odontología a indagar posibles alternativas de tratamiento para solucionar problemas del tejido óseo siendo actualmente una terapia de gran importancia para la periodoncia. Este procedimiento se basa en el uso de membranas reabsorbibles y no reabsorbibles combinados con biomateriales de relleno tales como autóloga, homóloga, hueso heterólogo o materiales aloplásticos. Ahora, gracias a estudios recientes se utiliza el Plasma Rico en Fibrina y leucocitos, un biomaterial que es completamente autólogo, con mayor y mejores componentes que el que el Plasma rico en Plaquetas utilizado inicialmente.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto el papel clave que juegan las plaquetas en la regeneración tisular, acelerando la cicatrización tanto de tejidos blandos como duros, mediada por la liberación de citocinas y factores de crecimiento durante un tiempo prolongado. La fibrina rica en plaquetas y leucocitos utilizada por primera vez por Choukroun en el 2001. Es un concentrado de plaquetas de segunda generación que se obtiene a partir de la propia sangre del paciente, sin el empleo de aditivos, con el fin de conseguir una malla de fibrina que sirva de andamiaje para las sustancias implicadas en la regeneración. (1)

El presente trabajo será basado en una revisión de artículos recientes sobre las nuevas tendencias en regeneración ósea utilizando como mecanismo de regeneración al plasma rico en fibrina y leucocitos (L- PRF) en periodoncia.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

Dincer Yilmaz y colaboradores investigaron el efecto de fibrina rico en plaquetas (L-PRF) y el fosfato tricálcico beta (β -TCP), solo o en combinación, en la regeneración ósea en defectos tibiales de cerdo. Los métodos que utilizaron fueron cuatro defectos estandarizados, prepararon en ambas tibias de tres cerdos machos adultos. El primer defecto se dejó sin cubrir como control; los otros fueron injertados con cualquiera de L-PRF, β -TCP o PRF mezclado con β -TCP. Todos los animales se sacrificaron en la semana postoperatoria 12, se extrajeron los huesos de tibia, secciones histológicas, fueron preparadas y los sitios experimentales se examinaron microscópicamente y estereológicamente. Los resultados histológicos y el examen estereológica revelaron la formación de hueso nuevo más en los defectos rellenos con L-PRF mixta β -TCP que en los defectos injertados con cualquiera de β -TCP o L-PRF sólo. Concluyeron que la fibrina rica en plaquetas y la combinación de beta fosfato tricálcico induce eficazmente la formación de hueso nuevo (2).

Andrea Kristeller Antezana y colaboradores menciona que la meta del tratamiento consistió en ganar hueso en las zonas posteriores del maxilar superior para lograr en una segunda cirugía la instalación de implantes dentales. La alternativa de usar aloinjerto más plaquetas rica en fibrina (L-PRF) constituyó una alternativa terapéutica teniendo en cuenta el acortamiento del tiempo de cicatrización y regeneración; y las virtudes del uso de L-PRF combinado con esta técnica. El objetivo de este trabajo fue emplear esta técnica como alternativa del tratamiento de zonas maxilares posteriores atróficas. Para realizar dicha técnica se seleccionó un paciente con reborde maxilar atrófico en las zonas de los senos maxilares. De esta manera emplear un aloinjerto, combinado con L-PRF obtenido del mismo paciente. Hoy en día, gracias a la aparición de las técnicas de Regeneración ósea Guiada, y dentro de éstas la utilización de plaquetas rica en fibrina (L-PRF), se van a poder colocar implantes en lugares donde años atrás no se hubiese pensado. A pesar de las controversias del uso de L-PRF, esta técnica sirve como una gran

alternativa para los especialistas debido a la aparición de técnicas simplificadas que permiten una aplicación a nivel ambulatorio (3).

Edwin Meza, Emil Correa y colaboradores tuvieron como objetivo del presente estudio comparar la neoformación ósea en defectos óseos tratados con la fibrina rico en plaquetas (FRP) y membrana de colágeno (CM) a los 3 y 5 semanas. Para este propósito, dos defectos óseos con una anchura de 4 mm y la profundidad de 6 mm se crearon en la diáfisis del fémur distal izquierda de conejos de Nueva Zelanda ($n = 12$). Los sujetos fueron asignados al azar en dos grupos. Uno de los defectos fue cubierto con una membrana de fibrina rico en plaquetas (Centrifugado reabsorbible biopolímero sangre autóloga sin modificación bioquímica) o una membrana de colágeno (estándar de oro – Neo Mem). El segundo defecto se deja sin cubrir (NC). Los conejos se sacrificaron después de 3 y 5 semanas (3 conejos por período). El fémur se eliminó completamente y se procesa histomorfométricamente. El análisis de neoformación ósea se realizó mediante un método diferencial de puntos de conteo. Los datos fueron analizados estadísticamente (ANOVA, Tukey). Los resultados histomorfométricos mostraron que la neoformación de hueso en los defectos tratados con L-PRF a las 3 semanas era equivalente a la CM ($p < 0,05$). Después de 5 semanas, la neoformación ósea obtenida con L-PRF era más alto que el grupo de control y más baja en comparación con la CM ($p < 0,05$). La conclusión de este estudio es que la neoformación de hueso en defectos tratados con L-PRF mostró resultados histomorfométricos más bajos en comparación con el obtenido con la membrana de colágeno y más alto en comparación con los defectos de control (4).

Paredes A. y colaboradores refieren que la regeneración ósea guiada (ROG) es un procedimiento que consiste en el incremento de la cantidad del hueso empleando materiales poliméricos biocompatibles como por ejemplo, el Quitosano y el plasma rico en fibrina (L-PRF); los cuales se han valorado de manera individual con excelentes resultados. En este estudio, se propone analizar radiográficamente la regeneración ósea de ambos polímeros sobre alvéolos dentales post-extracción. Se seleccionaron 5 pacientes con indicación de extracción de cordales inferiores bilaterales y a un alvéolo se aplicó Quitosano y al otro L-PRF; se realizaron radiografías periapicales a los 15, 30, 60 y 120 días. Posteriormente, se analizaron las radiografías para observar el nivel de regeneración ósea y los resultados mostraron que ambos biomateriales regeneraron los tejidos, pero con la siguiente diferencia: la ROG con L-PRF ocurrió en menor tiempo mientras que la ROG con Quitosano tuvo una mejor organización estructural. Se concluye que ambos biomateriales se pueden tomar como opciones de tratamientos en la regeneración ósea guiada de tejidos (5).

Pola, presenta un estudio donde evaluó la influencia de plasma rico en plaquetas (PRP) y rico en plaquetas de fibrina (L-PRF) en la cicatrización ósea en defectos de tamaño crítico creados quirúrgicamente (CSD) en la bóveda craneal de rata. 90 ratas se dividieron aleatoriamente en 3 grupos: C (control), PRP y L-PRF. Un CDS 5 mm de diámetro fue creado en la bóveda craneal de cada animal. En el Grupo C, el defecto se llenó sólo coágulo de sangre. En los grupos de PRP y L-PRF, los defectos se rellenaron con PRP y L-PRF, respectivamente. Los animales se sacrificaron 7, 15 o 30 días después de la operación. Se realizaron análisis histomorfométricos e inmunohistoquímicos. El área de hueso de nueva formación (NFBA) se calculó como porcentaje de la superficie total del defecto original. Antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), se realizaron relacionados con Runt factor de transcripción 2 (Runx2) proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2) y fosfatasa alcalina ósea (BALP) tinción inmunohistoquímica. Las células PCNA positivas y Runx2-positivas se cuantificaron y BMP-2 y la inmunotinción BALP eran semi-cuantificado.

Los datos fueron analizados estadísticamente. A los 7 días, Grupo PRP ($10,74 \pm 4,80$) había un número significativamente mayor NFBA que los grupos C ($0,86 \pm 0,98$) y PRF ($2,95 \pm 2,37$). A los 15 días, los grupos C, PRP y L-PRF presentan cantidad similar de NFBA ($13,07 \pm 4,48$; $14,19 \pm 2,85$; $18,83 \pm 6,71$, respectivamente). A los 30 días, los grupos de PRP ($32,75 \pm 7,39$) y L-PRF ($28,73 \pm 10,67$) presentaron significativamente mayor que NFBA Grupo C ($13,55 \pm 4,62$) y no se observaron diferencias significativas entre los grupos de PRP y L-PRF. A los 7 días, Grupos PRP y L-PRF mostraron un número significativamente mayor de células PCNA positivas que el Grupo C. A los 15 días, Grupo PRF tenía un número significativamente mayor de células PCNA positivas que los grupos C y PRP; Grupo PRP había un número significativamente mayor de estas células que el Grupo C. A los 30 días, Grupo L-PRF presentado un número significativamente mayor de células PCNA positivas que el Grupo C. A los 7 días, Grupo PRP tenía un número significativamente mayor de células positivas Runx2- que los grupos C y L-PRF. A los 15 días, Grupo L-PRF presentó un número significativamente mayor de células Runx2-positiva que Grupo C. A los 15 días, Grupo PRP fue significativamente superior BMP-2 puntuaciones que el grupo C. A los 30 días, los grupos de PRP y L-PRF presentó significativamente mayor BMP-2 puntajes que el Grupo C. a los 30 días, Grupo PRP tenían unas puntuaciones significativamente más altas que BALP Grupo C. en el marco de este estudio, se puede concluir que el PRP promueve la diferenciación más rápido de las células osteoprogenitoras que dio lugar a la formación ósea acelerada en la CDS creada quirúrgicamente en la bóveda craneal de rata cuando se compara con el control y la L-PRF. Tanto PRP y L-PRF dieron lugar a una mayor formación ósea que el control a los 30 días después de la operación (6).

Dar Manzoor y colaboradores, refieren que el objetivo de su estudio fue evaluar la eficacia de L-PRF en la regeneración ósea después de la enucleación de las lesiones quísticas. Los objetivos de este estudio fueron los siguientes: para evaluar la regeneración ósea en la radiografía con el uso de la realimentación de defectos intraóseos después de la enucleación quística. Para evaluar el grado de densidad ósea en defectos intraóseos con el uso de L-PRF después de la operación después de 1, 3, y 6 meses. Evaluaron 20 casos de lesiones quísticas fueron tratados usando L-PRF tras la enucleación quística. Las radiografías de seguimiento (ortopantomografía) se tomaron 1^a, 3^a y 6^a meses después de la operación. La densidad ósea se midió con histograma de escala de grises utilizando el software Adobe Photoshop 7.0. Los resultados se evaluaron mediante exámenes de seguimiento posteriores. Revelaron regeneración ósea radiográfica progresiva, predecible, y significativo. Concluyó que el uso de L-PRF en el manejo de las lesiones quísticas parece ser un nuevo enfoque terapéutico promoviendo la regeneración ósea más rápida dentro de los 6 meses después de la operación; Sin embargo, se necesitan más estudios con muestras de mayor tamaño y con un grupo de control (7).

Baiju y colaboradores refieren que uno de los problemas más importantes y actualmente sin resolver en periodoncia clínica es el tratamiento exitoso y predecible de defectos de furcación y cubriendo de múltiples recesiones adyacentes. Actualmente, ningún material solo regenerador puede ser considerado el patrón oro en el tratamiento de defectos periodontales. Recientemente, se ha dado importancia a la utilización de fibrina rica en plaquetas (L-PRF) para la obtención predecible de la regeneración periodontal. El L-PRF es un conjunto íntimo de citoquinas, cadenas de glicano y glicoproteínas estructurales, que están inmersos dentro de una red de fibrina lentamente polimerizada, que tiene el potencial de acelerar la cicatrización del tejido blando y duro. El objetivo de este artículo es de presentar los resultados clínicos y radiográficos de un Grado II de defecto de bifurcación mandibular y la Clase de Miller I recesión gingival trató con L-PRF (8).

En general el Injerto óseo sigue siendo un procedimiento delicado, debido a la lenta y difícil integración del material injertado en la arquitectura fisiológica. El uso reciente de la plaqueta concentrada pretende mejorar este proceso de integración ósea acelerada y cicatrización de la mucosa. Fibrina rica en plaquetas de Choukroun (L-PRF) es un biomaterial de curación que se concentra en una membrana de fibrina autóloga única, más plaquetas, leucocitos y citoquinas de una recolección de 10 mL de sangre, sin modificación bioquímica artificial (sin anticoagulante, no trombina bovina). En esta segunda parte, se describe el implante y fases de prótesis de una rehabilitación maxilar complejo, después de hueso preimplantatorio injerto usando injerto, las membranas L-PRF de Choukroun y metronidazol. Veinte pacientes fueron tratados con esta nueva técnica y seguidos durante 2,1 años (1-5 años). Por último, se colocaron 184 implantes dentales, implantes incluidos 54 clásicos de tornillo (3I, Palm Beach Gardens, FL) y 130 implantes con cuello microthreaded (46 de AstraTech, Mölndal, Suecia; 84 de Intra-Lock, Boca Ratón, FL). Ningún implante o injerto se perdió en esta serie de casos, lo que confirma la validez de este protocolo reconstructivo. Sin embargo, el número de implantes utilizados por rehabilitación maxilar fue siempre mayor con implantes roscados simples que con implantes micro roscados, este último presenta una estabilidad del implante inicial más fuerte. Por último, durante rehabilitaciones de implantes complejos, membranas L-PRF son particularmente útiles para la curación y maduración periostio. La encía alrededor del implante espesa se relaciona con varias fases de curación sobre una capa de membrana L-PRF y podría explicar la pérdida de hueso marginal baja observada en esta serie. El cuello micro roscado y el concepto de la plataforma de conmutación incluso mejoraron este resultado. Curación múltiple sobre las membranas L-PRF parece una nueva oportunidad para mejorar el resultado estético final. (9).

Inchigolo y colaboradores mencionan que el objetivo del presente estudio es evaluar la osteointegración del implante, así como el curso de la regeneración ósea y los procesos de curación, gracias al procedimiento de levantamiento de senos y mediante el uso de L-PRF como material de relleno, en asociación con el Bio-Oss. Participaron en este estudio 23 pacientes que requiere elevación de seno maxilar con el fin de colocar implantes en la región posterior del maxilar. Casos seleccionados, en los que la altura del hueso residual fue superior a 5 mm, se adoptaron para el procedimiento quirúrgico de "elevación de seno en una etapa" (inserción del implante se produjo simultáneamente con la elevación de seno como resultado de 6-9 meses de curación y el tiempo de integración). Antes de insertar el implante, una pequeña cantidad de material de relleno se coloca en la cavidad. Para ello, el fragmento de hueso, almacenada en solución salina, se empleó mezclado con Bio-Oss y L-PRF, después de ser molido. Como resultado, todos los pacientes informaron de ausencia de dolor a la percusión, ninguna señal de sufrimiento tejido blando peri-implantario, la presencia de una estabilidad primaria óptima de los implantes insertados y un aumento significativo en la densidad del hueso alrededor del implante. En conclusión todos los casos incluidos en este protocolo, los autores observaron una rehabilitación exitosa del implante-prótesis, de acuerdo con los criterios Albrektsson (10).

Marrelli y colaboradores mencionan que la curación de los tejidos alrededor de los implantes dentales se basa principalmente en una correcta osteointegración. Por lo general, la estabilidad de implantaciones y la salud de tejidos de peri-implantación, como se espera, se disminuyen durante las tempranas semanas de curación; esto es seguido de un aumento de la estabilidad. El objetivo del presente estudio es evaluar un protocolo predecible con el fin de aumentar el mantenimiento de los tejidos periimplantarios alrededor de implantes dentales post-extracción, gracias a la utilización de fibrina membrana rico en plaquetas (L-PRF). Se trata de una estudio retrospectivo observacional de 127 implantes dentales cónicos colocados en los sitios post-extracción en el hueso maxilar de 59 pacientes. La extracción dental no traumática y la cirugía de implante sin colgajo se realizó en todos los

casos reportados. La posición del hueso cortical en relación con el punto de referencia de implante se evaluó en la colocación del implante y de 10 a 24 meses después de la implantología. La brecha entre el tejido óseo y la superficie del implante se midió hasta un máximo de 3 mm. Después de la colocación de implantes se colocó gel de L-PRF en el sitio quirúrgico a fin de llenar la brecha entre el tejido óseo y la superficie del implante, para luego cubrir el lugar de la cirugía con una membrana de L-PRF, así como para recubrir el espacio entre la cresta alveolar y el implante., a fin de cubrir la distancia entre la cresta alveolar y el implante. En todos los casos, se observó la cobertura completa de los implantes dentales, con el tejido blando recién formado de espesor variable entre 1 y 3 mm. La adaptación del hueso cortical desde el momento de la colocación del implante hasta 30 meses después de la restauración protésica varió de 0,4 mm a 1,7 mm. En conclusión, el estudio mostró una serie de rehabilitaciones exitosas, con la técnica de implantología post-extracción, en el 99,8 por ciento de los casos, a pesar de las tasas de éxito y después de la extracción a largo plazo reportados en implantología en la literatura van entre 92,7 por ciento y 98,0 por ciento. Mantenimiento a largo plazo de la cresta ósea y la rápida cicatrización de los tejidos blandos dimensión con el mantenimiento de la papila peri-implante se observó como los resultados después de la inserción de implantes post-extracción. (11).

Priyanka Boora y colaboradores refieren estar convencidos de la viabilidad de fibrina rica en plaquetas (L-PRF) en la mejora de la cicatrización de tejido óseo asociado y se ha fundamentado así en la literatura. Sin embargo, la escasez de la aplicabilidad de L-PRF para mejorar la curación peri-implante en la región oral no es bien corroborada. El objetivo de este estudio prospectivo evaluó el efecto de plaquetas L-PRF en la respuesta del tejido peri-implante después de la colocación del implante en una sola etapa con provisionalización inmediata no funcional en la región anterior del maxilar. Un ensayo controlado aleatorio prospectivo (ECA) se llevó a cabo a través de 20 pacientes (15 hombres, 5 mujeres) que no padecen enfermedad sistémica asociada con la higiene bucal. Los sujetos fueron divididos en dos grandes grupos, es decir el grupo de

estudio (grupo L-PRF) y el grupo de control (grupo de no L-PRF). Veinte SLA-AB / AE estándar (óxido de alúmina crítico / grabado al ácido con tratamiento superficial) implantes dentales roscados cónicos se colocaron al azar con y sin L-PRF e inmediatamente se colocó provisionales. Los sujetos fueron evaluados clínica y radiográficamente al inicio del estudio (en el momento de la colocación del implante), uno mes y tres meses después de la operación de tejido blando alrededor del implante y las respuestas de la cresta ósea. Como resultado, a los tres meses, todos los implantes osteointegrados se mantuvieron. Se observaron los cambios de la media de hueso marginal desde el inicio hasta 3 meses en ambos grupos, con cambios mínimos observados en el Grupo L-PRF. No se observaron diferencias significativas en la profundidad y sangrado al sondaje durante el seguimiento. En conclusión, dentro de las limitaciones de este estudio, el L-PRF podría ser considerado como un biomaterial de curación con un potencial efecto beneficioso sobre los tejidos periimplantarios y se puede utilizar como un adyuvante terapéutico en el escenario clínico de una etapa, procedimiento de colocación del implante de un solo diente en la región anterior del maxilar (12).

Qi Li y colaboradores mencionan haber determinado, en el presente estudio, la idoneidad de plasma rica en fibrina (L-PRF) como un andamio complejo para la regeneración del tejido periodontal. La sustitución de L-PRF con principales componentes de mayor mineralización en progenitores de hueso alveolar de la fibrina en comparación con los progenitores periodontales con la fibrina, lo que sugiere que la fibrina jugó un papel importante en la diferenciación inducida por L-PRF linaje osteogénico. Además, hubo un aumento anticipado de 3,6 veces en el factor de transcripción RUNX2 osteoblastos y una reducción de 3,1 veces del inhibidor de la mineralización MGP como resultado de la aplicación de L-PRF en progenitores de hueso alveolar, una tendencia no se observa en progenitores periodontales. Los estudios de implantes subcutáneos reveló que L-PRF fácilmente integrado con los tejidos circundantes y fue parcialmente reemplazado con fibras de colágeno 2 semanas después de la implantación. Por último, los estudios clínicos piloto en pacientes humanos documentaron una altura de aproximadamente 5 mm de altura del hueso alveolar en tándem

con la curación de heridas de la mucosa oral. En conjunto, estos estudios sugieren que el L-PRF mejora la diferenciación de linaje osteogénico de progenitores de hueso alveolar más que de progenitores periodontales por aumentar la diferenciación de osteoblastos, la expresión RUNX2, y la formación de nódulos mineralizados mediante su principal componente de fibrina. Ellos también documentan que el L-PRF funciona como un andamio complejo y regenerador que promueve tanto aumento de hueso específico de tejido alveolar como regeneración del tejido periodontal de tejido blando a través de mecanismos específico-progenitoras (13).

Ranganathan y colaboradores mencionan que la periodontitis se caracteriza por la formación de bolsas, pérdida de masa ósea y la pérdida de inserción. En el pasado, varias técnicas se han intentado para regenerar las estructuras periodontales perdidas, aunque con resultado variable. En este informe, la técnica está probando ampliamente el uso de concentrados de plaquetas, es decir plasma rico en fibrina (L-PRF). Nuestros resultados mostraron mejoras clínicas en todos los parámetros después de la operación es decir, la reducción de la profundidad de la bolsa y de ganancia en el nivel de inserción y, por tanto, L-PRF puede ser utilizado solo o en combinación con el injerto óseo para obtener resultados clínicos exitosos en el tratamiento de defectos óseos periodontales. El L-PRF es una alternativa eficaz al plasma rico en plaquetas (L-PRP) en la reconstrucción de defectos óseos. (14).

2.2 REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA (ROG)

La Regeneración Ósea Guiada (GBR) se basa en la formación de nuevo hueso para el relleno de defectos óseos; comprende el uso de membranas con funciones de barrera aptas para evitar la infiltración, en la zona de reparación, de componentes celulares (células epiteliales y conjuntivas) distintos a células osteopromotoras (15,16,17,18,19,20,21,22,23). Los primeros reportes científicos sobre GBR aparecen en la literatura a finales de la década de los años 50, donde se demostró crecimiento de nuevo hueso en fémur, cresta ilíaca y columna vertebral utilizando una barrera para impedir la invasión de tejidos blandos (24)

La GBR en implantología surge a partir de investigaciones precedentes en el campo de la Periodoncia sobre Regeneración Tisular Guiada (GTR), basada en una técnica quirúrgica que evita la proliferación de células epiteliales no deseadas, mediante la interposición de una membrana semipermeable entre hueso, raíz dentaria y colgajo, de manera de dar tiempo a las células del tejido periodontal (hueso y ligamento) de multiplicarse y colonizar el defecto tisular (16, 25, 26, 27, 28).

El tratamiento regenerativo del hueso puede estar basado, solamente en la colocación de injertos de hueso autólogo o en combinación con membrana. La escogencia de una de estas dos alternativas va a depender de la morfología del defecto óseo. Un defecto con paredes óseas conservadas (defecto cerrado) puede cicatrizar con el simple uso de hueso autólogo, siempre que el mismo, conjuntamente con el coágulo de sangre permanezca estable dentro del espacio a regenerar (29).

En un defecto con ausencia de una o más paredes óseas (defecto abierto), la regeneración puede ser obstaculizada debido a factores como falta de espacio causado por el colapso de tejidos superficiales, o la inestabilidad del coágulo debido a micro movimientos durante la fase de cicatrización.

En estos casos la membrana además de cumplir con la función de barrera mecánica, cumple con la función de mantenedor de espacio, creando a nivel del defecto óseo un ambiente cerrado delimitado por un lado por las

paredes óseas residuales y del otro lado por la membrana que sirve de pared provisional durante el período de cicatrización. Este ambiente debe ser espacioso y protegido, de manera que el coágulo sea estable en las primeras fases de cicatrización y de esta forma no se interrumpa el proceso de regeneración ósea. (16, 29, 30)

Mientras menor es el número (15) de paredes óseas residuas, mayor será la necesidad de emplear biomateriales osteoinductivos. Los injertos de hueso autólogo representan la alternativa más adecuada para reparar defectos óseos complejos. (31, 32)

2.2.1 BIOMATERIALES UTILIZADOS EN ROG

Los biomateriales de relleno usados en GBR se clasifican en tres grupos: Hueso autólogo, homólogo, heterólogo y materiales aloplásticos. (33)

Cualquiera que sea el material usado debe responder a una serie de requisitos tales como:

- Biocompatible (116).
- Bajo costo (116).
- Suficientemente sólido para una mejor maniobrabilidad (116).
- Completamente reabsorbible en un tiempo variable de 6 a 12 meses de manera de ser sustituido completamente por hueso neoformado. (33)
- Suficientemente estable para permanecer in situ al menos 16 semanas, tiempo necesario para que el hueso regenerado ocupe el espacio. (34)

2.2.1.1 HUESO:

2.2.1.1.1 HUESO AUTÓLOGO

Es el único material de injerto que posee actividad osteoconductiva, osteoinductiva y osteoproliferativa, por lo que representa el material de elección en cirugía reconstructiva de defectos óseos maxilares, (33, 35, 36, 37, 38) con la desventaja de requerir de una segunda intervención quirúrgica para su obtención. (33)

Si recordamos los mecanismos fundamentales de la cicatrización del hueso injertado, comprenderemos mejor las ventajas del hueso autólogo con relación a otros biomateriales sustitutos (39).

En la primera fase tiene lugar la osteogénesis, los osteoblastos presentes en el injerto óseo que sobreviven al trasplante, proliferan y depositan una matriz osteoide inmadura, lo que se define como actividad osteoproliferativa. Semanas después de haber colocado el injerto óseo y por un período que puede durar hasta dos años, tiene lugar por medio de los osteoclastos, un lento proceso de reabsorción de la matriz osteoide depositada a partir de los osteoblastos (39).

Conjuntamente se desarrolla la actividad osteoinductiva, mediante la estimulación de células pluripotenciales de origen mesenquimático para transformarse en osteoblastos. Esta estimulación se lleva a cabo a través de proteínas de alto peso molecular, siendo las más estudiadas las proteínas morfogenéticas (BMP). Estas sustancias son secretadas por los osteoclastos, encontrándose además en pequeñas concentraciones en el hueso (39).

La segunda fase se completa mediante la estimulación de células ya programadas para ser transformadas en osteoblastos por parte de sustancias osteopromotoras, proceso que se conoce con el nombre de osteoconducción, el cual requiere de oxígeno del lecho vascular y absoluta inmovilización del injerto. Una vez que la matriz ósea madura, se organizará de modo tal que sus canales de Havers tendrán la capacidad de responder a las cargas funcionales con remodelado propio. Este ciclo de maduración requiere de un período de seis meses. (39)

2.2.1.1.2 HUESO HOMÓLOGO O ALOINJERTO

Es un tejido óseo tomado de la misma especie del receptor, sin limitaciones de cantidad. Se obtiene de cadáveres, es tratado y conservado bajo varias formas y dimensiones, en bancos de hueso. Existen tres tipos: congelado, congelado-liofilizado, y congelado-desmineralizado-liofilizado (40).

El hueso congelado se usa raramente en implantología (40). El hueso congelado, desmineralizado y liofilizado (DFDBA) es muy usado en implantología, ya que posee propiedades osteoconductoras y osteoinductivas debido a la presencia de proteínas morfogenéticas (41).

2.2.1.1.3 HUESO HETERÓLOGO O XENOINJERTO:

Por lo general de origen bovino, está conformado por cristales de carbonato de apatita, exento de calcio (Bio-Oss) y privado de componentes orgánicos mediante un delicado proceso de extracción. La matriz ósea inorgánica presenta una estructura química similar a la del hueso humano. La penetración de neo-hueso en la estructura del injerto viene favorecida por la red porosa al interno de los cristales, ofreciendo una amplia superficie para ser colonizada por parte del hueso, dando lugar a un nuevo tejido de densidad mayor con relación a otros biomateriales y al hueso autólogo (42, 43, 44).

El remodelado de este tipo de hueso se presenta en tres fases: en la fase inicial, las partículas se integran al hueso circundante; posteriormente ocurre la reabsorción por actividad osteoclástica y por último, tiene lugar la neoformación ósea, donde los osteoblastos sustituyen las partículas del material con hueso laminar denso (44).

El Bio-Oss representa un biomaterial osteoconductor cuyo tiempo de sustitución oscila entre 6 y 8 meses. Puede ser adquirido sin limitaciones de cantidad, en presentaciones granuladas o en pequeños bloques. Es utilizado para el relleno de defectos óseos, levantamiento del seno maxilar en asociación con membranas y en reconstrucciones maxilares con membranas de titanio. (33,42)

2.2.1.1.4 MATERIALES ALOPLÁSTICOS:

Son derivados de la hidroxiapatita (HA) y del fosfato tricálcico (TCP), representan sustancias geológicamente impuras. Pueden ser clasificados como cerámicas policristalinas y su estructura deriva de cristales sencillos que son fundidos mediante altas temperaturas. De acuerdo a la técnica empleada se pueden obtener estructuras densas o porosas. La HA y el TCP presentan estructura y composición química similar, pero difieren en el proceso de reabsorción. Estudios demuestran que la HA en forma densa una vez incorporada al hueso, presenta una reabsorción mínima; mientras que el TCP se reabsorbe rápidamente. La Ha porosa se reabsorbe lentamente, sin embargo representa la alternativa más recomendada, ya que la forma densa resulta difícil de perforar con el uso de fresas (45,46).

Actualmente la HA está disponible con diversos grados de reabsorción y su densidad varía según el diámetro de los poros. Poros con tamaño superior a 100 micras permiten el crecimiento óseo en su interior (32,38). La sustitución completa de este biomaterial requiere entre 6 y 12 meses. (47, 48) Leghissa y col. en 1999 (49) demostraron que el mejor material de relleno para la corrección de los defectos óseos, está representado por el coágulo hemático del paciente, siempre que el mismo pueda estabilizarse inmerso en un espacio protegido debajo de la membrana. En la problemática de mantener el espacio por debajo de la membrana se han desarrollado soluciones como: el uso de mantenedores de espacio, los cuales pueden estar representados por fragmentos de hueso; membranas reforzadas con titanio y mallas de titanio fijadas provisionalmente al hueso con tornillos (30, 50).

Para la obtención de resultados satisfactorios en GBR es necesario tener en consideración los siguientes aspectos: (51)

- Uso de Membranas apropiadas (116)
- Procurar una buena estabilización de la membrana con una perfecta adaptación al hueso (116).

- Creación de un espacio por debajo de la membrana (116).
- Obtener una buena cicatrización de los tejidos blandos (116).
- Mantener la membrana, in situ, por el tiempo necesario para obtener la regeneración ósea (116).

Las membranas usadas como barrera en GBR son de tipo no reabsorbibles y reabsorbibles. Dentro del grupo de las reabsorbibles podemos citar las membranas de politetrafluoroetileno expandido (e-PTFE) y politetrafluoroetileno denso (d-PTFE) (52, 53, 54, 55). Las membranas reabsorbibles pueden ser naturales o sintéticas (56).

2.2.1.2 MEMBRANAS:

2.2.1.2.1 MEMBRANAS NO REABSORBIBLES:

Las membranas no reabsorbibles (e-PTFE) denominadas comercialmente Gore-Tex (W.L. gore, Flagstaff, Arizona, USA), han sido ampliamente usadas, a pesar, de requerir de una intervención quirúrgica adicional para su remoción (57).

Entre la funciones más importantes que desempeñan estas membranas se mencionan: soporte y aislamiento de los tejidos blandos, creación de un espacio ocupado por el coágulo, exclusión de células no osteogénicas y acumulación de factores locales de crecimiento y de sustancias que favorecen la formación de hueso (58).

Histológicamente no se han encontrado reacciones de cuerpo extraño, poseen una excelente biocompatibilidad, presentan una porosidad que permite la invasión de fibroblastos, delgadas fibras colágenas y pequeños capilares. En estudios realizados en animales de experimentación y humanos se pudo observar, que a nivel de los tejidos que rodean a esta membrana no se encontraron células inflamatorias o epiteliales; por otra parte, se pudo evidenciar la presencia de matriz osteoide altamente calcificada en la propia

estructura de la membrana, lo cual explica el éxito en los resultados obtenidos en GBR. (58, 59). La formación de hueso en la parte interna de la membrana puede deberse al hecho de que la misma sea osteoconductiva, o también a factores osteoinductivos provenientes del defecto óseo en vías de cicatrización, así como factores producidos a nivel del periostio, capaces de atravesar la membrana (58).

Las membranas no reabsorbibles e-PTFE al igual que las membranas reabsorbibles, requieren estar siempre cubiertas por epitelio, esto es posible mediante un cierre primario de los colgajos, el cual se debe mantener en el post-operatorio y durante el tiempo necesario para la neoformación ósea, evitando en la membrana la contaminación bacteriana, migración, degradación prematura y exposición del injerto óseo. (33, 59)

Cuando las membranas e-PTFE son expuestas deben ser retiradas; si esto ocurre en las primeras semanas de haberse colocado, la neoformación ósea es muy escasa, con resultados poco satisfactorios; sin embargo, cuando sucede al final del período de neoformación ósea, podrían obtenerse resultados satisfactorios con un elevado porcentaje de hueso nuevo (57).

Para lograr un cierre adecuado de los colgajos en GBR, sin que los mismos sean sometidos a tensiones que puedan provocar exposición prematura de las membranas, se utilizan técnicas quirúrgicas de avance de los tejidos, mediante una incisión horizontal continua del periostio en la base del colgajo, o también la técnica de rotación de mucosa palatina (33, 59, 60).

Recientemente se han desarrollado membranas e-PTFE reforzadas con delgadas láminas de titanio, lo cual facilita su manipulación, optimiza la capacidad para mantener el espacio, sin reacciones negativas para los tejidos duros y blandos (61). Dupoirieux y col, en el 2001 (57) en un estudio comparativo de tres diferentes tipos de membranas, e-PTFE (Gore Tex), versus membranas reabsorbibles de tipo Poliglactin (vicril) y colágena, usadas para GBR en defectos óseos provocados en cráneo de ratas, observaron resultados satisfactorios únicamente con el uso de membranas no

reabsorbibles e- PTFE. Resultados similares fueron obtenidos por otros autores cuando compararon el uso de las membranas e-PTFE con otras membranas, para lograr GBR en defectos óseos abiertos. (62, 63, 64) La literatura hace referencia a membranas no-reabsorbibles de politetrafluoroetileno denso d-PTFE (Cytoplast Regentex GBR- 200 or TXT-200; Osteogenics Biomedical, Lubbock, Tx), como alternativa de uso de las membranas e-PTFE. (54, 55)

Las membranas d-PTFE poseen poros de 0.2 micras, lo cual evita la contaminación bacteriana cuando son expuesta al medio bucal, protegiendo conjuntamente el material injertado y el implante (54). Con el uso de estas membranas no es necesario el cierre primario de los colgajos, únicamente se requiere levantar un poco el borde de la mucosa a cada lado del tejido expuesto, a fin de cubrir los bordes de la membrana con la finalidad de estabilizarla, quedando expuesta al medio bucal. Las complicaciones que podrían presentarse con otro tipo de membranas, debido a su gran porosidad, cuando son expuestas, no se presentan con las membranas d-PTFE. Otra característica que resulta ventajosa con relación al uso de membranas e-PTFE radica en que, no es necesaria una intervención quirúrgica adicional para ser retiradas, para su remoción solamente es necesario extraerla con una pinza. (54, 55,59).

Barber y col, 2007 colocaron implantes inmediatos en sitios post-extractivos, posicionando membranas d-PTFE conjuntamente con injertos óseos alrededor de los mismos. Estas membranas fueron insertadas, descansando sus bordes por debajo de la mucosa, a cada lado del alvéolo implantado y concretando el cierre mediante sutura (Cytoplast PTFE) con puntos separados, quedando la misma expuesta al medio bucal.

El protocolo de la presente investigación contempló el retiro de la membrana en un período de 4 a 6 semanas, después de haber colocado los implantes, dejando expuesta la capa de hueso neoformada que, en un período de 4 meses experimentó epitelialización por segunda intención, obteniendo resultados satisfactorios (54).

2.2.1.2.2 MEMBRANAS REABSORBIBLES NATURALES:

En los últimos años, las membranas reabsorbibles han adquirido una gran importancia en el campo de la GTR y GBR. Se ha demostrado que estos materiales pueden promover la regeneración ósea en los defectos perimplantares (65).

En diversos estudios se han presentado controversias en relación al uso de membranas reabsorbibles y no reabsorbibles en defectos perimplantares como dehiscencias y fenestraciones, evidenciándose la capacidad regenerativa de las membranas reabsorbibles unidas a injertos de hueso autólogo (65, 66) Las membranas reabsorbibles son construidas con materiales biocompatibles que no interfieren con los procesos de cicatrización. En estas membranas se lleva a cabo un proceso de reabsorción por hidrólisis y los productos de degradación son absorbidos por los tejidos, siendo metabolizadas en agua y anhídrido carbónico, por lo que no requieren una segunda intervención para ser removidas. Sandberg y col, 1993, encontraron que la regeneración ósea con las membranas reabsorbibles tiene lugar más precozmente que con las membranas e-PTFE, lo que puede deberse a una mayor estimulación de la osteogenesis o a la liberación de factores de crecimiento por parte de las células inflamatorias que se pueden evidenciar alrededor de las membranas reabsorbibles (67).

Gotfredsen y col, 1994 demostraron que las membranas constituidas de poliésteres hidrolizables dan lugar a una reacción inflamatoria durante el proceso de biodegradación asociada a una reacción de cuerpo extraño. Estos autores también establecen que el proceso de biodegradación es muy rápido, por lo tanto, es posible que resulte dificultosa la remoción de los productos terminales (68).

2.2.1.2.3 MEMBRANAS COLAGENAS:

Son compuestas por fibras colágenas porcinas del tipo I y III, con escasa capacidad inmunogénica y sin algún componente orgánico o químico. Presentan una estructura de doble capa, donde una es compacta y la otra porosa. La capa compacta posee una superficie lisa y condensada que protege contra la infiltración de tejido conectivo, mientras que la capa porosa permite la invasión celular. Cuando estas membranas son usadas en GBR las dos capas permiten la migración de células osteogénicas y evitan la infiltración de tejido conectivo. (56)

Estudios realizados en animales de experimentación demostraron que las células mesenquimatosas pueden diferenciarse en células osteogénicas bajo circunstancias preferenciales. En ausencia de proteínas óseas específicas, las fibras colágenas en GBR pueden servir como estímulo a células osteogénicas en defectos óseos y también como función de barrera contra la infiltración de tejido conectivo. Las fibras colágenas representan el componente más abundante de la matriz ósea y pueden actuar como reservorio de muchos factores locales en la matriz celular de células osteogénicas (56,69).

Con este tipo de membrana se han logrado óptimos resultados en el tratamiento de defectos infraóseos, similares a los obtenidos con las membranas e-PTFE, con una reducción en la migración epitelial hasta del 50%. (70) Yaguachi y col, 2005 (71) presentaron resultados de un estudio en GBR, sobre los cambios histológicos y eventos celulares en la osteogénesis con membranas colágenas Bio-Gide. Estos autores demostraron las propiedades osteoconductoras de la misma, afirmando además que las membranas colágenas como biomateriales naturales pueden ser parcialmente incorporadas en la matriz ósea, representando una alternativa de uso más ventajosa que las membranas a base de polímeros sintéticos (116).

2.2.1.2.4 MEMBRANA LIODURA HUMANA LIOFILIZADA:

Extraída de la dura madre y sometida a diversos procedimientos para la eliminación de la antigenicidad. Una vez liofilizada, la estructura reticular de las fibras colágenas viene conservada en el tiempo. Al momento de ser usada debe estar previamente, durante pocos minutos, sumergida en solución fisiológica, a fin de ablandarla y hacerla más manejable. Existe temor al uso de estas membranas debido al riesgo de transmisión de la enfermedad de Jakob-Creutzfeld. La Liodura es esterilizada mediante rayos gamma para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas virales como la hepatitis y el SIDA. (70)

2.2.1.2.5 MEMBRANAS REABSORBIBLES SINTÉTICAS:

Las membranas reabsorbibles sintéticas fueron introducidas al final de la década de los años 80 (72). Compuestas básicamente por ácido poliglicólico (PGA) y ácido poliláctico (PLA), con propiedades hidrofóbicas que favorecen su hidrólisis. Después de la hidrólisis, estos productos son degradados en dióxido de carbono y agua, comúnmente acompañados de una leve reacción inflamatoria. El polímero láctico en adición de polidioxano, permite un retardo de la hidrólisis. Los polímeros de glicolide mejoran las características mecánicas de estas membranas. (73)

2.2.1.2.6 MEMBRANA EN POLIGLACTIN 910 (VICRYL):

Constituidas por copolímeros del ácido poliglicólico y poliláctico en una relación de 9:1, motivo por el cual son denominadas poliglactin 910, material éste, utilizado durante mucho tiempo para la confección de sutura reabsorbible en neurocirugía. Las membranas poliglactin 910 resultan antigénicamente inertes y se reabsorben en un período de 30 a 90 días. (72)

2.2.1.2.5 MEMBRANA EN ACIDO POLILACTICO:

El ácido poliláctico, es un polímero sintético bien tolerado, cuya degradación viene acompañada de un aumento del número de capilares, no asociado a procesos inflamatorios. En estas membranas la reabsorción es controlada mediante la agregación de ácido poliglicólico. El período de reabsorción de estas membranas oscila entre 2 y 3 meses. (70)

2.2.1.2.7 MEMBRANA GUIDOR:

Son membranas originalmente diseñadas para GTR (74, 75) y sucesivamente desarrolladas para GBR (65). Están compuestas por ácido poliláctico (PLA), adicionadas con ésteres de ácido cítrico para aumentar la maleabilidad. Estas membranas son capaces de mantener el efecto carpa por un mínimo de 6 semanas antes de reabsorberse. La completa reabsorción se presenta en el período comprendido entre 6 y 12 meses por hidrólisis con formación de ácido láctico y anhídrido carbónico, que son metabolizados. Viene estructurada en dos estratos: uno interno relacionado con el defecto óseo, provisto de pequeñas perforaciones que obstaculizan y retardan la penetración del tejido conectivo gingival, permitiendo el paso de sustancias nutritivas y otro externo, relacionado con los tejidos blandos, provisto de perforaciones de mayor dimensión para favorecer la penetración de tejido conectivo gingival, evitando su retracción y exposición de la membrana (66).

2.2.1.2.8 MEMBRANA RESOLUT:

(WL Gore & Associates Inc., Flstaff, AZ, USA) constituida por un estrato externo de Glicoide Sintético (PGA) y Trimetilen Carbonato (TMC) que garantiza la integración tisular, y un estrato interno oclusivo de ácido Poliláctico y Poliglicoide (PLA/PGA), que garantiza el efecto barrera. Estas membranas presentan una respuesta biológica favorable, su reabsorción por hidrólisis se inicia después de 4 a 6 semanas y se completa en un período de aproximadamente 8 meses. El PGA viene eliminado como ácido glicólico con la orina y como anhídrido carbónico mediante el ciclo de Krebs. El TMC viene

degradado por la acción enzimática y metabólica, eliminándose por vía urinaria.
(29)

2.2.2 ROG CON L-PRF EN PERIODONCIA

Los geles de fibrina explotan la etapa final de la cascada de coagulación en la que las moléculas de fibrinógeno auto ensamblan en una red de fibra tridimensional altamente Biocompatible (1). La combinación de fibrinas y citoquinas dentro de L-PRF se convierte en un potente bio andamiaje con un depósito integrado de factores de crecimiento para la regeneración de tejidos (117). La idoneidad de L-PRF como un andamio biológicamente activa se ha ilustrado en un número de estudios que revelan la proliferación y diferenciación de los osteoblastos y fibroblastos gingivales (118, 119).

Los estudios clínicos han demostrado que la PRF promueve el tejido blando y la regeneración ósea], así como la regeneración del tejido periodontal. El PRF para aumentar y regenerar los tejidos comprometidos puede potenciarse en combinación con sustitutos de hueso, tales como Bio-Oss o hueso autólogo. En conjunto, estos estudios han establecido PRF como un andamio biocompatible y altamente inductiva útil para una amplia gama de aplicaciones de ingeniería de tejidos y regeneración ósea para periodoncia

2.3 PLASMA RICO EN FIBRINA Y LEUCOCITOS (L-PRF)

El L-PRF fue utilizado por primera vez por Choukroun en 2001(84), es considerada como un concentrado de plaquetas de segunda generación (8, 83, 85, 87). Realmente es un coágulo de sangre autógeno optimizado, del que se obtiene una membrana de fibrina fuerte, formada por células autógenas y enriquecidas con factores de crecimiento y proteínas de la matriz (88,89).

El fibrinógeno se concentra inicialmente en la parte media-alta del tubo de muestra y, posteriormente, la trombina circulante la transformará en fibrina, creando un coágulo de esta, que se localizará en la parte media del tubo tras la centrifugación (83, 91, 100); los eritrocitos, en la parte baja y el plasma

acelular, en la parte superior (91, 95). La sección de la muestra que se recoge es el coágulo de fibrina y plaquetas, una vez que se ha separado de la capa rica en eritrocitos. Se puede insertar directamente en el lecho quirúrgico en esta forma o se puede comprimir mediante la deshidratación del coágulo, de forma que se obtiene una membrana (81, 95, 97).

El coágulo de L-PRF contiene un 97% de plaquetas y más de un 50% de los leucocitos del coágulo inicial (así como linfocitos), dando lugar a una matriz fuerte de fibrina con una distribución tridimensional específica capaz de liberar factores de crecimiento y proteínas implicadas en la curación de heridas durante más de 7 días *in vitro*, promoviendo la proliferación y diferenciación celular (81, 88, 89, 93, 96, 99).

Es importante destacar que los tubos de extracción sanguínea tienen que estar adaptados según la norma *ISO 10993* para el uso clínico, ya que los tubos estándar contienen partículas de sílice que pueden inducir citotoxicidad, mutagenicidad, irritación dérmica y hemólisis entre otros efectos indeseables (85).

2.3.1 PREPARACIÓN Y APLICACIÓN

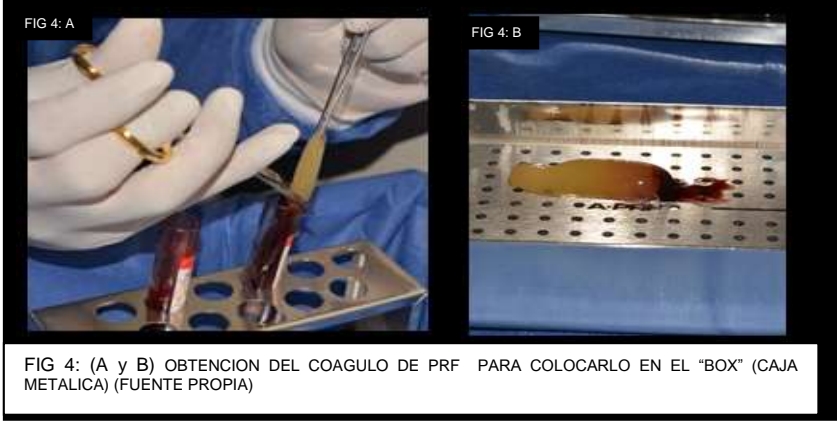
Su técnica de obtención consiste en la extracción de 10 ml de sangre de la vena antecubital del paciente (aunque en ocasiones nos veremos obligados a canalizar otra vena) y su inmediata centrifugación sin anticoagulantes a 3.000 rpm durante 10 min o a 2.700 rpm durante 12 min (8, 82, 83, 87). Algunos autores recomiendan aumentar la velocidad de centrifugación en pacientes anticoagulados hasta 18 min (94). Cada tubo de extracción sanguínea equivaldrá a una membrana de fibrina (21). La sangre comienza a coagularse inmediatamente al entrar en contacto con las paredes del tubo (82, 86, 89, 91, 93, 96, 100).

Esto se puede realizar comprimiendo el coágulo entre 2 gasas estériles empapadas en solución salina, o con la ayuda de instrumental adecuado que

permite obtener membranas con un grosor y un tamaño constante (86, 91, 95, 96, 98).

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE L-PRF





PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE I-PRF





2.3.2 MECANISMO DE ACCIÓN

Los fundamentos de esta técnica tratan de aunar y utilizarlos efectos positivos de las sustancias implicadas en el proceso de cicatrización, como plaquetas, fibrina y leucocitos, que actuarían sinérgicamente. Además, se multiplica el efecto de la coagulación/regeneración tisular en el sitio quirúrgico mediante un coágulo natural que forma una matriz de fibrina que une los tejidos lesionados, permitiendo así la proliferación y la migración celular, la aposición de la matriz y el remodelado (88, 93, 97).

El L-PRF tiene un gran potencial de regeneración natural, acelerando la curación tanto de tejidos blandos como duros (81, 96, 99, 107). Es importante conocer el mecanismo de acción de la cicatrización tisular o la curación de las heridas, en el que podemos distinguir varias fases. En primer lugar, se produce una hemostasia para evitar la hemorragia, mediada por una vasoconstricción y la agregación plaquetaria (108). Las plaquetas (o trombocitos) contienen una serie de gránulos, llamados gránulos alfa, que son un reservorio de proteínas activas, particularmente de más de 30 factores de crecimiento, además de péptidos con actividad antibacteriana (107). La liberación lenta de moléculas como la trombospondina explica las propiedades antihemorrágicas inmediatas del coágulo de L-PRF (89,94)

2.3.3 DIFERENCIA ENTRE PRP Y L-PRF

PRP	L – PRF
L-PRF presenta una mayor cantidad de plaquetas y leucocitos, así como de factores de crecimiento tales como PDGF, VEGF y TGF, y cuotas muy representativas de fibrina, fibronectina y vitronectina (102,103).	
La disposición de la malla de fibrina tiene una estructura tetramolecular (102).	La estructura es trimolecular (102).
Las uniones bilaterales que se forman debido a las altas concentraciones de trombina determinan una malla con una estructura muy rígida (102,103).	Su baja concentración en trombina determina una estructura más flexible capaz de favorecer el atrapamiento de citocinas y la migración de células como los leucocitos, que contienen VEGF. Su disposición espacial sirve de sustrato a las plaquetas para atraer quimiotácticamente a células madre circulantes (102,103).
No se conoce del todo (116)	El contenido exacto y la arquitectura de la membrana son conocidos (104).
Es usado como una capa de fibrina transitoria añadida en el sitio quirúrgico (116).	Su arquitectura fuerte de fibrina permite su uso como una verdadera membrana o tejido (104).
Libera rápidamente los factores de crecimiento y su matriz desaparece pronto (durante las primeras 4 h). Además, gran parte de su contenido plaquetario se disuelve rápidamente en el lecho quirúrgico (83, 88,105).	Libera factores de crecimiento y proteínas de membrana durante más de 7 días (81, 88, 89, 93, 96, 97, 99).
Es un adyuvante farmacéutico transitorio (116).	Es un biomaterial sólido (116)
Más costoso (102,106).	Económico (81,86,88,89,91,93,96,98,100,102,106).
Técnica lenta y engorrosa. Requiere más fases para su obtención (88, 105,106).	Técnica rápida (< 20 min) (8, 81, 88, 91, 97,106).
No existe una estandarización en los diferentes protocolos que han surgido para su elaboración (105).	Existe una estandarización en su protocolo de elaboración (105).
Requiere el uso de anticoagulantes (96, 102, 104,106).	No se emplean aditivos, lo que lo convierte en una técnica estrictamente autógena (8, 81, 91, 93, 96, 100, 102, 105, 106).

2.3.4 VENTAJAS

Entre sus numerosas ventajas destaca que es una técnica sencilla y económica y que se realiza rápidamente (en menos de 20 min), ya que únicamente precisa una centrifugación (8, 81, 86, 88, 89, 91, 93, 96, 98, 102). Es un material natural y fisiológico que no precisa el empleo de aditivos y que además tiene unas propiedades moleculares favorables, que permiten la liberación de factores de crecimiento durante un tiempo prolongado (más de 7 días *in vitro*) (79, 81, 88, 89, 91, 93, 96, 97, 99, 100, 104).

Todo ello hace que se acelere la curación del sitio quirúrgico y se reduzca el riesgo de contaminación, entre otras cosas porque permite un cierre primario de lechos post extracción amplios (81, 89, 93, 94, 97, 99, 107, 109). Además, disminuye el edema y el dolor postoperatorio en el paciente, lo que mejora su grado de satisfacción con el tratamiento (88,93). Permite la obtención de numerosas membranas simultáneamente con propiedades elásticas y resistentes, lo que las hace fácilmente suturables (8, 86, 88, 91, 93, 97, 100, 104). Otra de sus principales ventajas es que es inocuo, ya que es preparado a partir de la propia sangre del paciente, eliminando la posibilidad de transmisión de enfermedades parenterales, así como de alergias o reacciones inmunes de rechazo. Todo ello hace que, por tanto, no existan limitaciones éticas para su uso (85, 88, 91, 93, 94).

Desde el punto de vista quirúrgico, es un procedimiento muy ventajoso porque ayuda en la homeostasis, previene la dehiscencia gingival y favorece la curación y el remodelado de las encías, actuando a su vez como barrera que evita que los tejidos blandos circundantes al lecho post extracción interfieran en la cicatrización ósea, pues durante las primeras fases de la cicatrización existe una competencia entre el tejido óseo y el gingival para rellenar el alvéolo, ya que la formación de este último es más rápida (88, 99, 100, 101).

2.3.5 INCONVENIENTES

Es importante destacar que realmente no existen inconvenientes que desaconsejen el uso de esta técnica. Anteriormente, un parámetro crítico era el tiempo que pasaba entre la obtención de las membranas de L-PRF y su inserción en el lecho quirúrgico, ya que tenía que realizarse inmediatamente porque la sangre una vez que entraba en contacto con las paredes del tubo de recolección comenzaba a coagularse, produciendo una polimerización difusa de la fibrina que conducía a la obtención de un coágulo sin consistencia (91).

Actualmente, con la utilización de las cajas quirúrgicas de L-PRF se puede retrasar hasta 3 h la inserción de las membranas ya preparadas, siempre y cuando no se extraigan de la caja. La cantidad de membranas que se pueden extraer es limitada, ya que proceden del propio paciente; sin embargo, se pueden obtener hasta 8 membranas simultáneamente. Sus usos potenciales son diversos, pero es necesario un mayor conocimiento del biomaterial y de su biología, eficiencia y límites (93).

2.3.6 INDICACIONES.

PRF es un potente biomaterial curación con capacidad de regeneración inherente y puede ser utilizado en diversos procedimientos, tales como para el tratamiento de defectos periodontales intraóseos, tratamiento de furcación, procedimiento de elevación de seno y como un andamio para las células humanas periósticas *in vitro*, que encuentra aplicación en el campo de la ingeniería de tejidos. Acelera la curación tanto de tejidos blandos como duros y ayuda en la homeostasis (81, 89, 94, 96, 99, 107).

Uso en pacientes con trastornos de la coagulación, así como en lechos quirúrgicos infectados o en pacientes cuyas condiciones médicas condicionan un retraso en la cicatrización (por ejemplo, diabetes mellitus, inmunodepresión, etc (93, 94).

El uso de L-PRF en pacientes con osteonecrosis de los maxilares relacionada a tratamiento con bifosfonatos parece esperanzador debido a la asociación de esta afección con una supresión del remodelado óseo, efectos antiangiogénicos, una reducción de la respuesta inmune y toxicidad de los tejidos blandos; sin embargo, son necesarios más trabajos de investigación para confirmar su efectividad (104). Estudios clínicos muestran que los alvéolos post extracción tratados con membranas, con o sin injerto óseo, tienen mayores dimensiones de reborde comparados con los lechos que no son tratados de este modo. También se ha visto su eficacia en el control del dolor y el edema postoperatorio en la extracción de terceros molares impactados (114).

3. CONCLUSIONES:

1. La combinación de L-PRF más fosfato tricálcico en regeneración ósea guiada induce mayor regeneración ósea.
2. Hay más número de antígeno nuclear de proliferación celular cuando se aplica L-PRF como regeneración ósea.
3. Radiográficamente se demostró la eficacia de la aplicación del L-PRF después de la Eucleación Quística con una regeneración ósea.
4. Mejor osteointegración a los 3 meses de haber aplicado L-PRF, sobre los tejidos periimplantarios.
5. El L-PRF no contribuye a la regeneración ósea guiada por si sola. Los mejores resultados se consiguen al combinarlo con otro biomaterial.
6. El L-PRF tiene la propiedad de optimizar la regeneración de tejido blando, teniendo un efecto positivo en el paciente evitando la inflamación, dolor e infección.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. W. Bensaïd, J. T. Triffitt, C. Blanchat, K. Oudina, L. Sedel, and H. Petite, "A biodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cell transplantation," *Biomaterials*, vol. 24, no. 14, pp. 2497–2502, 2003.
2. Yilmaz, D., Dogan, N., Ozkan, A., Sencimen, M., Eren Ora, B., & Mutlu, I. (2014). Efecto de Fibrina Rica en Plaquetas y Beta Fosfato Tricálcico en la curación del hueso. Un estudio en cerdos. *Acta Quirúrgica Brasileira*, pags. 59-65.
3. Antezana, A. K., & Pertuiset Gatica, J. (2011). Levantamiento de Seno Maxilar con PRF Reporte de un Caso Clínico. *Fundacion Juan Jose Carraro*, Pags. 28-32.
4. Meza, E., Correa, E., Soto, D., & Rios, L. (2015). Neoformación Ósea de los Defectos Tratados con Membranas de PRF versus membranas de colágeno: Un estudio Histomorfométrico en fémures de conejos. *Journal Oral of Research*, pags. 32-37.
5. Paredes, A., Ortega, O., González, A., Bustillos, L., & Velazco, G. (2014). Análisis Comparativo de la Regeneración Ósea Obtenida con Quitosano y Plasma Rico en Fibrina. *Acta Odontológica Venezolana*, Vol. 58 / N° 2.
6. Pola, N. M. (2013). Evaluación de reparación ósea de defectos de tamaño crítico tratado con plasma Rico en plaquetas o fibrina rica en plaquetas. Estudio histomorfométrico e inmunohistoquímico de la bóveda craneal de rata. Tesis presentada al Campus de la Facultad de Odontología de Araçatuba - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Para obtener el título de Doctor en Odontología. Brasil.
7. Dar, M., Hakim, T., & Ajaz Shaha, L. N. (2016). El Uso De Fibrina Autólogo Rico En Plaquetas En La Regeneración Ósea Tras La Enucleación Quística: Un Estudio Clínico. *Journal of oral biology and craniofacial*.
8. Baiju RM, Ahuja R, Ambili G, Janam P. Autologous platelet-rich fibrin: A boon to periodontal regeneration. Report of two different clinical applications. *Health Sciences*. 2013;2:1–13.3.
9. Simonpieri A, D. C. (Junio de 2009). La relevancia de la plaqueta rica de fibrina y metrodinazol durante rehabilitación maxilar compleja utilizando alonjerto oseoso, parte II: Cirugía de implantes, prótesis dentales y supervivencia. *Implant Dentistry*, 9. Obtenido de *Implant Dentistry - The International Journal of Oral Implantology*: <http://journals.lww.com/implantdent/pages/articleviewer.aspx?year=2009&issue=06000&article=00006&type=abstract>
10. Inchingolo F, T. M. (2009). Prueba con Plaquetas Ricas en Fibrina Bio-Oss se Usa como Material de Injerto en el Tratamiento de Atrofia Severa de Hueso Maxilar: Evaluaciones Clínicas y Radiológicas. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*.
11. M. Marrelli, M. T. (2013). Influencia del PRF en cicatrización de los Tejidos Óseos y Gingivales. Evaluaciones Clínicas e Histológicas. *European Review for Medical and Pharmacologic Sciences*, 1958-1962.
12. Priyanka Boora, M. R. (2015). Efecto de la fibrina rica en plaquetas (PRF) en la periferia de implante de tejidos blandos y hueso crestal en una Etapa colocación de implantes. *Dentistry Section*, 18-21.

13. Qi Li, S. P. (2013). Rico en plaquetas de fibrina promueve la regeneración periodontal y. *Hindawi Publishing Corporation*, 13.
14. Ranganathan AT, C. C. (2014). Plaquetas rica en Fibrina en el Tratamiento de Defectos Óseos Periodontales. *J Contemp Dent Pract*, 1;15(3):372-5.
15. Dahlin C, Sennerby L, Lekholm. Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1989; 4: 19-25. (2) dcamos 4/2000
16. Jovanovic S, Schenk RK, Orsini M. Supracrestal bone formation around dental implants: an experimental dog study. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1995; 10: 23-31. (15) dcamos 4/2000
17. Shenk RK, Buser D, Hardwick WR. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1994; 9: 13-29. (23) dcamos 4/2000
18. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, and Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *J of Plastic and Reconstructive Surgery* 1988; 81: 672-676.
19. Dahlin C, Andersson L, Lindhe A. Bone augmentation at fenestrated implants by osteopromotive membrane technique. A controlled clinical study. *Clin Oral Impl* 1991; 2: 159-165.
20. Dahlin C, Lekholm U, Lindhe A. Membrane-induced bone augmentation at titanium implants. A report of ten fixtures followed from 1 to 3 years after loading. *Int J Periodont Rest Dent* 1991; 4: 273-81.
21. Becker W, Becker BE, Handlesman M. Bone formation at dehisced dental implant sites treated with implant augmentation material: a pilot study in dogs. *Int J Periodont Rest Dent* 1990; 2: 93-102.
22. Jovanovic S, Spiekermann H, Richter EJ. Bone regeneration around titanium dental implants in dehisced defect sites: a clinical study. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1992; 7: 233-45.
23. Nyman S, Lang NP, Buser D. Bone regeneration adjacent to titanium dental implants using guided tissue regeneration: a report of two cases. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1990; 5: 9-14.
24. Murray G, Holden R, Roachlau W. Experimental and clinical study of new growth of bone in a cavity. *Am J Surg* 1957; 95: 385-387 (1) art
25. Nyman S, Lindhe J, Karring T. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 290-302.
26. Gottlow J, Nyman S, Karring T. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 494-503
27. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case report. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 604-16.
28. Stahl SS, Froum S, Tarnox D. Human histologic responses to guided tissue regenerative techniques in intrabony lesions. Case reports of 9 sites. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 191-8.

29. Vanden Bogaerde L. Rigenerazione ossea guidata con membrane riassorbibili. *Dental Cadmos* 2000; 4: 37-55.
30. Shenk RK, Buser D, Hardwick WR. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1994; 9: 13-29.
31. Buser D, Bragger U, Lang NP. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Impl Res* 1990; 1: 22-32.
32. Simion M, Baldoni M, Rossi P. A comparative study of the effectiveness of e-PTFE membranes with and without early exposure during the healing period. *Int J Period Rest Dent* 1994; 14: 167-80
33. Leghissa GC, Boticelli A, Zaffe D. GBR in chirurgia impiantare immediata post-estrattiva. *Dent*.
34. Salama R, Burwell RG, Dickson IR. Recombined grafts of bone and marrow. *J Bone Joint Surg* 1973; 55: 402-417.
35. Atwood Da, Reduction of alveolar ridges: a major oral disease entity. *J Prosthet Dent* 1971; 26: 266-279.
36. Baker RD, Terry BC, Davis WH. Long term results of alveolar ridge augmentation. *J Oral Surg* 1979; 37: 486 - 489.
37. Bird JS, Kullbom TI, Quast GL. Alveolar ridge augmentation with autogenous cancellous bone and marrow graft: preliminary report. *J Oral Surg* 1974; 32: 773-776.
38. Davis WH, Martinoff JT. Long term follow up augmentation with rib graft: *J Oral Maxillofac Surg* 1984; 42:606-609.
39. Rizzolo A, Bennett J. Bone grafting and its essential role in implant dentistry. *Dent Clin North Am* Vol 42, 1998; 1: 91-98.
40. Buck BE and Malinin TL. Human bone and tissue allografts. *Clin Orthop* 1994; 303: 8-17
41. Bowers G, Felton F, Middleton C. Histologic comparison of regeneration in human alveolar defects when osteogenin is combined with demineralized freeze-dried bone allograft and with purified bovine collagen. *J Periodontol* 1991; 62: 690-702
42. Boyne PJ. Osseous reconstruction of the maxilla and the mandible. Chicago: Quintessence 1997; 13-
43. Santoro F, Maiorana C, De Luca C et al. Chirurgia preprotetica maggiore: riabilitazione mascellare superiore. *Dental Cadmos Dossier* 1996; 5: 11-31.
44. Santoro F, Maiorana C. Impiego dei biomateriali in chirurgia impiantare. *Atti I° Congr. Inter. Soc Ital Ing Tessut*; Milano 1997; 7.
45. De Groot K. Bioceramics consisting of calcium phosphate salts. *Biomaterials* 1980; 1: 47-50.

46. Jarcho M. Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop* 1981; 157: 259-278.
47. Cranin N, Ronen E. Hydroxylapatite particulate versus cones as postextraction implants in humans. *J Biomed Mater Res* 1980; 22: 1165.
48. Denissen HW, Kalk W & de Nieuport HM. Preparation-induced stability of bioactive apatite coatings. *Int J Prosthodont* 1991; 4: 432-439.
49. Leghissa GC, Zaffe D & Assenza B. Guided bone regeneration using titanium grids: report of 10 cases. *Clin Oral Impl Res* 1999; 10: 62-8.
50. Leghissa GC, Botticelli A & Zaffe D. Analisi comparativa di materiali diversi utilizzati in GBR associate all' implantologia. *I Dossier de Il Dentista Moderno* 1997; suppl febbraio: 4-16.
51. Moses O, Pitaru S, Artzi, Z. Healing of dehiscence-type defects in implants placed together with different barrier membranes: A comparative clinical study. *Clin Oral Implant Res* 2005. 16:210
52. Becker W, Dahlin C, Becker BE. The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994; 9:31.
53. Zitzmann NU, Naef Scharer P. Resorbable versus non-resorbable membranes in combination with Bio Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12: 844.
54. Barber HD, Lignelli J, Smith BM and Bartee BK. Using a dense PTFE membrane without primary closure to achieve bone and tissue regeneration. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65: 748-742
55. Bartee BK. The use of high-density polytetrafluoroethylene membrane to treat osseous defects: Clinical reports. *implant Dent* 1995, 4: 21
56. Hutmacher D, Hurzeler MB and Schliephake H. A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications. *Int J Oral Max Impl* 1996; 11: 667-668
57. Dupoirieux D, Pouquier MC and Neves M. Comparative study of three different membranes for guided bone regeneration of rat cranial defects. *Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 58-62.
58. Salata LA, Hatton PV, Craig GT, and Brook IM. In vitro and in vivo evaluation of a PTFE and alkali-cellulose membranes for guided bone regeneration *Clin Oral Impl Res*. 2001, 12: 62-68
59. Bartee BK. Evaluation of new polytetrafluoroethylene-guided tissue regeneration membrane in healing extraction sites. *Compenium*. 1998. 19:1256.
60. Newcovsky CE, Artzi Z, Moses O. Healing of dehiscence type defects in delayed-immediate implant sites primary closed by a rotated palatal flap after tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000. 15: 550

61. Lekholm U, Becker W & Dahlin C. The role of early versus late removal of GTAM membranes on bone formation at oral implants placed into immediate extraction sockets: An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 1993, 4: 121
62. Wilfang J, Merten HA, Peters JH. Comparative study of guided bone regeneration using absorbable and permanent barrier membranes: a histologic report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998; 13: 416-421
63. Bosch C, Melsen B, Vargervik K. Importance of the critical-size bone defect in testing bone-regenerating materials. *J Craniofacial Surg* 1998; 9: 310-316
64. Ito K, Nanba K, Murai and Murai S. Effects of bioabsorbable and non-resorbable barrier membranes on bone augmentation in rabbit calvaria. *J Periodontol* 1998; 69:1229-123.
65. Lundgren D, Sennerby L, Falk. The use of a new bioresorbable barrier for guided bone regeneration in connection with implant installation. Case report. *Clin Oral Imp Res* 1994; 5: 177-84.
66. Gottlow J, Laurell L, Lundgren D. Periodontal tissue response to a new bioresorbable guided tissue regeneration device: a longitudinal study in monkeys. *Int J Periodont Rest Dent* 1994; 14: 437-449
67. Sandenberg E, Dahlin C, Linde A. Bone regeneration by osteopromotion technique using bioabsorbable membranes. An experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 1106-1114.
68. Gottfredsen K, Nimb L, Hjorting-Hansen E. Immediate placement using a biodegradable barrier, polyhydroxybutyrate-hydroxyvalerate reinforced with polyglactin 910. An experimental study in dogs. *Clin Oral Impl Res* 1994; 5: 3-91.
69. Aubin JE and Triffitt JT. Mesenchymal cells and osteoblast differentiation, *Principles Bone Biol* 1 (2002) 59-81.
70. Favero GA. Membrane riassorbibili in implantologia. In: Favero GA, Simion M, Piatelli A (eds). *Rigenerazione guidata dei tessuti e osteointegrazione*. Bologna: Martina, 1996; 101-104
71. Taguchi Y, Amizuka N, Nakadate M, Ohnishi H, Fujii N, Oda K, Nomura S and Maeda T. A histological evaluation for guided bone regeneration induced by a collagenous membrane. *J Biomaterials* 2005; 26: 6158-6166.
72. Fleisher N, de Waal H, Bloom H. Regeneration of lost attachment in the dog using vicryl absorbable mesh (Polyglactin 910). *Int J Periodont Rest Dent* 1988; 8: 45-55.
73. Saller U, Holste J. Ethisorb - ein neues resorbierbares Implantat für die Chirurgie. *Ethicon OP Forum* 1991; 148: 1-15
74. Gottlow J. Guided tissue regeneration using bioresorbable and non bioresorbable devices: initial healing and long-term results. *J Periodontol* 1993; 64: 1157-65.
75. Vanden Bogaerde L, Esposito M. Treatment of localized gingival recessions using a bioresorbable membrane: a case report. *Int J Periodont Rest Dent* 1997; 17:547-51.

76. Akimoto K, Becker W, Persson R et al. Evaluation of titanium implants placed into simulated extraction sockets: a study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1999; 14: 351-360.
77. Schliephake H, Dard M, Planck H, Hierlemann H, Jacob A, Guided bone regeneration around endosseous implants using a resorbable membrane vs a PTFE membrane. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11: 230-241.
78. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *J Periodontol* 2000; 71:1654-1661.
79. Preeja C, Aurun S. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. *Saudi J Dent Res*. 2014;5:117–22.2.
80. Mogammad Thabit Peck, J. y. (2011). *Preservación de la cresta alveolar por medio de plaquetas ricas en fibrina y leucocitos: Reporte de un caso*. Hindawi Publishing Corporation, 5.
81. Malathi K, Muthukumaraswamy A, Beri S. Periodontal regeneration of an intrabony osseous defect with combination of platelet rich fibrin and bovine derived demineralized bone matrix: A case report. *IOSR-JDMS*.2013;4:20–6.4.
82. Dohan-Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27:158–67.5.
83. Dohan-Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbé G, del Corso M, Inchingolo F, et al. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol*.2012;13:1145–52.6.
84. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en parodontologie: le PRF. *Implantodontie*. 2001;42:55–62.
85. O'Connell SM. Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:587.8.
86. Shakir QJ, Bhasale PS, Pailwan ND, Patil DU. Comparison of effects of PRF dressing in wound healing of palatal donor site during free gingival grafting procedures with no dressing at the donor site. *J Res Adv Dent*. 2015;4(1s):69–74.9.
87. Li Q, Pan S, Dangaria SJ, Gopinathan G, Kolokythas A, Chu S, et al. Platelet-rich fibrin promotes periodontal regeneration and enhances alveolar bone augmentation. *Biomed Res Int*.2013;2013:638043, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/638043>.10.
88. Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery. Part I: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol*.2012;13:1207–30.
89. Mazor Z, Horowitz RA, del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan-Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: A radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol*.2009;80:2056–64.

90. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrates. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101:e37–44.
91. Zhao QM, Ding YJ, Si T. Platelet-rich fibrin in plastic surgery. *OA Evidence-Based Medicine.* 2013;1:3.14.
92. Kobayashi M, Kawase T, Horimizu M, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. A proposed protocol for the standardized preparation of PRF membranes for clinical use. *Biologicals.* 2012;30:1–7.15. Del Corso M, Toffler M, Dohan-Ehrenfest DM. Use of autologous leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) membrane in post-avulsion sites: An overview of Choukroun's PRF. *JACD.* 2010;1:27–35
93. Del Corso M, Toffler M, Dohan-Ehrenfest DM. Use of autologous leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) membrane in post-avulsion sites: An overview of Choukroun's PRF. *JACD.* 2010;1:27–35
94. Sammartino G, Dohan-Ehrenfest DM, Carile F, Tia M, Bucci P. Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions in open heart surgery patients under anticoagulant therapy: The use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *J Oral Implantol.* 2011;37:681–90
95. Agrawal M, Agrawal V. Platelet rich fibrin and its applications in dentistry. A review article. *Natl J Med Dent Res.* 2014;2:51–8.
96. Khiste SV, Tari RN. Platelet-rich fibrin as a biofuel for tissue regeneration. *ISRN Biomaterials.* 2013;2013:627367, <http://dx.doi.org/10.5402/2013/627367>
97. Dohan-Ehrenfest DM, Sammartino G, Shibi JA, Wang HL, Zou DR, Bernard JP. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (platelet-rich plasma - PRP, or platelet-rich fibrin - PRF): The International Classification of the POSEIDO. *POSEIDO.* 2013;1:17–27
98. Dohan-Ehrenfest DM, Kang BS, del Corso M, Nally M, Quirynen M, Wang HL, et al. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. Part 1: Evaluation of the vibration shocks of 4 models of table centrifuges for L-PRF. *POSEIDO.* 2014;2:129–39.
99. Del Corso M, Dohan-Ehrenfest DM. Immediate implantation and peri-implant natural bone regeneration (NBR) in theseverely resorbed posterior mandible using leukocyte- and platelet and platelet-rich fibrin (L-PRF): A 4-year follow-up. *POSEIDO.* 2013;1:109–16.
100. Saravanakumar B, Julius A, Sarumathi T, Aarthinisha V, Manisundar N. Therapeutic effects and concepts in the use of platelet-rich fibrin (PRF) on alveolar bone repair-A literature review. *Middle East J Sci Res.* 2014;19:669–73.
101. Peck MT, Marnewick J, Stephen L. Alveolar ridge preservation using leukocyte and platelet-rich fibrin: A report of a case. *Case Rep Dent.* 2011;2011:345048, <http://dx.doi.org/10.115/2011/345048>.24.
102. Giannini S, Cielo A, Bonanome L, Rastelli C, Derla C, Corpaci F, et al. Comparison between PRP, PRGF and PRF: Lights and shadows in three similar but different protocols. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:927–30.

103. McLellan J, Plevin S. Temporal release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) in the horse: A comparative in vitro analysis. *Int J Appl Res Vet Med.* 2014;12:44–53.
104. Khorshidi H, Raoofi S, Bagheri R, Banihashemi H. Comparison of the mechanical properties of early leukocyte- and platelet-rich fibrin versus PRGF/endoret membranes. *Int J Dent.* 2016;2016:1849207, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1849207>.
105. Lee SH, Kim SW, Lee JI, Yoon HJ. The effect of platelet-rich fibrin on bone regeneration and angiogenesis in rabbit cranial defects. *J Tissue Eng Regen Med.* 2015;12:362–70.
106. Lauritano D, Avantaggiato A, Candotto V, Zollino I, Carinci F. Is platelet-rich fibrin really useful in oral and maxillofacial surgery? Lights and shadows of this technique. *Ann Maxillofac Surg.* 2013;1:25.
107. Cieslik-Bielecka A, Dohan-Ehrenfest DM, Lubkowska A, Bielecki T. Microbicidal properties of leukocyte- and platelet-rich plasma/fibrin (L-PRP/L-PRF): New perspectives. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26:43S–52S.
108. Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010;89:219–29.
109. Ford-Martinelli VL, Hanly G, Valenzuela J, Herrera-Orozco LM, Muñoz-Zapata S. Alveolar ridge preservation?: Decisionmaking for dental implant placement. *CES Odontol.* 2012;25:44–53.
110. Dinca O, Zurac S, Staniceanu F, Bucur MB, Bodnar DC, Vladan C, et al. Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55:961–4.
111. Ruggiero SL. Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2007;4:37–42.
112. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52:854–9.
113. Sharma A, Pradeep AR. Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree ii furcation defects: A randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2011;82:1396–403.
114. Ozgul O, Senses F, Er N, Tekin U, Tuz HH, Alkan A, et al. Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: Randomized multicenter split-mouth clinical trial. *Head Face Med.* 2015;11:37.
115. Kumar A, Fernandes B, Surya C. Platelet-rich fibrin: A promising approach for root coverage. *J Interdiscipl Med Dent Sci.* 2011;1:115–8.
116. Salgado Peralvo, Salgado García, & Arriba Fuente, Nuevas Tendencias en regeneración tisular: fibrinaria en plaquetas y leucocitos, *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 2016;8
117. Y. H. Kang, S. H. Jeon, J. Y. Park et al., “Platelet-rich fibrin is a bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration,” *Tissue Engineering A*, vol. 17, no. 3-4, pp. 349–359, 2011.

118. L. He, Y. Lin, X. Hu, Y. Zhang, and H. Wu, "A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts *in vitro*," *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, vol. 108, no. 5, pp. 707–713, 2009.
119. D. M. D. Ehrenfest, A. Diss, G. Odin, P. Doglioli, M. P. Hippolyte, and J. B. Charrier, "In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures," *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, vol. 108, no. 3, pp. 341–352, 2009.
120. J. Choukroun, A. Diss, A. Simonpieri et al., "Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing," *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, vol. 101, no. 3, pp. E56–E60, 2006.
121. M. T. Peck, J. Marnewick, and L. Stephen, "Alveolar ridge preservation using leukocyte and platelet-rich fibrin: a report of a case," *Case Reports in Dentistry*, vol. 2011, Article ID 345048, 5 pages, 2011.
122. A. Sharma and A. R. Pradeep, "Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial," *Journal of Periodontology*, vol. 82, no. 12, pp. 1705–1712, 2011.
123. M. Thorat, A. R. Pradeep, and B. Pallavi, "Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects: a controlled clinical trial," *Journal of Clinical Periodontology*, vol. 38, no. 10, pp. 925–932, 2011.
124. F. Inchingolo, M. Tatullo, M. Marrelli et al., "Trial with platelet-rich fibrin and Bio-Oss used as grafting materials in the treatment of the severe maxillary bone atrophy: clinical and radiological evaluations," *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol. 14, no. 12, pp. 1075–1084, 2010.
125. Y. Zhang, S. Tangl, C. D. Huber, Y. Lin, L. Qiu, and X. Rausch-Fan, "Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study," *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, vol. 40, no. 4, pp. 321–328, 2011.