

Regeneración ósea guiada (ROG): Plasma rico en factores de crecimiento vs. autoinjerto dental particulado, revisión bibliográfica

Guided bone regeneration (ROG): Plasma rich in growth factors vs. Particulate dental autograft, review

Marisel Roxana Valenzuela Ramos, Escuela de Estomatología Universidad Señor de Sipán – Perú,
mvalenzuela@crece.uss.edu.pe

Roberto Ojeda Gómez, Clínica de Estomatología de la Universidad Señor de Sipán – Perú,
robertoog@crece.uss.edu.pe

Francisco Correia, Universidad de Porto – Portugal, franciscodcorreia@gmail.com

RESUMEN

El objetivo primordial en la terapia de la regeneración ósea guiada viene a ser la restauración de los componentes del periodonto. La racionalidad de esta terapia es dar la preferencia a tipos celulares específicos para repoblar la zona de la herida a formar un nuevo aparato de inserción. De manera clínica esto se logra al colocar una barrera física sobre el defecto periodontal, dejando de lado los tejidos gingivales en las etapas tempranas de reparación. Este trabajo analiza la evidencia científica que existe de los resultados alcanzados mediante la ROG, los factores que influyen con el tipo de materiales utilizados, sus indicaciones, sus componentes, sus contraindicaciones, los mecanismos de evaluación, así como las propiedades de distintas barreras utilizadas desde un punto de vista del biomaterial.

PALABRAS CLAVE

Regeneración ósea guiada, biomateriales.

ABSTRACT

The primary goal in the therapy of guided bone regeneration is to restore the components of the periodontium. The rationale of this therapy is to give preference to specific cell types to repopulate the wounded area to form a new insertion apparatus. Clinically this is achieved by placing a physical barrier on the periodontal defect, leaving the gingival tissues aside in the early stages of repair. This work analyzes the scientific evidence that exists about the results achieved by the ROG, the factors that influence the type of materials used, their indications, their components, their contraindications, the evaluation mechanisms, as well as the properties of different barriers used since a biomaterial point of view.

KEYWORDS

Guided bone regeneration, biomaterials.

Recibido: 31 julio, 2018

Aceptado para publicar: 20 marzo, 2019

INTRODUCCIÓN

Las terapias periodontales regenerativas intentan eliminar estos defectos periodontales mediante la regeneración de estructuras perdidas tales como: hueso alveolar, cemento radicular y ligamento periodontal. El objetivo de la terapia periodontal es proporcionar al paciente una dentadura que funcione en salud y comodidad durante toda su vida¹.

Los principios en los que se basan estas técnicas son los desarrollados por los protocolos iniciales de regeneración de tejidos guiados desde la década de 1980 y su evolución actual con la inclusión del plasma rico en factores de crecimiento, hidroxiapatita reabsorbible y las técnicas de barrera cada vez más eficaces han hecho que en la técnica de elección y máxima aplicación en la mayoría de los casos sea necesario aplicar regeneración ósea².

ENFERMEDAD PERIODONTAL

La periodontitis implica un proceso inflamatorio de origen bacteriano que afecta los tejidos del periodonto y causa la destrucción de los tejidos de soporte dental. Este destructivo proceso inflamatorio es en realidad una consecuencia de una interacción inapropiada entre la microflora oral y los mecanismos de defensa del huésped. El objetivo final del tratamiento periodontal será mantener sus dientes en un entorno de salud, condición física y comodidad, manteniendo al mismo tiempo las expectativas estéticas del paciente. Para lograr este objetivo global, se requiere una estrategia terapéutica periodontal en varias fases³.

La primera etapa del tratamiento es controlar la causa de la enfermedad y su propósito es detener el proceso de destrucción del tejido. Se llama

fase etiológica, fase higiénica o relacionada con la causa. Al controlar la placa bacteriana y el control de la flora potencialmente periodontopatógena, procura modular la respuesta inmune-inflamatoria⁴.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La curación de heridas quirúrgicas en la piel o la mucosa oral, incluye una serie de procesos biológicos perfectamente controlados, comenzando con la quimio-atracción de las células y terminando con la formación y maduración de una nueva matriz extracelular.

Contra la agresión que representa una pérdida de sustancia, el cuerpo responde con una restauración del tejido afectado. En esencia, el proceso comienza con la aparición de un coágulo sanguíneo, diferenciándose en un tejido fibroso que llena el defecto: por lo tanto, el tejido dañado no conserva su arquitectura y su función original, y sus propiedades y características no corresponden con lo que existía antes: en este caso hubo una reparación de los tejidos^{5,6,7}.

En algunos casos, el proceso de restauración tiende a crear un tejido similar al original y ninguna diferencia con el tejido circundante que, en este caso, es sobre la regeneración del tejido⁸.

Es precisamente esta diferencia entre la reparación y la regeneración, lo que nos lleva a estudiar cuál es la fisiología del tejido óseo para la regeneración ósea⁹.

REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA (ROG)

La aplicación de los fundamentos de la regeneración tisular guiada para el incremento del reborde óseo fue introducida por Dahlin¹⁰ y se basa en el principio de exclusión

celular, pero en este caso el único tejido por regenerar es el tejido óseo. En su trabajo original, Dahlin establece cinco condiciones para la predictibilidad de la formación de tejido óseo aplicando las técnicas de ROG:

- 1) Presencia de células osteogénicas
- 2) Adecuada vascularización
- 3) Estabilidad mecánica de la zona herida
- 4) Mantenimiento del espacio por regenerar
- 5) Exclusión del tejido blando.

Según Stricker¹¹, el principio biológico primordial de la ROG posibilita la neoformación ósea, comprendiendo la colocación de membranas como barreras mecánicas con el fin de proteger el coágulo sanguíneo por la compresión empleada por el tejido blando y discriminando la deficiencia ósea a partir del tejido conjuntivo circundante.

Los principios de la regeneración ósea guiada (ROG), se han aplicado a principios de los años 90 a las mandíbulas atroficas¹².

En la actualidad, hay una gran cantidad de sustitutos óseos. Muchos de ellos se utilizan principalmente en la implantación para la reconstrucción ósea del proceso alveolar. Sus indicaciones han sido extrapoladas para el tratamiento de defectos periodontales¹³.

Con el fin de proporcionar suficiente espacio en el sitio para ser regenerado, las membranas no reabsorbibles o reabsorbibles se usan solas, tales como autoinjerto, aloinjerto o xenoinjertos, entre otros materiales¹⁴.

PROPIEDADES DE LOS MATERIALES UTILIZADOS EN ROG¹⁵

Los materiales utilizados en la regeneración ósea guiada deben reunir las siguientes propiedades:

- Estabilización del coágulo de sangre y de fibrina en el defecto periodontal.
- Inducción de la regeneración periodontal, es decir, de la cementogénesis, la osteogénesis y la formación de un ligamento periodontal.
- Osteointegración (prevención del encapsulamiento conjuntivo).
- Superficie específica grande con estructuras externas e internas (macroporos >100µm, poros interconectados) a fin de favorecer la formación de vasos sanguíneos y una aposición rápida y extensa).
- Tamaño de partícula de 125 a 1000 µm (los macrófagos fagocitan las partículas de >125µm).
- Ausencia de riesgo de transferencia de infección y reacción inmunológica.
- Facilidad de aplicación.
- Disponibilidad sencilla e ilimitada.

Desafortunadamente debe destacarse que hasta la fecha, ninguno de los materiales disponibles cumple con todos estos requisitos.

Los materiales utilizados también tienen que actuar por lo menos en alguno de estas tres propiedades biológicas⁵:

Osteogénesis¹⁶: Una síntesis de un nuevo hueso de células derivadas del injerto o huésped. Requiere células capaces de generar hueso.

Osteoinducción: Es un proceso que estimula la osteogénesis, reclutando células madre mesenquimales en y alrededor de la región receptora para diferenciarse en condroblastos y osteoblastos, mediante el cual el material proporciona un entorno, estructura o material físico adecuado para la unión de hueso nuevo¹⁷. Para obtener algunos de los procesos anteriores, los injertos óseos se han estudiado durante más de cuatro décadas. Entre las diversas opciones están:

a) Injertos autólogos o autogénicos: Actúan mediante los tres mecanismos de osteogénesis, osteoconducción, osteoinducción. Este hueso es obtenido del paciente mismo¹⁸.

b) Injertos homólogos, alogénico o aloinjerto: Proviene de individuos de la misma especie; pero genéticamente diferentes. Los beneficios del aloinjerto incluyen su disponibilidad en cantidades significativas y diferentes formas y tamaños, sin sacrificar las estructuras del huésped y sin morbilidad del sitio donante. Las desventajas están relacionadas con la calidad del tejido óseo regenerado, que no siempre es predecible. Necesitan un proceso para eliminar su capacidad antigénica¹⁹.

c) Injertos heterólogos: Son de origen natural, provienen de otra especie (animales) y contienen los minerales óseos naturales²⁰.

d) Acoplamiento aloplástico o sintéticos: Están hechos de materiales sintéticos. Se encuentran en varias formas, tamaños y texturas²¹.

Actualmente hay dos grupos de membrana para la regeneración.

— **Reabsorbibles.** Estas presentan capacidad de ser reabsorbidas por

el organismo. El periodo de reabsorción depende del material que las constituye, esto es un punto crítico dado que al no ser necesaria su remoción, su función depende del tiempo que permanezcan en el organismo²².

— **No reabsorbibles.** Son membranas constituidas por teflón (politetrafluoruro de etileno, PTFE). De acuerdo con el tratamiento del material, pueden ser expandidas o no. Estas membranas poseen la desventaja de requerir una segunda cirugía para su remoción, que se puede acelerar en caso de exposición o infección²³.

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO

Es una tecnología biomédica dirigida a estimular la regeneración tisular mediante la concentración y aplicación de los factores de crecimiento y otras proteínas presentes en el plasma sanguíneo. Su uso ayuda a reducir la inflamación como el riesgo a infección o complicaciones postquirúrgicas, reduciendo el dolor²⁴.

Esta técnica consiste en:

1. La selección de las venas; metacarpianas o antecubitales y la extracción de 20 centímetros cúbicos de sangre.

2. La introducción de la sangre en tubos estériles con citrato de sodio al 3.8% como anticoagulante. Se centrifuga 1,800 rpm (450 g) durante 8 minutos para separar el plasma donde se obtienen tres fracciones:

Fracción 1, corresponden a los primeros 500 µL (0,5 cc) que se considera un plasma pobre en plaquetas y, por lo tanto, requiere de factores de crecimiento.

Fracción 2, corresponden a los siguientes 500 µL (0,5 cc) obteniendo

un plasma con un número de plaquetas similar al que tiene la sangre periférica.

Fracción 3, los siguientes 500 µL (0,5 cc) considerando la porción del plasma más rico en plaquetas, y se encuentra inmediatamente después de la serie roja.

Las altas velocidades de centrifugación producen daños en la membrana celular plaquetaria, por lo que se recomendarían niveles bajos.

3. Pipeteo de las muestras.

- Primero, con una pipeta de 500 µL (0,5 cc) se aspira la fracción superior (fracción 1) y se traslada a un tubo de cristal estéril, previamente etiquetado. Repitiendo lo mismo con el tubo 2, por lo tanto, esta será la fracción de plasma más pobre en plaquetas.
- Segundo, con la pipeta de 500 µL (0,5 cc) se aspira la fracción 2 en ambos tubos y se traslada a un tubo de cristal estéril. Esta fracción de plasma (f2) contiene un número de plaquetas por unidad de volumen similar a las contenidas en la sangre periférica.
- La tercera fracción de plasma (f3) es la más importante por su alto contenido en plaquetas. Se realiza un pipeteo cuidadoso, utilizando para ello una pipeta de 100 µL (0,1 cc) con el fin de evitar turbulencias y no aspirar los hematíes. Repitiendo el pipeteado cinco veces y se lleva a un tercer tubo de cristal estéril, este será el plasma más rico en factores de crecimiento (PRGF) (Fracción 3). Los 0,2 cc de plasma que están más próximos a los hematíes son los que tienen el contenido más alto en plaquetas.

4. Activación y agregación de las plaquetas.

Una vez que tenemos la fracción de plasma que usamos, activaremos la masa usando cloruro de calcio al 10% para inducir la activación de plaquetas y la exocitosis de los gránulos alfa. El calcio actúa como un cofactor necesario para la agregación plaquetaria. Se forma una tapa de gelatina muy consistente y se manipula fácilmente. Cuando se activa, se inicia la cascada de la coagulación, con la transformación de las plaquetas, se liberan los factores de crecimiento y se realiza la coagulación del fibrinógeno, de modo que se tarda unos 10 minutos antes de su uso, pudiéndose acortar el tiempo, en períodos con baño termal a 37 ° C. El gel amarillo-rosado contiene PRGF (plasma rico en factores de crecimiento) y color transparente PPP (plasma pobre en plaquetas).

AUTOINJERTO DENTAL PARTICULADO

Es un material de injerto óseo que contiene 55% de hidroxiapatita inorgánica (AH) y 45% de sustancias orgánicas e inorgánicas, tiene propiedades óseas en términos de combinación y disociación de calcio y fosfato.

Las sustancias orgánicas incluyen proteínas y proteínas morfogenéticas óseas que tienen la osteoinducción y un tipo de capacidad de colágeno idéntica a las que se encuentran en el hueso alveolar.

Los injertos óseos empleados en cirugías bucales pueden ser de origen extraoral o intraoral, dependiendo del tamaño del defecto óseo, de esta manera en defectos óseos grandes, se buscan áreas para injertos homólogos que permitan muestras del tamaño del hueso por remplazar, las que se encuentran en tejidos extraorales, mientras que si el defecto es pequeño, se puede acceder a zonas cercanas a la cavidad oral o dentro de ella.

El autoinjerto dental particulado es útil ya que admite una excelente capacidad de regeneración ósea y minimiza la posibilidad de reacciones al cuerpo extraño, enfermedades genéticas y transmisión de enfermedades. Se convierte en un sistema que cura a los pacientes al hacer material de injerto óseo de sus propios dientes de extracción. Por lo tanto, tienen la misma capacidad de resonancia ósea con hueso autógeno.

Es uno de los materiales de injerto óseo que se divide en dos tipos: bloques y polvo. El tipo de bloque puede ser cortical o córtico esponjoso, tiene osteoinducción, capacidad mediante humectación y osteoconductividad a través del espacio, la sustitución y el mantenimiento de habilidades espaciales; que se remodela del espacio durante un período específico. Con los datos anteriores, el autógrafo de partículas dentales es muy útil en situaciones clínicas, porque es compatible con una excelente regeneración ósea por medio de la osteoinducción y la osteoconductividad y minimiza la reacción del cuerpo extraño debido a la homogeneidad genética.

DISCUSIÓN

Desde el comienzo de la investigación con PRGF, se publicaron muchos estudios que muestran mejores resultados en su aplicación utilizado solo o mezclado con material de injerto autólogo o heterólogo. Los primeros análisis fueron bastante optimistas, pero después de un largo período de controversia, la eficacia de este procedimiento se encuentra actualmente en discusión. Aunque la acción regenerativa del producto es clara *in vitro*, hay resultados clínicos que muestran acuerdo y otros que no coinciden con lo observado en los estudios.

Donde parecen estar de acuerdo, la mayoría de los estudios se basan en dos puntos: mejora visible de la cicatrización de los tejidos blandos y mayor cohesión en los injertos de partículas, lo que facilita la manipulación.

Anitua y cols.²⁵ en una muestra de 20 pacientes, que utiliza el tratamiento de PRGF en sitio de defectos óseos postextracción de futuras instalaciones tuvo por objeto, un grupo de prueba con el PRGF en tratamiento alveolar y un grupo control. Se observó en la mayor área bucolingual un grupo de prueba hueso anchura y bucopalatina, el aumento de la densidad ósea y una mayor cobertura tisular que aquellos no tratados con PRGF. Es necesario enfatizar la parcialidad del estudio si se tiene en cuenta la autoridad.

Aplicación de un sustituto óseo en combinación de la fibrina rica en plaquetas para un manejo adecuado de las exigencias planteadas por el caso de reabsorción ósea en la zona anterior del maxilar superior. Los resultados muestran un importante aumento de reborde óseo residual con la terapia de regeneración ósea para poder colocar posteriormente los implantes en el sector anterosuperior donde se regeneró el hueso.

Teniendo en cuenta la posibilidad de asociar dos injertos autólogos de hueso heterólogo, la literatura arroja datos bastante optimistas, aunque se necesita más investigación. Kassolis y cols.²⁶ publicaron un estudio en el que realizaron un aumento de la cresta alveolar y levantamiento de senos usando PRGF hueso aloplástico y se liofilizaron en 15 pacientes. Después de la realización de biopsias en los injertos de áreas de desarrollo, se concluyó que el uso de hueso liofilizado del PRGF en elevaciones de seno aumenta la cresta alveolar

siendo una opción terapéutica viable, si se desea utilizar como una futura ubicación de la planta; pero advierte que se necesitan más estudios para determinar si el PRGF mejora la regeneración y la maduración ósea cuando se usa en combinación con el hueso liofilizado.

Aunque los resultados de los estudios que utilizaron hueso autólogo para combinar PRGF parecen muy prometedores, otros advierten que el uso del PRGF puede no ser tan eficaz y proporcionar datos que sugieran una justificación para su uso. Estas discrepancias en los diversos estudios pueden explicarse con la posibilidad de diferencias significativas en la concentración de factores de crecimiento según el método de obtención del producto utilizado. Desde el principio, a lo largo de las líneas de la primera encuesta, la presencia de los factores de crecimiento PRGF ha llevado a algunos autores a pensar que cuanto mayor es la concentración de estos factores, los más eficaces serían los sistemas de regeneración y su empleo ha obtenido unas mayores concentraciones de factores, sistemas homologados y que continuaron utilizándose sin reflejar la concentración obtenida en el producto final.

Choi y cols.²² realizaron un estudio in vitro, y encontraron concentraciones progresivas que disminuyeron la capacidad de regeneración autógena. Parece que en las concentraciones progresivas de 1 a 5%, el efecto del PRGF produce una mayor vitalidad celular y proliferación cuando, en porcentajes más altos, el efecto se invierte e inhibe el potencial regenerativo del autotrasplante. Se observaron resultados similares en relación con la PPP, por lo que la respuesta es más citotóxica que el PRGF. Parece que solo en concentraciones de hasta 5% de PRGF tendría valor como inducir la regeneración tisular, lo

que se requeriría para estandarizar el método de sustracción de PRGF para establecer un mecanismo seguro de regeneración tisular.

Butterfield y cols.²⁷ en un estudio que utilizó PRGF® aumentó los senos autógenos en 12 conejos, no hubo un aumento significativo en la tasa de regeneración ósea, la histología o la densidad. Los 12 conejos fueron divididos en 3 grupos en función de cuándo se sacrificaron (para la 2° semana, 4° semana y 8° semana). En todos los injertos ciliares ilíacos se mejoró el aumento sinusal bilateral combinado con PRGF, obtenido de 21 ml de sangre autóloga de conejo. El seno sinusal de cada conejo recibió injerto sin ninguna combinación con PRGF (control) e incluyó PRGF a la derecha. Posteriormente, los animales fueron sacrificados en grupos; a la segunda semana, cuarta semana y octava semana, fueron estudiados mediante tomografía computarizada de tomografía cuántica, análisis histomorfométrico estático y dinámico. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles, y los controles también se observaron de manera más inadecuada.

Arpornmaeklong y cols.²⁸ llevaron un estudio in vitro donde la aparente relación que existía entre la presencia del PRGF y el hueso de la fosfatasa alcalina, y observaron que en relación con el PRGF sería mejor inhibir la acción de forma dosis-dependiente de la fosfatasa alcalina: cuanto mayor es la concentración de PRGF, la diferenciación de osteoblastos (caracterizada por incrementos en la fosfatasa alcalina y la mineralización) y aumento de células preosteoblásticas en proliferación, pero a bajas concentraciones no es un efecto marcado sobre la proliferación o diferenciación celular, por lo tanto se inhibe con lo que el PRGF ten-

dría un comportamiento bimodal como una función de la concentración. Así, mientras que altos niveles de actividad de la fosfatasa alcalina observada en los cultivos con BMP-2, el PRGF presentaría una acción inhibidora (en general) y la diferenciación es osteogénica⁸.

Shanaman y cols.²⁹ publicaron un artículo sobre un estudio en tres pacientes que se hace para aumentar la cresta alveolar y combinar PRGF ROG; concluyeron que la adición de PRGF no mejora significativamente la calidad del nuevo hueso en comparación con el PRGF no agregado. Los agujeros fueron evaluados con radiografía digital de sustracción, análisis histológico e histomorfométrico. No encontraron mejoras significativas en la regeneración ósea de los orificios tratados con PRGF en comparación con los de control. ■■■

AUTORES

Ph. DDS. Marisel Roxana Valenzuela
Ramos
Posdoctorado en Investigación Cualitativa
- Directora de la Escuela de Estomatología
Universidad Señor de Sipán –
Chiclayo Perú

CD. Roberto Ojeda Gómez
Director de la Clínica de Estomatología de
la Universidad Señor de Sipán –
Chiclayo Perú

Mg. Francisco Correia
Doctorando Universidad de Porto -
Portugal

PERÚ
PORTUGAL

BIBLIOGRAFÍA

Wang Y., Qiu Y., Li J., Zhao C., Song J. Low-intensity pulsed ultrasound promotes alveolar bone regeneration in a periodontal injury model. *Ultrasonics*. noviembre de 2018;90:166-72.

Zhang, Y.F. [Bioinductive biomaterials for periodontal regeneration]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi Chin J Stomatol*. 9 de octubre de 2017;52(10):615-9.

Escobar, G.F., Abdalla, D.R., Beghini, M., Gotti, V.B., Rodrigues Junior, V., Napimoga, M.H., et ál. Levels of Pro and Anti-inflammatory Cytokines and C-Reactive Protein in Patients with Chronic Periodontitis Submitted to Non-surgical Periodontal Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 27 de julio de 2018;19(7):1927-33.

Cholewa, M., Madziarska, K., Radwan-Oczko, M. The association between periodontal conditions, inflammation, nutritional status and calcium-phosphate metabolism disorders in hemodialysis patients. *J Appl Oral Sci Rev FOB*. 23 de julio de 2018;26:e20170495.

Garneata, L., Slusanschi, O., Preoteasa, E., Corbu-Stancu, A., Mircescu, G. Periodontal status, inflammation, and malnutrition in hemodialysis patients - is there a link? *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. enero de 2015;25(1):67-74.

Papapanou, P.N. Periodontal diseases: basic concepts, association with systemic health, and contemporary studies of pathobiology. *Ann R Australas Coll Dent Surg*. abril de 2012;21:33-42.

Williams, R.C. A century of progress in understanding periodontal disease. *Compend Contin Educ Dent Jamesburg NJ* 1995. mayo de 2002;23(5 Suppl):3-10.

Carvalho, C.R., Costa, J.B., da Silva Morais, A., López-Cebral, R., Silva-Correia, J., Reis, R.L., et ál. Tunable Enzymatically Cross-Linked Silk Fibroin Tubular Conduits for Guided Tissue Regeneration. *Adv Healthc Mater*. 12 de julio de 2018;e1800186.

Artas, G., Gül M., Acikan, I., Kirtay, M., Bozoglan, A., Simsek, S., et ál. A comparison of different bone graft materials in peri-implant guided bone regeneration. *Braz Oral Res*. 10 de julio de 2018;32:e59.

Trobos, M., Juhlin, A., Shah, E.A., Hoffman M, Sahlin H, Dahlin C. In vitro evaluation of barrier function against oral bacteria of dense and expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) membranes for guided bone regeneration. *Clin Implant Dent Relat Res*. 24 de julio de 2018;

Stricker, A., Fleiner, J., Stübinger, S., Fleiner, H., Buser, D., Bosshardt, D.D. Ridge preservation after ridge expansion with simultaneous guided bone regeneration: a preclinical study. *Clin Oral Implants Res*. noviembre de 2016;27(11):e116-24.

Mora, F., Etienne, D., Ouhayoun, J.P. Treatment of interproximal angular defects by guided tissue regeneration: 1 year follow-up. *J Oral Rehabil*. septiembre de 1996;23(9):599-606.

Zumarán, C.C., Parra, M.V., Olate, S.A., Fernández, E.G., Muñoz, F.T., Haidar, ZS.. The 3 R's for Platelet-Rich Fibrin: A «Super» Tri-Dimensional Biomaterial for Contemporary Naturally-Guided Oro-Maxillo-Facial Soft and Hard Tissue Repair, Reconstruction and Regeneration. *Mater Basel Switz*. 26 de julio de 2018;11(8).

Lei, L., Yu, Y., Ke, T., Sun, W., Chen, L. The application of three-dimensional printing model and platelet-rich fibrin (PRF) technology in guided tissue regeneration surgery for severe bone defects. *J Oral Implantol*. 25 de julio de 2018;

Oteri, G., Pizzino, G., Pisano, M., Peditto, M., Squadrito, F., Bitto, A. Polyethylene glycol formulations show different soft tissue remodeling and angiogenesis features. *Tissue Eng Part A*. febrero de 2015;21(3-4):580-5.

Gao, A-G, Zhou, Y-C, Hu, Z-J, Lu, B-B. Ipriflavone promotes osteogenesis of MSCs derived from osteoporotic rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* julio de 2018;22(14):4669-76.

Koolen, M.K.E., Pouran, B., Öner, F.C., Zadpoor, A.A., van der Jagt, O., Weinans, H. Unfocused shockwaves for osteoinduction in bone substitutes in rat cortical bone defects. *PloS One.* 2018;13(7):e0200020.

Santos Kotake, B.G., Gonzaga, M.G., Coutinho-Netto, J., Ervolino, E., de Figueiredo, F.A.T., Issa, J.P.M. Bone repair of critical-sized defects in Wistar rats treated with autogenic, allogenic or xenogenic bone grafts alone or in combination with natural latex fraction F1. *Biomed Mater Bristol Engl.* 8 de febrero de 2018;13(2):025022.

Koscielska-Kasprzak, K., Bartoszek, D., Myska, M., Kamińska, D., Boratyńska, M., Krajewska, M., et al. B Cell Activating Factor (BAFF) in Long-term Kidney Transplant Recipients Is Not a Prognostic Marker for Allograft Dysfunction or Survival. *Transplant Proc.* agosto de 2018;50(6):1750-4.

Yang, W., Chen, Q., Xia, R., Zhang, Y., Shuai L., Lai, J., et al. A novel bioscaffold with naturally-occurring extracellular matrix promotes hepatocyte survival and vessel patency in mouse models of heterologous transplantation. *Biomaterials.* septiembre de 2018;177:52-66.

Mercuri, L.G., Costochondral, Graft Versus Total Alloplastic Joint for Temporomandibular Joint Reconstruction. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* agosto de 2018;30(3):335-42.

Choi, Y-S, Shin, S-O. Results of Hearing Outcome According to the Alloplastic Ossicular Prosthesis Materials. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg Off Publ Assoc Otolaryngol India.* junio de 2018;70(2):184-7.

Desai, J., Patient Perception following Alloplastic Total Temporomandibular Joint Replacement. *Ann Maxillofac Surg.* junio de 2018;8(1):83-5.

Saleem, M., Pisani, F., Zahid, F.M., Georgakopoulos, I., Pustina-Krasniqi, T., Khajanka, E., et al. Adjunctive Platelet-Rich Plasma (PRP) in Infrabony Regenerative Treatment: A Systematic Review and RCT's Meta-Analysis. *Stem Cells Int.* 2018;2018:9594235.

Anitua, E., Piñas, L., Escuer-Artero, V., Fernández, R.S., Alkhraisat, M.H. Short dental implants in patients with oral lichen planus: a long-term follow-up. *Br J Oral Maxillofac Surg.* abril de 2018;56(3):216-20.

Kassolis, J.D., Scheper, M., Jham, B., Reynolds, M.A. Histopathologic findings in bone from edentulous alveolar ridges: a role in osteonecrosis of the jaws? *Bone.* julio de 2010;47(1):127-30.

Butterfield, K.J., Bennett, J., Gronowicz, G., Adams, D. Effect of platelet-rich plasma with autogenous bone graft for maxillary sinus augmentation in a rabbit model. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* marzo de 2005;63(3):370-6.

Arpornmaeklong, P., Kochel, M., Depprich, R., Kübler, N.R., Würzler, K.K. Influence of platelet-rich plasma (PRP) on osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells. An in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* enero de 2004;33(1):60-70.

Shanaman, R., Filstein, M.R., Danesh-Meyer, M.J. Localized ridge augmentation using GBR and platelet-rich plasma: case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent.* agosto de 2001;21(4):345-55.