



PRESERVACIÓN DE ALVEOLO Y REGENERACIÓN ÓSEA HORIZONTAL CON  
CONCENTRADO DE FIBRINA RICA EN PLAQUETAS Y LEUCOCITOS EN  
COMPARACIÓN A CON MEMBRANA DE COLÁGENO

Trabajo de Investigación  
Requisito para optar el Título de  
Especialista en Implantología Oral

Residentes:

Renata Grixolli  
Nicole Moltedo  
Natalia Mariñelarena.  
Docente Guía: Dr. Ignacio Triviño.

Valparaiso – Chile

2021

## AGRADECIMIENTOS

## INDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>3</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>35</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>36</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>37</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>42</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>51</b>
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>56</b>
<b>SUGERENCIAS</b>	<b>57</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>58</b>

## RESUMEN

La pérdida ósea a causa de la pérdida dentaria puede significar una contraindicación a la instalación de un implante. Han surgido diferentes técnicas para devolver volumen óseo, entre ellas el hueso particulado de diferentes orígenes. Las fibrinas y plaquetas pueden mejorar la regeneración ósea acelerando los procesos de cicatrización, tanto de tejido duro como blando. Un derivado de lo anterior, el L-PRF, que tiene propiedades mejoradas como su densa malla de fibrina que permite la neoformación ósea, y además ofrece opciones más económicas para el paciente, presentándose como una alternativa en procedimientos clásicos de regeneración ósea. Al ser una técnica innovadora, es necesario estudiarla para determinar cuán predecible es a largo plazo y para crear un protocolo estandarizado.

Se planteó el objetivo de Conocer la predictibilidad de los procedimientos de Regeneración ósea guiada lateral (ROGL) utilizando xenoinjerto, aloinjerto o autoinjerto junto con membrana de L-PRF en la ganancia ósea en ancho en el reborde alveolar superior e inferior.

Se realizó una búsqueda sistemática de la bibliografía en tres bases de datos electrónicas, PubMed, Scopus y Web of Science utilizando y se modificó la estrategia de búsqueda en relación con la base de datos utilizada.

Se identificaron los títulos y resúmenes en los términos de búsqueda para realizar la selección de artículos, se obtuvieron los textos completos de los artículos para analizarlos.

Se incorporaron estudios clínicos realizados en humanos sistémicamente sanos, que requieran tratamiento de implantes y que investiguen la regeneración ósea guiada horizontal utilizando hueso particulado junto con membrana de L-PRF comparado con hueso particulado y membrana de colágeno.

Palabras llave: dental implant, bone substitutes, L-prf membrane, alveolar ridge augmentation, collagen membran.

## INTRODUCCIÓN

Los cambios a nivel del alveolo post-extracción llevan a una reabsorción ósea tanto horizontal como vertical, comprometiendo de esta forma la arquitectura del reborde alveolar, lo que puede dificultar la instalación del implante en la posición protésicamente guiada y que además pueden comprometer los resultados estéticos de la rehabilitación (1). Con esto, la regeneración ósea guiada se ha convertido en un procedimiento que es parte de la implantología para poder recuperar, limitar o mantener el volumen de la zona desdentada (2). Se han propuesto múltiples técnicas, donde dentro de los materiales más utilizados actualmente es el hueso particulado, ya sea autólogo (2), aloinjerto o xenoinjerto (3) junto con una membrana de colágeno, la cual actúa como una barrera de exclusión celular, que evita que el tejido blando inhiba por contacto la cicatrización del hueso (4). En los últimos años, se ha puesto de manifiesto el papel clave que juegan las plaquetas y la fibrina en la regeneración tisular, en un esfuerzo por mejorar y acelerar la cicatrización de los tejidos blandos y duros. Adicionalmente se ha introducido una segunda generación de estos concentrados, fibrina rica en plaquetas y leucocitos (L – PRF), el cual tiene un potencial en la regeneración naturalmente guiada (5).

Tradicionalmente, estos concentrados plaquetarios por si solos, eran utilizados para la preservación alveolar, cuyo objetivo era mantener las dimensiones del alvéolo o limitar su reabsorción, y no para aumentar volumen óseo, debido a que no eran estables en el tiempo porque se reabsorben a los pocos días y su estructura no era suficientemente rígida para resistir las fuerzas que actúan sobre los tejidos orales. Sin embargo, L-PRF presenta propiedades aceptables, por ejemplo, su lenta y continua liberación de factores de crecimiento (6-8) que permiten acelerar la angiogénesis, su densa malla de fibrina que sirve como andamio, ayudando a la migración de células madre mesenquimales y células osteogénicas para permitir la neoformación ósea (8-10). Sumado a lo anterior, el L-PRF tiene potencial para actuar como una barrera física, evitando el crecimiento descendente de los tejidos blandos gracias a su adecuada resistencia mecánica. Un beneficio adicional es que estos protocolos de concentrado de plaquetas, ofrecen

soluciones más económicas para los pacientes y reducen el malestar postoperatorio gracias a sus propiedades antiinflamatorias (8, 9).

Por lo tanto, hoy en día la literatura ha demostrado que el L-PRF puede ser presentado como una alternativa a los procedimientos clásicos, con una arquitectura de fibras y propiedades mecánicas superiores que lo distinguen de otros tipos de concentrados plaquetarios. No obstante, al ser una técnica innovadora aún faltan estudios que demuestren su predictibilidad a largo plazo, que expliquen cómo este concentrado plaquetario ayuda a mantener el volumen regenerado a pesar de que sus propiedades se pierden entre los 7 y 14 días (5). Además, no existe un protocolo estandarizado claro para los procedimientos quirúrgicos, en cuanto a su manipulación, centrifugado y la cantidad de capas necesarias para que el tratamiento cumpla su objetivo y sea estable en el tiempo .

Con este estudio, se busca investigar qué plantea la literatura respecto al éxito del tratamiento de regeneración ósea guiada horizontal utilizando L-PRF en conjunto con hueso particulado, ya sea xenoinjerto, aloinjerto o autoinjerto, comparándolo con los procedimientos más tradicionales donde se aplica sólo hueso particulado y cómo este concentrado es capaz de mantenerse estable en el tiempo, sin reabsorberse por el período necesario que requiere la maduración del tejido óseo para que el tratamiento sea predecible.

## MARCO TEÓRICO

### TEJIDO ÓSEO

Desde un punto de vista histológico, el hueso es un tejido conjuntivo mineralizado muy vascularizado e innervado. Se compone de células y material extracelular o matriz. La matriz, a su vez, consta de una fracción orgánica y una fracción mineral (11).

**I. Fracción orgánica:** Corresponde al 30% de la composición del hueso y está constituida por una sustancia proteica (90%). Las células quedan incluidas en ellas, ocupando una pequeña proporción dentro del total (2%) (12).

1) Componente proteico: cuyo componente principal es el colágeno de tipo I. Se dispone en forma de fibras con posibilidad de mineralizarse, que confieren al hueso elasticidad y resistencia a la tracción. También se compone de proteínas no colágenas: como la osteocalcina y proteínas óseas morfogénicas (BMP) y de proteoglicanos y glicoproteínas que forman la sustancia fundamental o amorfa, rodeando a las células y al colágeno (13).

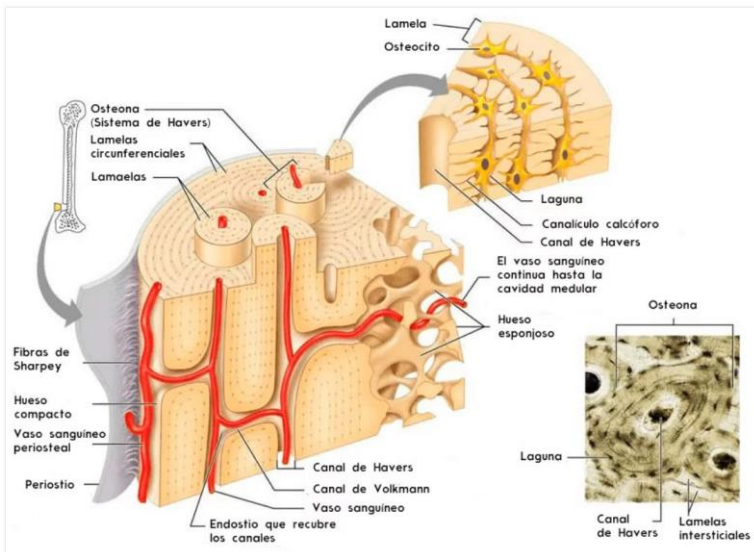
2) Componente celular (12):

Se dividen en dos grupos:

- Línea osteoformadora: Osteoblastos, Osteocitos
- Línea osteodestructura: osteoclastos

**II. Fracción inorgánica o mineral:** Constituye el 50-70% de la composición del hueso. Compuesta por calcio, fosfato y carbonato en forma de pequeños cristales de hidroxiapatita, en menor proporción hay magnesio, sodio, potasio, manganeso y flúor (12).

Presenta una organización en forma de sistemas laminares óseos, la disposición de estas laminillas es la que determina que el hueso sea cortical o esponjoso. Ambos están constituidos por osteonas, que es la unidad anatómica y funcional del tejido óseo. Formado por laminillas concéntricas de matriz ósea alrededor de un canal, el conducto de Havers, que contiene los vasos sanguíneos y nervios que irrigan e inervan estos sistemas (14).



**Imagen 1:** Se observa organización interna del tejido óseo.

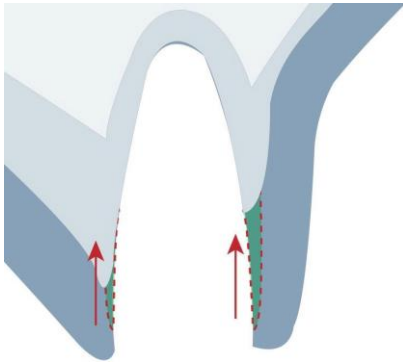
La apófisis alveolar se forma con el desarrollo y la erupción de los dientes e involuciona gradualmente cuando los dientes se pierden. En otras palabras, la formación y la preservación de la apófisis alveolar dependen de la presencia de los dientes (15). El diente y los tejidos de inserción que lo circundan -cemento radicular, ligamento periodontal y hueso fasciculado- establecen una unidad funcional (16). En consecuencia, las fuerzas generadas, por ejemplo, durante la masticación, se transmiten por vía de la raíz y los tejidos de inserción desde la corona del diente hacia las estructuras de tejido duro que soportan carga en la apófisis alveolar, donde se dispersan (17). La pérdida de los dientes y la pérdida o la modificación funcional dentro del alvéolo y en torno de él dan como resultado una serie de alteraciones adaptativas de la porción ahora edéntula del reborde alveolar (15). Así, está bien documentado que después de extracciones dentales, ocurren cambios en la arquitectura ósea, en un evento complejo que involucra

componentes estructurales, funcionales y fisiológicos de remodelación de tejidos duros y blandos, lo cual resulta en una reducción en las dimensiones de la cresta alveolar tanto en alto como ancho (18).

La ley de Wolf (1892) establece que el hueso se remodela en función de las fuerzas que actúan sobre él (19). Cada vez que se modifica la función del hueso, se produce un cambio apreciable en la arquitectura interna y la configuración externa. El hueso necesita determinados estímulos para mantener su forma y densidad. Una presión del 4% sobre el sistema esquelético permite mantener el hueso y ayuda a equilibrar los fenómenos de reabsorción a aposición. Los dientes transmiten las fuerzas de compresión y de tracción al hueso circundante (20).

Mucho se habla del bundle bone, término histológico empleado para describir la porción del hueso alveolar que rodea al diente y en donde están insertadas las fibras colágenas del ligamento periodontal. Según Araujo y Cols (2005) la región crestal de la pared en la zona vestibular esta formada exclusivamente por bundle bone, mientras que en la región lingual/palatina esta compuesta por una combinación de bundle bone y hueso laminillar. Después de la extracción dental, la falta de estímulos sobre el hueso residual lleva a la pérdida de función y su completa reabsorción, causando una reducción del componente vertical producto de la pérdida del aporte sanguíneo el cual viene directamente del ligamento periodontal que desaparece después de una exodoncia (21).

Se ha demostrado que dos semanas después de la pérdida dentaria la mayor parte del bundle bone en la zona mesial y distal del alveólo es reemplazado. Por lo tanto, su reabsorción temprana, se puede explicar en parte, por la marcada reducción de la altura de la pared bucal que ocurre entre la 1 y 4 semana (21).



**Imagen 2:** Reabsorción del bundle bone posterior a exodoncia. *Imagen extraída de internet.*

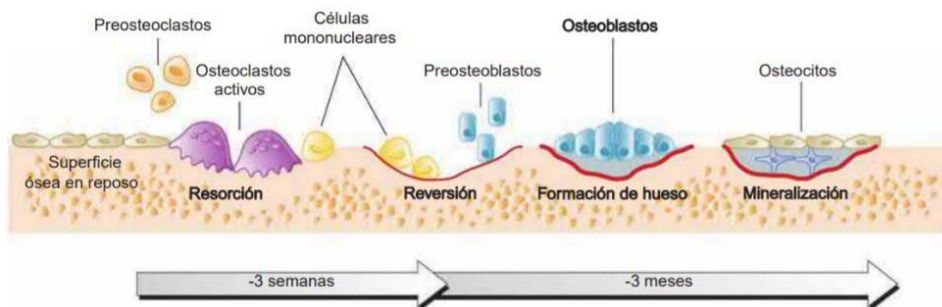
El ancho del reborde disminuye un 25% durante el año posterior a la pérdida del diente (20) y el 75% de los cambios generalmente ocurren dentro de los primeros 3 meses y después de la extracción del diente y tienen una mayor magnitud en la tabla vestibular que generalmente más delgada (22, 23). En un promedio de 3 a 5 mm de ancho, y de 0,4 a 3,9 mm de altura después de 6 meses (7).



**Imagen 3:** Corte histológico (vestibulolingual) del perfil de un alvéolo en un perro después de transcurridas (a)1, (b)2, (c) 4 y (d) 8 semanas de cicatrización desde la extracción dental (15).

Una lesión en los huesos maxilares se recupera siguiendo las etapas del proceso de cicatrización del hueso intramembranoso, es decir, formación de hueso sobre las membranas de tejido conectivo fibroso, a partir del mesénquima sin pasar por una etapa cartilaginosa (24).

La cicatrización ideal del hueso promueve la formación de tejido de manera tal que conserva la estructura y la función originales. Con el tiempo, el hueso sigue recibiendo el daño del esfuerzo mecánico, que producen microfracturas y otros defectos en la arquitectura ósea. Para evitar lesiones mayores, el hueso sufre un proceso de remodelado natural para regenerarse o renovarse (15). Todo ello está regido por una serie de complejas interacciones entre factores de crecimiento, hormonas y citoquinas. Se trata de un constante proceso de remodelación ósea que sucede durante toda la vida. A nivel microscópico el remodelado óseo se produce en pequeñas áreas de la cortical o de la superficie trabecular, llamadas Unidades Básicas Multicelulares. En el esqueleto humano existen 35 millones de unidades básicas multicelulares y cada año se activan 3-4 millones, por lo que el esqueleto se renueva totalmente cada 10 años, permitiendo la homeostasis del metabolismo fosfocálcico (25).



**Imagen 4:** Proceso de remodelación ósea que transcurre durante la vida.

*Imagen extraída de internet*

En este proceso, la resorción ósea hecha por osteoclastos ocurre primero durante un período de 3-4 semanas, junto con la señalización celular para atraer a los osteoblastos hacia la zona. Entonces, los osteoblastos forman hueso durante 3-4 meses, con un período latente entre la resorción y la formación de hueso, denominado fase de reversión. El hueso trabecular experimenta un grado significativamente más alto de recambio óseo que hueso cortical (15).

Dentro del marco de todo este proceso de osificación existen 3 mecanismos de control óseo (24):

- 1) Osteoinducción: Transformación de células precursoras en células osteogénicas.
- 2) Osteogénesis: Las células osteogénicas forman depósitos de matriz mineralizada.
- 3) Osteoconducción: Formación de hueso sobre la superficie de un andamio (matriz colágena fisiológica o el andamio implantado).

## FASES DE LA CICATRIZACIÓN ALVEOLAR (15, 26)

### I. Extracción dental, sangrado y coágulo sanguíneo.

Inmediatamente después de la extracción de un diente, la sangre de los vasos cortados llena la cavidad. Las proteínas derivadas de los vasos y de las células dañadas inician una serie de acontecimientos que llevan a la formación de una red de fibrina. Las plaquetas forman cúmulos e interactúan con la red de fibrina para formar un coágulo sanguíneo que tapona efectivamente los vasos cortados y detiene el sangrado. El coágulo actúa como una matriz física que orienta los movimientos de las células y además contiene sustancias importantes para los mecanismos de cicatrización ulteriores como factores de crecimiento que 1) influyen sobre las células mesenquimatosas y 2) aumentan la actividad de las células de la inflamación.

II. Limpieza de la herida y formación de tejido de granulación (2 a 3 días post extracción).

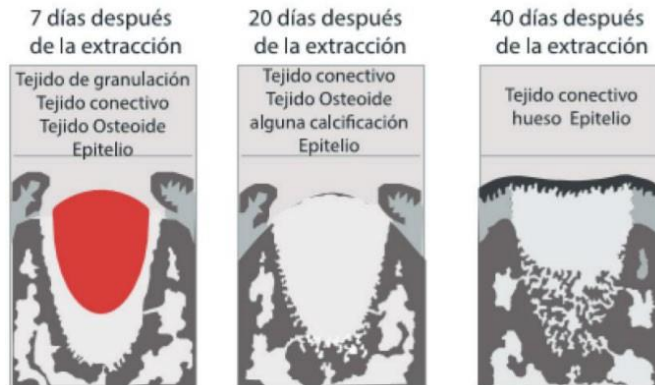
Luego, el coágulo de sangre se empieza a degradar y ocurre la limpieza de la herida. Las células mesenquimatosas comienzan a proliferar y depositan componentes de la matriz y se forma el tejido de granulación que sustituye al coágulo de sangre. Este tejido contendrá macrófagos y gran cantidad de células semejantes a fibroblastos así como numerosos vasos sanguíneos neoformados (angiogénesis) que suministran el oxígeno y los nutrientes necesarios para la cantidad creciente de células del nuevo tejido conjuntivo provisional.



**Imagen 5:** Cambios en el alveolo post extracción entre los 2 y 4 días después (26).

III. Formación primaria de tejido osteoide y proliferación epitelial (7 -20 días post extracción)

Las células osteoprogenitoras se diferencian en osteoblastos que producen una matriz de fibras colágenas que adquiere un patrón reticular (osteoide), y dentro de este comienza el proceso de mineralización. Este hueso recién formado se caracteriza por 1) su depósito veloz y sus proyecciones digitiformes a lo largo de los vasos sanguíneos, 2) la matriz colágena desorganizada, 3) la gran cantidad de osteoblastos que quedan atrapados en la matriz mineralizada y 4) su escasa capacidad de soportar cargas. Las trabéculas se van engrosando por el agregado de más hueso reticular.

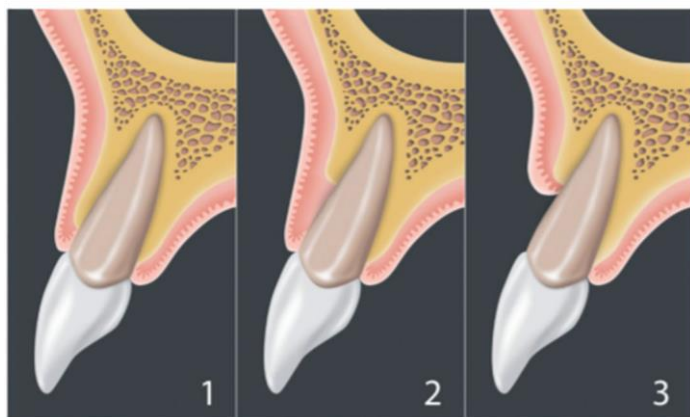


**Imagen 6:** Cambios en el alveolo post extracción entre los 7 y 40 días después (26).

- IV. Modelado y remodelado tisular: el hueso reticular (hueso esponjoso primario) es reemplazado por hueso lamelar y médula ósea (proceso tarda varios meses). La entrada del alveolo inicialmente está constituida por hueso reticular que posteriormente es sustituido por laminar, el cual se continúa con la tabla cortical de la periferia del sitio edéntulo (proceso de corticalización).

## PRESERVACIÓN ALVEOLAR

Los cambios generados en los tejidos pueden ser un problema que dificulten la colocación de un implante dental y su posterior rehabilitación (27). Por ello se introdujo el término "Preservación del reborde alveolar" (ARP), el que ha sido definido como "cualquier procedimiento realizado en el momento o después de una extracción, diseñada para minimizar la reabsorción externa de la cresta y maximizar la formación ósea dentro del alvéolo". Sin embargo, se ha demostrado que la preservación de la cresta alveolar no previene completamente la pérdida ósea, únicamente ayuda a reducir la magnitud de dicha pérdida, dependiendo de diversos factores tales como los biomateriales, la técnica utilizada, entre otros (28).



**Imagen 7:** Clasificación de alveolo fresco post exodoncia de 3 tipos: 1) El tejido blando vestibular y la tabla ósea vestibular están a un nivel normal en relación al límite amelocementario del diente pre extraído y permanecen intactos post extracción. 2) El tejido blando vestibular está presente pero la tabla

se ha perdido parcialmente luego de la extracción del diente. 3) El tejido blando vestibular y la tabla ósea se han perdido luego de la extracción dentaria. *Imagen extraída de internet.*

Los procedimientos de ARP se realizan en sitios donde la pared vestibular tiene un grosor menor a 1,5-2 mm, donde esté perdida o hayan sido dañadas una o más paredes alveolares o cuando sea crucial mantener el volumen óseo para así disminuir el riesgo de comprometer estructuras anatómicas (seno maxilar, nervio dentario inferior) y en sitios con alta demanda estética necesaria para una futura rehabilitación ya sea con implantes o con prótesis parcial fija (29).

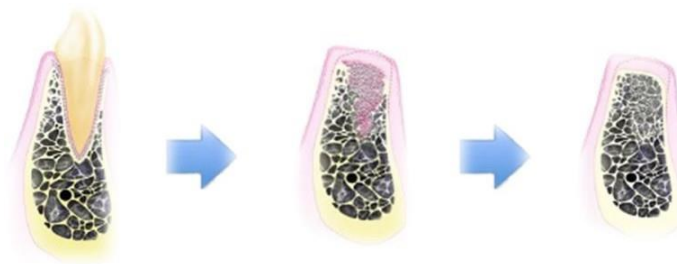
Un material ideal para la preservación alveolar debe ser capaz de evitar la reducción volumétrica que a menudo ocurre, y permanecer como un entramado hasta que se haya producido una correcta cicatrización y formación ósea. La sustitución o el reemplazo del material debe permitir el inicio de la osteogénesis y servir como una red que soporte el crecimiento óseo (30).

Se han empleado diferentes materiales en los procedimientos de preservación del reborde alveolar. Uno puede utilizar injertos de hueso particulado autógeno y no-autógeno. Existen algunos reportes también en los cuales se utilizan bloques de hueso autógeno (30, 31).

En cuanto al uso de barreras, se han utilizado también distintos materiales, tales como membranas no reabsorbibles, membranas reabsorbibles, polímeros glicólicos/lácticos, matriz dérmica acelular, así como esponjas de colágeno. Tejidos autógenos tales como el injerto de encía libre, injerto de tejido conectivo subepitelial, colgajos lateralmente posicionados o pediculados y colgajos de posicionamiento coronal, también pueden ser utilizados para cubrir el injerto óseo. El material utilizado como barrera puede terminar completamente cubierto mediante un colgajo de avance coronal o puede permanecer expuesto en el área correspondiente al diente extraído (31).

Otros métodos comúnmente utilizados son (32):

1. Injerto óseo dentro de el alveolo cubierto con membrana y colgajo desplazado para lograr cierre primario parcial o completo de la herida.
2. Cubrir el injerto óseo mediante un colgajo rotacional o desplazado coronalmente pero sin membrana.
3. Membrana sola sobre el alveolo, cubriendo de forma parcial o total utilizando tejidos blandos.

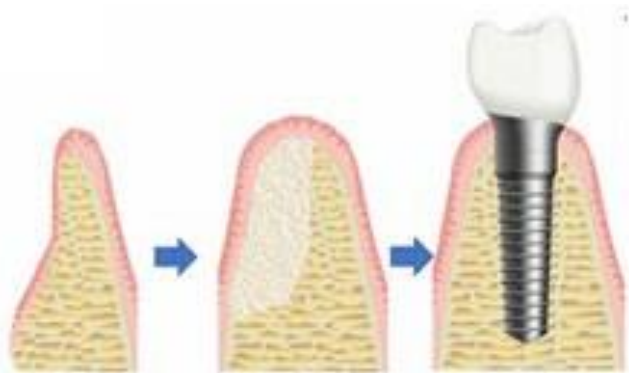


**Imagen 8:** Curación del alveolo posterior a una preservación del reborde alveolar con injerto óseo. *Imagen extraída de internet.*

## REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA

Luego, se propuso el concepto de “Regeneración ósea guiada (ROG), el cual fue introducido por Dahlin et al (1988), con el objetivo de devolver el volumen óseo perdido, y de lograr una mayor estabilidad primaria de los implantes dentales. El principio de la ROG se fundamenta en la utilización de sistemas barrera mediante membranas que aíslan un determinado defecto óseo, excluyendo células provenientes del epitelio gingival y el tejido conectivo en el proceso de cicatrización (33), propiciando de esta manera que el defecto óseo conserve únicamente células osteoprogenitoras (COP). Estudios han demostrado que no hay diferencia entre un hueso alveolar residual nativo y uno regenerado para la supervivencia de los implantes, por lo cual la ROG asegura ser un procedimiento altamente efectivo (34).

Tradicionalmente los defectos óseos se han tratado implantando tejidos autólogos, alogénicos, xenogénicos, o en otros casos utilizando sustitutos sintéticos o también llamados materiales aloplásticos (35).



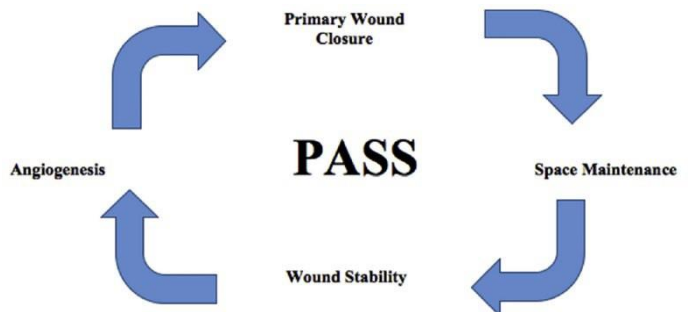
**Imagen 9:** Se observa la necesidad de regenerar para poder colocar el implante en la posición protésicamente guiada (27).

Se establecen ciertas condiciones para la predictibilidad de la formación del nuevo tejido óseo (35, 36):

- 1) Presencia de células osteogénicas en vecindad con el defecto óseo.
- 2) Adecuada vascularización procedente de la superficie ósea adyacente (canales de Volkman y compartimentos medulares).
- 3) Estabilidad mecánica de la zona herida durante el periodo de cicatrización.
- 4) Mantenimiento del espacio entre la membrana y el tejido óseo remanente.
- 5) La membrana debe ser capaz de excluir células del tejido conectivo o de tejidos blandos del espacio creado por la membrana.
- 6) Biocompatibilidad del material implantado, el cual debe ser químicamente estable y/o biodegradable en productos no tóxicos.
- 7) Estable en el tiempo, para permanecer in situ al menos 16 semanas.
- 8) Propiedades mecánicas y físicas (diseño, tamaño, forma) adecuadas a la finalidad que cumplirán.

Una ROG exitosa sigue los llamados principios PASS (37):

1. Cierre primario de la herida.
2. Angiogénesis.
3. Mantenimiento del espacio.
4. Estabilidad de la herida.



## Clasificación Salama y Salama (1993) (38)

<i>Tipo I</i>	<i>Tipo II</i>	<i>Tipo III</i>
Buen potencial regenerativo y buen pronóstico estético.	Entorno estético y regenerativo moderadamente comprometidos.	Ambos entornos comprometidos gravemente.
4-3 paredes del alveolo (dehiscencia < 5 mm)	Dehiscencia > 5 mm.	Dimensiones vertical y bucolingual son inadecuadas.
Hueso disponible (4-6 mm) más allá del ápice.	Recesión importante.	Recesión y pérdida grave de la tabla vestibular.
Discrepancia aceptable entre la cresta ósea y el cuello del implante.	Discrepancia entre la cresta ósea y el cuello del diente adyacente.	Defecto circunferencial grave.
La tabla vestibular es adecuada.	Pérdida moderada de la tabla vestibular.	

**Tabla I:** Clasificación basada en los defectos intraóseos. Sistematiza el rango de potencial regenerativo, se discuten los parámetros para la colocación y el aumento de la cresta (38).

En la planificación tanto de la ROG como ARP deben considerarse al menos 3 factores claves (37):

- 1) La salud del paciente, tanto oral como sistémico: cualquier enfermedad o infección bucal debe ser tratada y estabilizada.
- 2) El tamaño y la morfología del defecto óseo.
- 3) Plan de tratamiento protésico.

## INJERTOS OSEOS

Actualmente existe controversia en la literatura sobre qué material de injerto es el ideal. Este debe ser capaz de minimizar la remodelación de la cresta y promover la formación de hueso lo más rápido posible para acortar los tiempos de tratamiento (7).

Los injertos óseos pueden provenir de diferente origen, como autógeno (del mismo individuo), alógeno (de la misma especie, pero diferente individuo), xenógeno (de una especie diferente al individuo) y aloplásico (de origen sintético o mineral), cada uno con una o más de las siguientes cualidades: osteoconductora, osteoinductora y osteogénica (34).

Se indica un biomaterial osteoinductivo mientras menor número de paredes óseas tenga el defecto óseo. En la osteoconducción el biomaterial proporciona un andamio o scaffold en el que se depositan las células progenitoras y todo tiene lugar toda la bioquímica necesaria para el crecimiento óseo y mineralización de la matriz ósea. En la Osteogénesis, la deposición de nuevo hueso por parte de estas células osteogénicas se da después de la osteoconducción, y generalmente es un proceso donde solo participa el organismo y no tiene tanto protagonismo el biomaterial. Sin embargo, hay biomateriales que han demostrado estimular la osteogénesis, tal como es el caso del plasma rico en plaquetas (24).

## TIPOS DE INJERTOS ÓSEOS

1) Hueso autólogo: siempre ha sido el "Gold Standard", por su capacidad de transferir células osteogénicas al sitio regenerado (7, 39). No obstante, posee varios inconvenientes, entre ellos una rápida revascularización y reabsorción del material, mayor morbilidad y complicaciones relacionadas con el sitio donante, tales infección, sangrado, dolor, edema y daño a nervios y vasos sanguíneos; así como la limitada disponibilidad del injerto, no permitiendo obtener cantidad ilimitadas de material (40). Las complicaciones asociadas con la obtención de injertos autólogos, especialmente los

extraorales, y la limitada disponibilidad en algunos pacientes explica la necesidad de emplear sustitutos óseos para minimizar estas complicaciones y restricciones (41).

Al comienzo, el injerto de hueso autólogo presenta una necrosis parcial, y posteriormente va reabsorbiéndose, a la vez que actúa de soporte para la neoformación de hueso. Su manipulación rápida y fijación en el lecho permitirá la supervivencia celular y la revitalización del injerto en su nueva localización (42). La supervivencia de los osteocitos está determinada por la proximidad del suministro vascular, no pudiendo sobrevivir si se encuentran alejados más de 200  $\mu\text{m}$  de un vaso sanguíneo (43). Los injertos corticales tienen menor número de células osteogénicas, por lo que podrían no ser capaces de mantener la viabilidad celular, en cambio, los esponjosos presentan en principio una mayor supervivencia debido a la mayor difusión de nutrientes y grado de revascularización desde el lecho receptor (44). La curación del injerto autólogo implica tanto la osteoconducción, donde el nuevo hueso se forma alrededor del injerto a medida que éste se va reabsorbiendo, como la osteoinducción, donde las proteínas presentes en el hueso son capaces de estimular a osteoblastos o a sus células precursoras para la neoformación ósea.

Desde un punto de vista clínico, los injertos en bloque presentan mayor dificultad de adaptación a la zona receptora, por lo que suele ser combinado con particulado para relleno de defectos y así evitar espacios vacíos, disminuyendo el riesgo de invasión de tejido blando a la región regenerada (45).

2) Aloinjertos: provienen de individuos de la misma especie y presentan propiedades osteoconductoras que estimulan la formación de hueso. Algunos ejemplos son el hueso fresco-congelado, el hueso deshidratado congelado y hueso desmineralizado liofilizado. Los bancos de hueso posibilitan disponer de una cantidad ilimitada de hueso y sin la morbilidad de su extracción. Inevitablemente, se plantea el riesgo de transmisión de enfermedades para los receptores de los aloinjertos, por lo que el reto de mantener los injertos seguros resulta esencial y una premisa fundamental, consiste en contar con un adecuado y fiable banco de huesos y tejidos (46). Los aloinjertos presentan una serie de ventajas frente al autólogo, ya que evitan la morbilidad del sitio donante y el compromiso

de tejidos sanos del huésped, presentan disponibilidad inmediata, posibilidad de obtener tamaños, formas y cantidad apropiada, y almacenamiento durante largos periodos de tiempo. Sin embargo, no se debe olvidar sus inconvenientes, como la transmisión potencial de enfermedad y respuesta antigénica (47).

3) Xenoinjertos: Son sustitutos óseos procedentes de especies distintas al receptor, bien de animales (de origen porcino o bovino) o minerales semejantes al hueso, derivados de corales o algas, Son biocompatibles y presentan propiedades osteoconductoras, soportando el crecimiento vascular, la migración y diferenciación celular y la consecuente formación de hueso siempre en un medio osteogénico propicio. No generan reacciones adversas o respuestas inflamatorias. Sin embargo, persiste la controversia sobre si es realmente reabsorbible, y si la presencia de partículas de injerto residual puede interferir con el proceso de cicatrización del hueso. (7, 39). Los xenoinjertos presentan una fácil disponibilidad y están íntegramente libres de peligro de transmisión de enfermedades, siempre y cuando se cumplan los protocolos de procesamiento de esterilización. Los xenoinjertos más usados en la práctica diaria son, los derivados de hueso bovino, porcino y equino (48). El xenoinjerto más estudiado clínica e histológicamente es el de origen bovino. Estudios previos han demostraron la integración de implantes dentales en áreas regeneradas con este biomaterial, presentando una lenta reabsorción, al observarse partículas del biomaterial incluso hasta 3 años de la intervención quirúrgica (49). Dentro de este grupo, el hueso bovino mineralizado es el que presenta mayor soporte científico en la literatura, ya que ha sido sometido a pruebas tanto in vitro como in vivo en un gran número de estudios (49). Con respecto a los del origen porcino, Nannmark & Sennerby (48) confirmaron las propiedades osteoconductoras de este hueso, y observaron cómo se fue reabsorbiendo y remodelando con la formación de osteomas en las proximidades a las partículas de xenoinjerto.

En una revisión sistemática donde se compara los distintos tipos de injertos (50), se encontró que los xenoinjertos tenían mejores resultados, seguido de aloinjertos y materiales aloplásticos en comparación con los autoinjertos. La cantidad de material de

injerto residual fue más alto para aloinjertos, seguido de xenoinjertos y materiales aloplásticos. Incluso si estos materiales pueden disminuir la resorción ósea alveolar, su remodelación puede tener resultados desfavorables debido a su naturaleza avascular. La alta concentración de partículas sustitutas restantes puede también disminuir el contacto final hueso-implante (BIC) (23) y su alto costo puede también ser un factor limitante para su uso. Los autoinjertos son una alternativa, pero a menudo implican morbilidad en el sitio donante y / o una disponibilidad limitada (51).

## GENERALIDADES DE MEMBRANAS

Las membranas de barrera se utilizan con frecuencia para estabilizar los materiales de injerto, limitar su reabsorción y para servir como barrera de separación del tejido ya que la tasa de renovación de los tejidos blandos es más rápida que el de la formación de tejido óseo, por lo que se evita que los tejidos blandos invadan el espacio del defecto donde se va a poner hueso nuevo regenerado (37, 52).

No todas las membranas se comportan biológicamente de la misma manera, ya que difieren de su origen y estructura, con reflejos en sus propiedades mecánicas y en su desempeño clínico (53).

Es importante lograr una correcta fijación de la membrana ya que un micromovimiento de la membrana o del injerto contenido puede influir en el volumen del sitio aumentado durante el período de cicatrización, especialmente con injertos óseos particulados (54). Urban comparó diferentes grupos de tratamiento de ROG, incluidos los procedimientos con fijación de membrana o no. Los grupos con estabilización de membranas siempre mostraron mejores resultados, evitando la migración del injerto y el colapso de la membrana (54).

Las membranas de barrera deben cumplir las siguientes características (34):

- Biocompatibilidad: evitar una reacción inmune o citotóxica, además de causar un efecto positivo en los tejidos circundantes, produciendo así una cicatrización del defecto.
- Mantener el espacio: facilitando la formación ósea
- Oclusividad: evitar el paso de tejidos blandos al interior del sitio regenerado, solo permitiendo el paso de sustancias bioactivas como el oxígeno
- Facilidad al manejo: no deben ser demasiado rígidas ya que pueden causar una dehiscencia de tejidos blandos.

Existen dos tipos de membranas, las reabsorbibles y no reabsorbibles:

- I. Membranas no reabsorbibles: No son degradadas, por lo cual tienen el beneficio de proporcionar efecto de barrera hasta el momento de removerlas, además son más rígidas por lo que se usan principalmente en defectos alveolares verticales. Encontramos las membranas de politetrafluoretileno expandido, politetrafluoretileno reforzado con titanio y mallas de titanio (53).

#### 1) Membranas de PTFE



**Imagen 10:** Membranas de PTFE. *Imágenes extraídas de [www.biohorizons.com](http://www.biohorizons.com)*

El politetrafluoretileno es un polímero de flúorcarbono inerte, biocompatible, no poroso, que no permite el crecimiento del tejido hacia adentro y no provoca reacción de cuerpo extraño. El politetrafluoretileno expandido (e-PTFE) es químicamente idéntico al anterior, provoca mínima reacción tisular inflamatoria en una variedad de tejidos donde es colocado, cuando se fabrica adecuadamente permite que el tejido crezca hacia adentro y ha sido empleado como material para injerto vascular por más de 20 años (55).

Las membranas de e-PTFE presentan diferentes tipos de diseño dependiendo de cada necesidad. Entre las ventajas del teflón tenemos:

- Previene mecánicamente el contacto de células epiteliales y conectivas con la superficie radicular, por un fenómeno de inhibición de contacto (56).

- Por su superficie lisa impide la colonización bacteriana disminuyendo así el riesgo de infecciones en el sitio tratado (56).

## 2) Mallas de titanio

La malla de titanio (Ti) se ha utilizado ampliamente en cirugía oral y maxilofacial para la reconstrucción de defectos óseos. Como alternativa a las membranas no reabsorbibles, éstas exhiben excelentes propiedades mecánicas como baja densidad, plasticidad y bajo peso, además de ser resistentes a la corrosión, además su rigidez es capaz de mantener de forma correcta el espacio y evita el colapso del contorno, su elasticidad limita la compresión de la mucosa y su estabilidad controla el desplazamiento del injerto (52, 57). Se señala también que los poros de la malla desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento del suministro de sangre al injerto (52).

Sin embargo, existen algunas desventajas importantes descritas en la literatura que limitan su aplicación en ROG, como la necesidad una segunda cirugía para su eliminación y posibles lesiones en tejido blando al momento de la extirpación. También es necesario un proceso de manipulación de corte, recorte y flexión de la malla que requiere mayor tiempo clínico y experiencia del operador (52).

Recientemente, la malla de titanio preformada (PFTM) se ha introducido para superar las desventajas de la convencional, que fue fabricada de manera uniforme como una placa de dos dimensiones sin tener en consideración los tipos de defectos del hueso. Por lo tanto, las PFTM han sido diseñadas en base a varias formas de defectos óseos comúnmente observados en la clínica, y el operador puede minimizar procedimientos

manuales para su uso en ROG. Este nuevo sistema se compone del anclaje, tapa de la cubierta, y PFTM, que se selecciona de acuerdo al tamaño y forma del defecto óseo (52).



**Imagen 11:** Se observa la PFTM, junto con sus componentes como anclaje y tapa de la cubierta (52).

## II. Membranas reabsorbibles:

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 (58). Idealmente, la tasa de biodegradación de las membranas debería coincidir con la tasa de formación de tejido nuevo sin que queden materiales residuales (53). La cicatrización primaria de los tejidos blandos periodontales ocurre a los 14 días, por lo cual se requiere que las membranas se preserven en el sitio durante ese tiempo (34).

Tienen ventajas como que no requieren un segundo acto quirúrgico para ser removidas, menor riesgo de exposición y disminuye la morbilidad del paciente. Su principal desventaja es su poca resistencia a la presión, lo que reduce su capacidad para mantener el espacio (53).

Actualmente, la mayoría de las membranas reabsorbibles están hechas de colágeno y hay una variedad de membranas disponibles comercialmente (53).

<i>Nombre comercial</i>	<i>Producido por/para</i>	<i>Origen</i>	<i>Enlace cruzado</i>	<i>Barrera effect (semanas)</i>
Biomend	Matriz de colágeno	Ganado tendón	Si	8
Biomend extend	Matriz de colágeno	Ganado tendón	Si	18
Osseoguard	Matriz de colágeno	Ganado tendón	Si	26 - 38
Bio - Gide	Geistlich Pharma Ag	Dermis Porcina	No	24
Mem-Lok RCM	Matriz de colágeno	Ganado tendón	Si	26 - 38
Mem-Lok flexible	Matriz de colágeno	Peritoneo porcino	Si	12 - 16
Ossix Plus	Datum Dental Ltd.	Tendón porcino	Si	16 - 24
Creos Xenoprotect	Nobel Biocare	Porcino	No	12 - 16
Biocolágeno	Spa Bioteck	Tendón equino Tipo I colágeno	No	4 - 6
Corazón	Spa Bioteck	Pericardio equino	No	12 - 16
Citoplasto	Matriz de colágeno	Bovino tendón tipo I	Si	26 - 38
Collatape	Zimmer - Biomet	Ganado de colágeno	No	1 - 2
Jason	MBP GmbH	Pericardio porcino	No	8 - 12
Collprotect	Biomateriales de Bottis	Dermis porcina	Si	4 - 8
Dynamatryx	Keystone dental	Submucosa porcina	No	-----
Ez Cure	Biomatiant	Tipo a base de porcino purificado I y III colágeno	Si	12

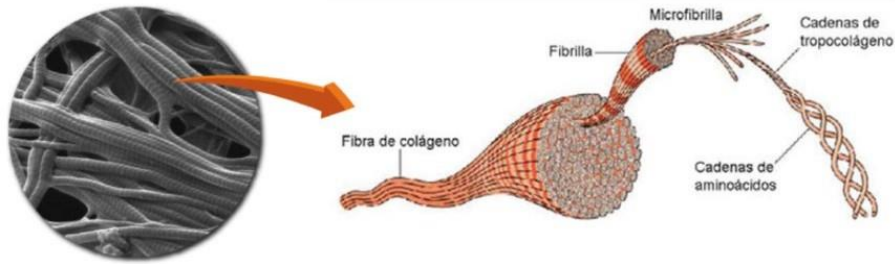
**Tabla II:** Lista No exhaustiva de membranas de colágeno disponibles para uso clínico (nd: no declarado).

Los colágenos son una familia de diferentes tipos de proteínas estructurales que se encuentran en muchos tejidos humanos, como la piel, los vasos sanguíneos y los huesos. El colágeno puede ser sintetizado por muchas células especializadas en el cuerpo humano, dependiendo de la localización; los fibroblastos son responsables de la producción de colágeno en el tejido conectivo, mientras que los osteoblastos del hueso (53).



**Imagen 12:** Membrana colágena Biomend extend en distintos tamaños. *Imagen extraída de página comercial de Zimmer.*

La molécula de colágeno sola no es estable. Por lo tanto, en la naturaleza está dispuesto en una estructura de triple hélice, también llamada fibrilla de colágeno. A continuación, se organizan muchas fibrillas para obtener una fibra de colágeno. Existen diferentes tipos de colágeno, según la ubicación y la función. Hasta la fecha, se han clasificado más de 20 tipos. El colágeno de tipo I a tipo IV es el más común en el cuerpo humano. El colágeno tipo I también es el componente principal de varias membranas de colágeno (MC) disponibles comercialmente (53).



**Imagen 13:** A) Fibras de colágeno vistas con microscopio eléctrico y B) Estructura de una fibra de colágeno. *Imagen extraída de internet.*

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 (59).

Membranas de colágeno *cross-linked*:

Para mejorar la resistencia a la degradación y prolongar el efecto de la membrana de colágeno se desarrollaron procesos físicos, químicos y enzimáticos para mejorar la durabilidad, reticulando las fibras de colágeno existentes. Se dice que este tipo de membrana presentan una mayor resistencia a la exposición en la cavidad oral y permite entonces el crecimiento epitelial sobre ella misma, mientras la ROG se lleva a cabo (60).

#### COMPARACIÓN DE MEMBRANA REABSORBIBLE CON NO REABSORBIBLE

La membrana colágena se prefiere en caso de realizar una ROG horizontal, ya que tiene una buena biocompatibilidad y elimina la segunda cirugía para su retiro. Por otro lado, la membrana de e-PTFE y malla de titanio (Ti) tienen una excelente resistencia mecánica y se utilizan principalmente en procedimientos quirúrgicos donde se necesita estabilizar mayor cantidad de injerto óseo (37).

La evidencia actual apoya el uso de membranas no reabsorbibles y membranas reabsorbibles. La principal desventaja de las membranas no reabsorbibles fue una mayor tasa de dehiscencias de la herida lo que lleva a una alta incidencia de infecciones y

eventos adversos en la cicatrización de heridas, para las membranas reabsorbibles, en cambio, las limitaciones son la falta de mantenimiento del espacio y un tiempo de degradación más corto (37).

En general, por sus propiedades biológicas, la cicatrización de los tejidos blandos mejora en presencia de membranas biorreabsorbibles en comparación con membranas no reabsorbibles. Recientemente (61), han demostrado que los CM actúan como compartimentos bioactivos en lugar de barreras pasivas, ya que participan en la atracción de células hacia el área de la herida, que secretan señales para la regeneración y remodelación ósea, y promueven la expresión de factores quimiotácticos, modulando así el comportamiento osteogénico general. Además, la CM puede adsorber mediadores y factores de crecimiento liberados por el hueso y las células, un proceso molecular que podría mejorar la regeneración ósea guiada. Una desventaja de la MC está relacionada con sus propiedades mecánicas, que pueden conducir colapso del defecto óseo; por lo tanto, se recomienda su combinación con un injerto óseo cuando se aplica clínicamente (61).

## DEFINICIÓN CONCENTRADOS PLAQUETARIOS

Los concentrados de plaquetas para uso tópico e infiltrativo son, en primer lugar, extractos de sangre obtenidos después de varios procesamientos de una muestra de completa, principalmente mediante centrifugación. Su objetivo es separar los componentes sanguíneos para descartar elementos considerados no utilizables (principalmente los glóbulos rojos) y recolectar o concentrar los elementos que puedan servir para aplicaciones terapéuticas (fibrinógeno / fibrina, plaquetas, factores de crecimiento, leucocitos y otras formas de células circulantes) (62).

Actualmente existe un sistema de clasificación simple que divide los concentrados plaquetarios en función de su arquitectura de fibrina y contenido celular. Son 4 familias principales, las cuales presentan diferentes mecanismos biológicos y aplicaciones clínicas. Estas son (62-66):

1. Plasma Rico en Plaquetas puro (P-PRP).
2. Plasma rico en plaquetas y leucocitos (L-PRP).
3. Fibrina rica en plaquetas pura (P-PRF).
4. Fibrina rica en plaquetas y leucocitos. (L-PRF).

Se propusieron algunas aplicaciones de esta técnica con interesantes resultados en medicina deportiva y ortopedia (8).

La fibrina rica en plaquetas y leucocitos (L-PRF) fue descrita por primera vez por el Dr. Joseph Choukroun et al. en Francia (2001), como una versión mejorada del PRP. Choukroun utilizó sangre autóloga para establecer un coágulo de fibrina rico en plaquetas con la ayuda de un centrífuga (3, 5, 7, 8, 10, 22, 65, 67, 68).

El coagulo o membrana de L-PRF, es en esencia, una estructura tetramolecular (65) compuesta por la matriz de fibrina reabsorbible, fuertemente polimerizada (16) que se obtiene como resultado de una polimerización lenta (7, 22), y en donde plaquetas, citocinas, leucocitos (22, 65) y células madres circulantes quedan atrapadas pudiendo liberarse dentro de un cierto período de tiempo (7, 10, 62, 63, 69).

L-PRF consta de tres componentes diferentes obtenidos de la muestra inicial de sangre, los cuales pueden influir en la angiogénesis y la cicatrización de tejidos: (10, 22, 63)

- A) Glóbulos blancos (> 75%), en su mayoría linfocitos, presenta también neutrófilos y macrófagos. (10, 22, 63, 70).
- B) Las plaquetas (> 90%) que liberan una gran cantidad de factores de crecimiento y citocinas tras su degranulación (10, 22, 63, 70).
- C) La matriz de fibrina, que además contiene fibronectina, vitronectina y trombospondina (10) (W).



**Imagen 14:** Imágenes de coágulo de L-PRF, obtenido posterior al proceso de centrifugado (69).

La composición final de este concentrado, incluida la liberación de factores de crecimiento, características físicas, etc., así como el rendimiento clínico depende de varios aspectos. incluido el tiempo de centrifugado, la velocidad y la fuerza g, aunque también difiere significativamente entre centrifugadoras (71).

### EFFECTOS BIOLÓGICOS

Hasta ahora, los estudios que han investigado los eventos biológicos en las primeras etapas de la curación ósea mediada por L-PRF son limitados y casi en su totalidad en hueso cortical. La mayoría de los estudios involucran su para la reparación de tejidos blandos (7, 72, 73).

El L-PRF se compone principalmente de una malla de fibrina densa que se disuelve lentamente en un periodo de 1 a 2 semanas (64), que funciona como guía natural proporcionando un soporte óptimo para la mitosis y migración de células madres mesenquimales, células endoteliales, proliferación y diferenciación de osteoblastos, contribuyendo de esta forma a la cicatrización de heridas mediante la estimulación de la reepitelización, angiogénesis y formación de matriz extracelular, permitiendo de esta así la regeneración de defectos óseos como de tejido blando (7-10, 22, 65, 70), (5, 68).

Este andamio firme de fibrina tridimensional permite el entrelazamiento de plaquetas y leucocitos, que se sabe que liberan lentamente entre 7 a 14 días (7, 22, 63), citocinas (IL 1B, IL 6, IL 4) (8, 22, 65) y factores de crecimiento, tales como el transformante Beta-1 (TGF B1), derivado de plaquetas AB (PDGF-AB), endotelial vascular (VEGF), trombospondina-1, fibronectina (22), vitronectina (22), epidérmico (EGF), fibroblastos 2 (FGF-2), factor de crecimiento similar a la insulina, factor de necrosis tumoral alfa presentes en el L-PRF (5, 8, 65), estimulando por 28 días aproximadamente funciones biológicas como la proliferación y quimiotaxis de fibroblastos, preadipocitos y prequeratinocitos, jugando un papel crucial en el proceso de curación (22), (5, 68). Se sabe también que neutrófilos y macrófagos eliminan las bacterias y el tejido necrótico por fagocitosis, desbridando así la herida y previniendo infecciones secundarias (5, 68).

Otro de sus efectos es la capacidad de proporcionar adherencia y resistencia a la tracción para estabilizar los coágulos, aumentar la producción de la proteína de colágeno, ayudar a la estabilidad del injerto, hemostasia, además de poder actuar como una barrera física para evitar el crecimiento descendente de los tejidos blandos (7, 10, 23, 65, 66, 69, 70, 74-76).

La membrana de L-PRF posee además un efecto antibacteriano (22, 70) contra *P. intermedia*, *F. nucleatum*, y *A. actinomycetemcomitans*, pero especialmente contra *P. gingivalis* (70), donde también el exudado del concentrado plaquetario tiene su efecto (70).

Una gran variedad de cirugías pueden dar como resultado incomodidad para el paciente, por ejemplo, dolor y aumento de volumen pero con la aplicación de PRF podría beneficiarse el proceso de cicatrización de los tejidos, mejorando el postoperatorio producto de su uso y aplicación clínica (3, 22, 68-70).

### USOS EN ODONTOLOGÍA.

Numerosos estudios clínicos e in vitro han confirmado el efecto beneficioso del uso de factores de crecimiento mediante la aplicación de L-PRF en:

- 1) Cirugía reconstructiva / regenerativa oral y maxilofacial (3, 7, 9, 63, 65, 66, 69, 72, 73).
- 2) Cirugía plástica periodontal (3, 7, 9, 65, 72, 73).
- 3) Cirugía de implantes (3, 7, 9, 65, 72, 73).
- 4) Elevación de seno maxilar utilizando el L-PRF como único material de relleno osteoconductor pero solo si es simultáneo con la colocación del implante (7, 9, 65, 72, 73).
- 5) Regeneración de defecto intraóseos (7, 9, 65, 72, 73, 77).
- 6) Preservación de alvéolo, donde existe una reducción en la reabsorción horizontal / vertical de las crestas, incluso en sitios con dehiscencia ósea (3, 7, 9, 65, 72, 73).

## PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN Y CENTRIFUGADO DEL L-PRF.

Actualmente se necesitan protocolos más claros para poder comparar resultados de los diferentes estudios y estandarizar todos los parámetros, como el número de coágulos utilizados, la cantidad de sangre extraída para preparar L-PRF, el tipo de centrífuga utilizada y el protocolo de centrifugación. (22)

Los diferentes protocolos de centrifugado nos permiten obtener varios tipos de concentrados de plaquetas como PRP, L-PRP, PRF, L-PRF y fibrina rica en plaquetas avanzada (A-PRF), los cuales tienen tanto un procesamiento como comportamiento clínico específico (22).

Clínicamente la técnica de procesamiento y centrifugado de L-PRF incluye ciertas ventajas como la fácil, rápida y segura forma de preparación, bajo costo y la ausencia de manipulación bioquímica de la sangre haciendo que sea 100% autóloga (5, 7, 8, 62, 65, 70, 72, 73). A diferencia de lo que ocurre por ejemplo con la preparación de PRP o plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), los cuales son concentrados de primera generación que se obtienen a través de la centrifugación con anticoagulante de la muestra de sangre, dando como resultado PRP y PRGF en estado líquido, y para uso

uso en forma de gel, es necesario agregar trombina y/o cloruro de calcio para inducir la polimerización de fibrina creando de esta forma una red débil (9, 68, 69, 72, 73).

La familia L-PRF se adapta a las necesidades de algún procedimiento específico en el territorio maxilofacial, ya que los coágulos y/o membranas presentan una forma y volumen fácil de combinar con la mayoría de las técnicas quirúrgicas, como por ejemplo utilizar el coágulo para rellenar directamente una cavidad o alveolo, combinarlo con algún sustituto óseo o membrana de protección para favorecer el proceso de cicatrización (62, 63).

La membrana de L-PRF muestra excelentes propiedades de trabajo. Es resistente, fuerte y flexible, facilitando así su manipulación, corte y sutura. Al preparar las membranas, la caja recupera el exudado del coágulo de PRF pudiéndose utilizar en la hidratación del biomaterial (62, 69).

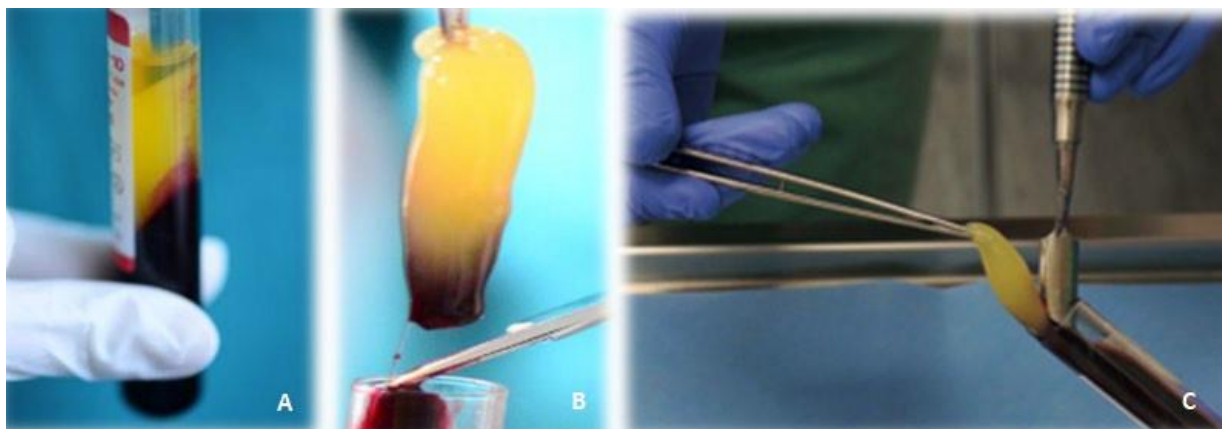
Hoy en día el sistema y kit Intra-Spin (Intra- Lock, Boca-Raton, FL, EE. UU.) es el único disponible y autorizado por CE/FDA con todas las certificaciones adecuadas y utilizando el protocolo y dispositivos originales para la fabricación de L-PRF. Las características de la centrífuga tienen un importante impacto en la composición celular, factores de crecimiento y arquitectura de la malla de fibrina en el coagulo y membrana de L-PRF (62, 63).



**Imagen 15:** Centrífuga Intra Spin. *Imagen extraída de internet*

El L-PRF es denominado un concentrado de segunda generación, la muestra de sangre no necesita la aplicación de anticoagulante, y posterior al proceso de centrifugado no es necesario aditivos bioquímicos para acondicionar el gel (5, 62, 63, 65, 68, 77). El coágulo de PRF se obtiene mediante un proceso de polimerización natural durante la centrifugación y su arquitectura de fibrina natural y estable parece responsable de la regeneración tisular (9, 64, 69). Debido a la ausencia de un anticoagulante, la sangre comienza a coagularse tan pronto como se encuentra con la superficie del vidrio, por lo que su extracción y posterior colocación en la centrifuga debe ser rápida, idealmente no más de 60 segundos después de la toma de sangre (69).

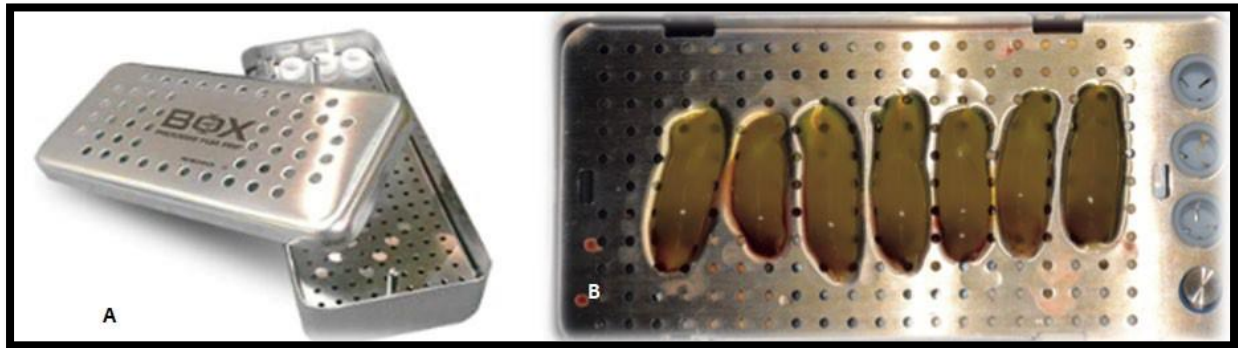
Se pueden ver tres capas distintas en el tubo, tal como se observa en la imagen X: (5, 68, 69)



**Imagen 16:** A) Tubo de 9 ml donde se aprecian las 3 capas, posterior al proceso de centrifugado. *Parte superior:* Plasma pobre en plaquetas (PPP). *Parte media:* Coágulo de fibrina. *Parte inferior:* Glóbulos rojos (RBC). B Y C) : Corte a través del concentrado de L-PRF y los glóbulos rojos (69, 72)

Después del proceso de centrifugado, el L-PRF debe extraerse inmediatamente del tubo, por lo que debe insertarse una pinza en el tubo, se agarra suavemente el coágulo de fibrina con los glóbulos rojos adheridos y con una tijera se corta a través de éstos. En caso de que el objetivo del procedimiento sea su uso como membrana existe

el PRF Box, una caja especialmente diseñada para la compresión del coágulo (5 minutos app) utilizada para producir membranas de espesor y tamaño constante (69).



**Imagen 17:** A) Caja PRF box (69). B) Membranas de L-PRF sobre la caja PRF box (72).

#### PASO A PASO PARA LA PREPARACION DEL L-PRF

Protocolo de preparación de coágulos de L-PRF:

- Con una aguja tipo mariposa, recoger hasta ocho tubos de sangre de 9 ml (73).
- Después de recolectar los dos primeros tubos de sangre, colocar inmediatamente en la centrífuga, uno frente al otro para garantizar que la centrífuga esté correctamente equilibrada. Ajustar el temporizador a un minuto y dejar que la centrífuga funcione por ese tiempo, recoger el tercer y cuarto tubo de sangre del paciente y repetir el procedimiento con los otros tubos (73).
- El proceso de centrifugado debe realizarse en la Intra Spin a 408 g (2700 rpm durante al menos 12 minutos) (62-65, 70, 72, 73).
- Después de 12 minutos (para pacientes que toman medicación anticoagulante se recomiendan hasta 18 minutos), los coágulos de L-PRF están listos (73).
- Sacar los coágulos de fibrina de los tubos y separarlos de los glóbulos rojos (73).

#### Protocolo de preparación de membranas L-PRF:

- Colocar los coágulos de fibrina en la caja Xpression TM para una compresión suave por gravedad (73).
- Cinco minutos más tarde, las membranas L-PRF están listas para su uso (73).
- La viabilidad de las membranas exprimidas es de 2,5 a 3 horas, siempre que estén rehidratadas con exudado (72).

## OBJETIVOS

### Objetivo General

Conocer la predictibilidad de la preservación de alvéolo y regeneración ósea guiada lateral (ROG) comparando la membrana de L-PRF con la de colágeno.

### Objetivos específicos

- Analizar el efecto de la fibrina rica en leucocitos y plaquetas (L-PRF) sobre los procedimientos de preservación de alveolo y regeneración ósea horizontal en pacientes que requieran tratamiento de implantes.

- Analizar el efecto de la membrana de colágeno sobre los procedimientos de preservación de alveolo y regeneración ósea horizontal en pacientes que requieran tratamiento de implantes.

- Comparar el promedio de ganancia ósea en ancho del reborde alveolar, entre la ROG utilizando membrana LPRF y la ROG con membrana colágena.

- Determinar las principales causas de fracasos de la regeneración ósea guiada utilizando hueso particulado junto con membrana de L-PRF en aumento horizontal del reborde alveolar maxilar y mandibular.

-Determinar las principales causas de fracasos de la regeneración ósea guiada utilizando hueso particulado junto con membrana de colágeno en aumento horizontal del reborde alveolar maxilar y mandibular.

## HIPÓTESIS

No existen diferencias en la preservación del reborde al realizar una preservación de alvéolo o ganancia ósea en regeneración ósea guiada lateral (ROG), utilizando una membrana de L-PRF, previo al tratamiento de implantes en comparación a la membrana de colágeno.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### PREGUNTA PICO

El estudio se desarrolló sobre la base del principio PICO donde se estableció:

Población: Zona desdentada maxilar que requieran preservación alveolar o ROG horizontal previo al tratamiento de implantes.

Intervención: Preservación alveolar o ROG utilizando hueso particulado + membrana de L-PRF.

Comparación: Preservación alveolar o ROG utilizando hueso particulado + membrana de colágeno.

La pregunta de investigación es:

¿Cuál es la efectividad en la preservación alveolar de reborde y regeneración ósea guiada horizontal, del L-PRF comparándola con una membrana de colágeno, en pacientes que requieran cirugía de implante?

### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura en PubMed Medline, Scopus y Web of science para identificar estudios relacionados con la preservación de alvéolo y regeneración ósea guiada lateral utilizando hueso particulado junto con membrana de L-PRF o de colágeno.

Los términos de búsqueda utilizados fueron: (“bone regeneration”, “bone augmentation”) OR (“dental implant”, “dental implantation”) OR (“ridge preservation”, “socket grafting”, “socket preservation”) AND (“bone substitutes”, “bone graft”) OR (“platelet – rich fibrin”) OR (“L-PRF membrane”) OR (“alveolar ridge augmentation”) AND (“collagen membrane”) OR (“alveolar ridge augmentation”). La estrategia de búsqueda y los términos se adaptaron de acuerdo con la base de datos revisada.

Búsqueda estratégica en PubMed utilizando llaves, en la Tabla I.

Término Clave	Palabras de búsqueda	Resultados
#1	("bone regeneration"[Title/Abstract] OR "bone augmentation"[Title/Abstract] OR "dental implant"[Title/Abstract] OR "dental implantation"[Title/Abstract] OR "ridge preservation"[Title/Abstract] OR "socket preservation"[Title/Abstract] OR "socket grafting"[Title/Abstract])	24079
#2	("bone substitutes"[Title/Abstract] OR "I-prf"[Title/Abstract] OR " I-prf membrane "[Title/Abstract] OR " alveolar ridge augmentation"[Title/Abstract])	2856
#3	("collagen membrane"[Title/Abstract] OR "alveolar ridge augmentation"[Title/Abstract])	794
#4	#1 AND #2 AND #3	352

**Tabla III.** Búsqueda estratégica en PubMed utilizando llaves.

Búsqueda estratégica en Scopus utilizando llaves, en la tabla II.

Término Clave	Palabras de búsqueda	Resultados
#1	TITLE-ABS-KEY ("bone regeneration") OR TITLE-ABS-KEY ("bone augmentation") OR TITLE-ABS-KEY ("dental implantation") OR TITLE-ABS-KEY ("dental implant") OR TITLE-ABS-KEY ("ridge preservation") OR TITLE-ABS-KEY ("socket preservation") OR TITLE-ABS-KEY ("socket grafting")	78390
#2	TITLE-ABS-KEY ("bone substitutes") OR TITLE-ABS-KEY ("I-prf") OR TITLE-ABS-KEY ("I-prf membrane")	13678
#3	TITLE-ABS-KEY ("collagen membrane")	2319
#4	#1 AND #2 AND #3	317

**Tabla IV.** Búsqueda estratégica en Scopus utilizando llaves.

Búsqueda estratégica en Web of Science utilizando llaves, en la Tabla III.

Término Clave	Palabras de búsqueda	Resultados
#1	<u>AB=</u> (“bone regeneration”)	12.002
#2	AB= (“bone augmentation”)	1.384
#3	AB= (“dental implant”)	4.639
#4	AB= (“dental implantation”)	298
#5	AB= (“Ridge preservation”)	420
#6	AB= (“socket preservation”)	170
#7	AB= (“socket grafting”)	52
#8	#7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1	18.015
#9	AB= (“bone substitutes”)	1.734
#10	AB= (“I-prf”)	158
#11	AB= (“I-prf membrane”)	15
#12	AB= (“alveolar ridge augmentation”)	222
#13	#12 OR #11 OR #10 OR #9	2100
#14	AB= (“collagen membrane”)	1247
#15	#14 AND #13 AND #8	17

**Tabla V.** Búsqueda estratégica en Web of Science utilizando llaves.

## CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Se realizó una búsqueda inicial en PubMed, Scopus y Web of Science de metanálisis, revisiones sistemáticas y estudios aleatorizados publicados:

### Criterios de inclusión:

1. Estudios realizados in vitro, animales o humanos sistémicamente sanos.
2. Uso de xenoinjerto, aloinjerto o autoinjerto en conjunto con membrana de colágeno o L-PRF para la preservación de alvéolo.
3. Uso de xenoinjerto, aloinjerto o autoinjerto como sustituto óseo para regeneración ósea guiada horizontal maxilar o mandibular.
4. Pacientes que requieran tratamiento de implantes ya sea en la misma cirugía de aumento de la cresta o de forma diferida.

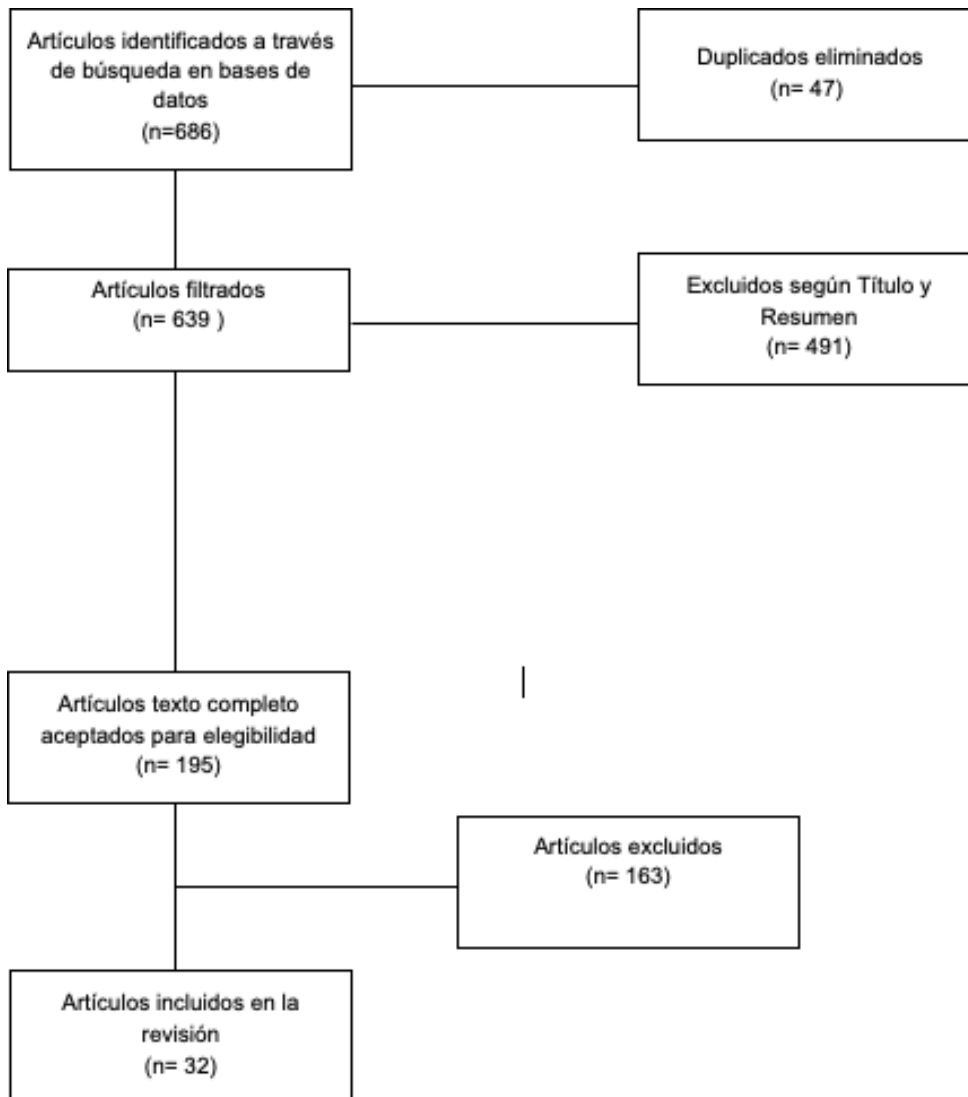
### Criterios de exclusión:

1. Uso de xenoinjerto, aloinjerto o autoinjerto para regeneración ósea guiada vertical, elevación de seno maxilar, defectos periodontales y cirugía maxilofacial.
2. Uso de membranas no reabsorbibles para regeneración ósea guiada como malla de titanio o PTFE.
3. Uso de biomateriales sintéticos para procedimientos de preservación de alveolo o regeneración ósea lateral.

## RESULTADOS

### Recopilación de datos

Luego de aplicada la llave de búsqueda en las bases de datos incluidas, se obtuvo un total de 686 artículos, que fueron extraídos y procesados. Después de la eliminación de los duplicados y excluidos según resumen y título, quedaron 195 artículos para la evaluación de texto completo (Esquema 1).



Esquema I. PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). Flujo de selección búsqueda artículos científicos

Finalmente, se seleccionaron 32 estudios para la revisión donde se incluyeron tratamientos de regeneración ósea guiada y preservación del alvéolo. A continuación, se observa que:

- 9 son ECA.
- 3 revisiones sistemáticas.
- 2 estudios retrospectivos o reporte de caso.
- 18 estudios IN VITRO.

En la presente revisión crítica de la literatura, de los 9 artículos con diseño ECA incluidos, cuatro de ellos realizaron ROG en 79 pacientes, siendo el injerto cubierto por membrana de colágeno. Además, en tres de estos estudios, el análisis fue mediante CBCT, observándose una ganancia ósea promedio de  $2,92 \pm 1,62$  mm.

Solamente en uno de estos artículos, el análisis fue histológico, donde el porcentaje de hueso mineralizado obtenido fue de 21%. En los otros cinco estudios, se realizó preservación de alveolo a 169 pacientes con defectos de 4 paredes, todas las intervenciones utilizaron membrana de colágeno, tres se analizaron histológicamente y observó un porcentaje de hueso no mineralizado de  $46,85\% \pm 11,45$ , hueso mineralizado  $30,93\% \pm 12,40$  e injerto residual  $13,97\% \pm 4,73$  obtenido. Cuando el análisis fue por CBCT, no se indicó la ganancia ósea en ancho (mm) post cirugía. Lo descrito, se puede observar en la tabla número VI.



Autor/Año	Procedimiento	Ev/Seg Meses	Hueso	Membrana	Zona	Grupos	Muestra	Tipo de análisis				Resultados							
									Posicionamiento de implante	Tipo de defecto (paredes)	Protocolo de centrifugado	Ganancia en ancho	% No mineralizado	% Hueso mineralizado	Injerto residual	Exposición de membrana	Tiempo de cicatrización ROG(SEM)	Pérdida ósea	
(7) Renzo Guarnieri/2019	ROG	6	DDBM	C	PM Y M	1)DDBM + C	20	CBCT/ Rx periapical	ND	1	ND	3,5± 1,6 mm.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
(15) Arturas Stumbras/2020	PA	3	DDBM, AB	C	AS	1) DDBM + C 2) FDBA + C 3) PRF	40	Hx	SI	4	ND	ND	34.7% ± 10.5 (DDBM/C) y 54.3% ± 18.5 (AB/C)	20.3% ± 21.9 (DDBM/C) y 7.2% ± 8.6 (AB/C)	45.0% ± 19 (DDBM/C) y 38.5% ± 26.4 (AB/C)	ND	12 meses	ND	
(28) Joao Batista /2020	ROG	6 a 8	DDBM	C	ND	1) C+DDBM 2) C+ DDBM +T	22	CBCT	ND	2	ND	2,35 ± 1,64 mm	ND	ND	ND	ND	ND	1,20 ± 3,80 mm	
(32) Renzo Guarnieri /2017	PA	4	DDBM	C	PM Y M	1) DDBM +C 2) C	30	Hx	SI	4	ND	ND	22.99% ± 5.3	57.43% ± 4.8	16.57% ± 3.8	ND	ND	ND	
(37) Tae-Hwan Koo /2019	PA	4	DDBM	C	ND	1) DDBM 2) DDBM + C	39	Hx	SI	4	ND	ND	72.56±10.07 %	15.07±10.52 %	12.37±5.67 %	ND	4 meses	ND	
(95) Hyun-Chang Lim /2017	PA	4	DDBM	C	PM Y AS	1) DDBM + Cr 2) DDBM + Cn	30	CBCT	SI	4	ND	ND	ND	ND	ND	57%	4 meses	ND	
(109)Pang 2014	PA	18	DDBM	C	ND	1) DDBM + C 2) ST	30	CBCT + Panorámica	SI	4	ND	ND	ND	ND	ND	NO	18 meses	SI	
(167) Mauro Merli/ 2015	ROG	6	DDBM + AB	C	ND	1) DDBM + AB +C	10	Hx	SI	4	ND	ND	ND	21%	22%	ND	6 meses	ND	
(183) Jens Hartlev/ 2019	ROG	2 a 6	DDBM + AB	C	PM Y AS	1) DDBM + C 2) A + PRF.	27	CBCT	NO	1	200 g por 14 min	ND	ND	ND	ND	ND	6 meses	14.7% ± 8.9% (PRP + AB) - 17.8% ± 13.3% (DDBM + C)	

Tabla VI. Resumen de resultados de estudios clínicos aleatorizados. Hx: Histológico y/o histomorfométrico, CBCT: Tomografía axial, C: Membrana de colágeno, DDBM: Xenoinjerto, AB: Aloinjerto, PA: Preservación de alvéolo, Cr: Colágeno reticulado, Cn: Colágeno non- linked, A: Autógeno.

De las 3 revisiones sistemáticas de este estudio, se encontraron 1070 pacientes que fueron sometidos a ROG horizontal, en todos se utilizó membrana de colágeno reabsorbible, donde se observó una ganancia ósea promedio de  $3,005 \pm 1,4$  mm. Un estudio fue de preservación alveolar, con 78 alvéolos, donde también se ocupó una membrana de colágeno, y se describió una pérdida ósea de  $1,11 \pm 0,8$  mm, tal como se aprecia en la tabla número VII.

Autor/Año	EV/ SEG	GRUPOS	MUESTRA	TIPO DE ANÁLISIS	TRATAMIENTO					RESULTADOS			
					Procedimiento	Tipo de membrana	Material de soporte	Instalación de implantes	Tipo de defecto	Ganancia en ancho	Pérdida ósea	Reabsorción	Exposición de membrana
(76) Pedro Henrique de Azambuja / 2019	Artículos entre 2003 y 2016	18 Estudios propectivos, 10 Retropectivos y 1 Eca.	610 pacientes sometidos a aumento de la cresta, en maxilar y/o mandíbula.	ND	ROG	C	DBBM solo o con A.	Colocación posterior a ROG.	Horizontal	4.44 +- 0.11 mm	ND	0,66 +- 0,53 mm	Complicación más frecuente en un 7.85% de los casos.
(83) Satheesh Elangovan /2018.	Artículos entre 1980 y 2014	17 Eca y 3 Estudios prospectivos.	460 pacientes	ND	ROG	C	A, DBBM, AL, AB (particulado).	Colocación posterior a ROG.	Horizontal.	2,27 +- 1,68 mm	ND	ND	Las tasas de exposición de la membrana de colageno reticulada y no reticulada fue de 24,68%.
(57) Andrea López-Pacheco / 2020	Artículos entre 2013 y 2017	3 Estudios	78 alveolos	CBCT	P	C	AB o DBBM	ND	Alveolo post extracción.	ND	1,11 +- 0,8 mm	ND	ND

Tabla VII. Resumen de resultados de revisiones sistemáticas sobre ROG. DBBM: Xenoinjerto, A: Autogeno, AL: Aloplasto, ND: No determina, ROG: Regeneración ósea guiada, FDBA: Aloinjerto, CBCT: Tomografía axial computarizada, ECA: Estudio clínico aleatorizado, ECC: Estudio clínico controlado, P: Preservación, AB: Aloinjerto.

Se encontraron 2 estudios entre Retrospectivos y/o Reportes de casos, donde solo se realiza ROG horizontal, en un total de 64 pacientes. En uno se realiza análisis sólo mediante CBCT y el otro CBCT e histológico, ambos cubiertos con una membrana de colágeno, se observa una ganancia ósea en ancho de 2,95 a 4,61 ± 1 mm, porcentaje de hueso mineralizado post ROG de 24,07% e injerto residual 27,94%, como se puede observar en la tabla número VIII.

Autor/Año	Procedimiento	Zona	Ev/Seg	Grupos					Resultados						
					Material de soporte	Posicionamiento de implante	Tipo de defecto (paredes)	Protocolo de centrifugado	Ganancia en ancho	% no mineralizado	% hueso mineralizado	Injerto residual	Exposición de membrana	Tiempo de cicatrización ROG(SEM)	Pérdida ósea
(64) Maoxia Wang / 2021	ROG	Anterior	6 meses	1) DBBM+C, 2) DBBM+ (i-PRF)+C	DDBM + i-PRF	Si	2 a 3	700 Rpm x 3 min	2.95 a 4.61 ± 1 mm.	ND	ND	ND	ND	ND	ND
(159) Laurent Ohayon/ 2011	ROG	Anterior	6 y 18 meses	1) DBBM + C	DDBM	Si	3	ND	ND	ND	24,07%	27,94%	ND	ND	ND

Tabla VIII. Resumen de resultados de estudios retrospectivos y/o reporte de caso. ST: Sin tratamiento, ROG: Regeneración ósea guiada, C: Membrana de colágeno, DBBM: Xenoinjerto, ND: No determina.

Se encontraron 18 estudios in vitro, de los cuales 15 analizaron regeneración ósea en defectos óseos creados y 3 en alvéolos post extracción en un total de 228 pacientes. El hueso de preferencia para los estudios fue el DBBM y todos se cubrieron con membrana colágena. Cuatro de ellos prefirieron AB. Se indicó un tiempo de cicatrización que varía de las 8 semanas a los 7 meses. 8 estudios midieron el porcentaje de hueso mineralizado tras el estudio histológico, en donde la ganancia promedio fue de 45,14%. Dos estudios midieron el porcentaje de hueso no mineralizado, obteniendo un promedio de 11,9%. Dentro del análisis histológico, se midió la cantidad de injerto residual una vez terminado el periodo de cicatrización, en donde cuatro estudios informaron la presencia de este, mientras que uno indica que no se observan restos del particulado óseo. Lo anterior se puede observar en la siguiente tabla, número IX.

Autor/Año	TIPO DE ESTUDIO	EV/ SEG	GRUPOS	MUESTRA	TIPO DE ANÁLISIS	TRATAMIENTO					RESULTADOS			
						Tipo de membrana	Material de soporte	Tratamiento	Instalación de implante	Tipo de defecto	Ganancia de ancho	% no mineralizado	% hueso mineralizado	Injerto residual
(48) Mariano Sanz / 2017	IN VIVO	3 meses	3 grupos	18 perros/ 54 sitios	Hx	C	DBBM.	PA	ND	4 paredes	ND	ND	ND	ND
(49) Arturo Martínez / 2014	IN VIVO	52 semanas	2 grupos	12 conejos/ 24 sitios	Hx	C	DBBM.	ROG	ND	Defecto en bóveda craneal e 7 mm.	ND	ND	46,80%	23,30%
(72) Moest Tobias / 2019	IN VIVO	12 semanas	2 grupos	18 cerdos/ 18 sitios	Hx	C	DBBM.	ROG	NO	Defecto óseo 10 mm altura.	ND	ND	43,05 ± 3,01	ND
(84) Roy Abou Fadel / 2018	IN VIVO	8 semanas	3 grupos	32 ratas/ 64 sitios	Hx	C	DBBM	ROG	ND	Defecto calvarial de 5 mm	ND	ND	37%	22,30%
(90) Shin Kasuya / 2018	IN VIVO	8 semanas	3 grupos	15 ratas	Hx	C	DBBM.	ROG	ND	5 mm	ND	ND	ND	ND
(96) Goran I. Benic / 2017	IN VIVO	4 meses.	4 grupos	8 perros	CBCT	C	DBBM.	ROG	SI	10 x 6 mm	SI	ND	ND	ND
(98) Jung-Ju Kim / 2016	IN VIVO	7 meses	3 grupos	6 perros	Hx	C	DBBM	PA	ND	Alveolo post extracción	ND	10,31 + 4,93	61,38 % + 6,9	(27,04 + 5,25%)
(102) Pereira / 2015	IN VIVO	4 meses.	2 grupos	8 perros	Hx	C	FDBA / DBBM	ROG	SI	6 x 4 x 2 mm	SI	13,5 + 7,6%	ND	0% (al 4 mes)
(104) Vierra / 2014	IN VIVO	16 semanas	4 grupos	8 perros / 8 sitios	Hx	C	FDBA	ROG	SI	20 x 10 X 5 mm	ND	ND	BIC 57,9 + 12,8	ND
(105) Kunert-Keil / 2014	IN VIVO	12 semanas	3 grupos	20 cerdos/14 muestras	Hx	C	DBBM	PA	NO	Alvéolo post extracción	ND	ND	ND	ND
(117) De Santis / 2010	IN VIVO	4 meses.	2 grupos	12 perros / 24 muestras	Hx	C	FDBA / DBBM	ROG	SI	8 x 4 x 2 mm	ND	38%	53%	ND
(122) Bornstein / 2009	IN VIVO	16 semanas	4 grupos	17 cerdos	Hx	C	DBBM	ROG	NO	6x6x6 / 9x9x9 mm	SI	ND	30%	ND
(129) Carmagnola / 2008	IN VIVO	12 semanas	4 grupos	10 conejos	Hx	C	DBBM	ROG	SI	cilíndrico de 4 y 6 mm	ND	ND	BIC (40%)	ND
(130) Nannmark / 2008	IN VIVO	8 semanas	2 grupos	14 conejos	Hx	C	DBBM	ROG	NO	8 x 3 mm	ND	ND	ND	ND
(133) Schwarz / 2008	IN VIVO	12 semanas	4 grupos	12 perros	Hx	C	DBBM	ROG	SI	4x3x3 mm vestibular	ND	ND	BIC (59%)	ND
(137) Michael M. Bornstein / 2007	IN VIVO	16 semanas	3 grupos	6 perros/ 36 sitios	Hx	C	FDBA / DBBM	ROG	NO	4 paredes	SI	ND	ND	ND
(141) Carmagnola / 2002	IN VIVO	3 meses	2 grupos	4 perros, 24 defectos	Hx	C	DDBM	ROG	NO	4 paredes	SI	ND	ND	ND
(158) Sundar Ramalingam / 2016	IN VIVO	10 semanas	3 grupos	18 ratas	CBCT e Hx	C	DDBM	ROG	NO	4 paredes	SI	ND	ND	ND

Tabla IX. Resumen de resultados de estudios in vivo. Hx: Histológico y/o histomorfométrico, CBCT: Tomografía axial computarizada, C: Membrana de colágeno, DBBM: Xenoinjerto, FDBA: Aloinjerto, PA: Preservación de alvéolo.



## DISCUSIÓN

Esta revisión crítica de la literatura tuvo como objetivo conocer la predictibilidad del tratamiento de preservación de alvéolo y regeneración ósea guiada lateral (ROG), utilizando hueso particulado con membrana colágena o de fibrina rica en plaquetas y leucocitos (L-PRF). En total de estudios revisados, 1.074 sujetos humanos y 238 animales fueron sometidos a una de estas dos intervenciones mencionadas, que involucraron tanto el maxilar como la mandíbula en los diseños *in vivo*, y tibia o calota en aquellos realizados *in vitro*. En todos los tratamientos se ocupó injerto óseo particulado, utilizando solo un tipo o combinando más de uno (Tabla VI – IX).

De los estudios analizados, la membrana que se utilizó para cubrir el injerto óseo, en concordancia con los criterios de inclusión, fue la de colágeno reabsorbible en una capa (Tabla VI – IX). En ningún estudio se observó el uso de la membrana de L-PRF. Si bien, clínicamente se ha reportado que el L-PRF tiene muchas aplicaciones y con buenos resultados (78), la evidencia científica analizada respecto a su uso, y sin combinarla con otras membranas de uso comercial, en los procedimientos de preservación alveolar y regeneración ósea horizontal es débil. Además, no pudo ser observado un protocolo estándar claro en la preparación de la fibrina rica en plaquetas según el procedimiento quirúrgico a realizar, como, por ejemplo, el número de coágulos utilizados, la cantidad de sangre extraída para preparar L-PRF, los tipos de centrifuga, entre otros (22).

Sumado a lo anterior, el protocolo para la producción de L-PRF se desarrolló principalmente para uso humano, la traducción de este procedimiento en otras especies es difícil (79). Esto también conduce a variaciones en los protocolos y el diseño experimental, además de las diferencias ya presentes en biología y fisiología (79).

De los 18 estudios *in vitro* incluidos (Tabla IX), todos utilizaron membrana colágena para cubrir el hueso particulado. Cabe destacar, que el tiempo promedio de seguimiento de los estudios no sobrepasa las 16 semanas, siendo un solo estudio que logra mayor acompañamiento de hasta 52 semanas (74). Los biomateriales que se

utilizaron, en mayor medida, la membrana colágena (Tabla VI – IX) y el DBBM (Tabla VI – IX), han sido ampliamente estudiados en distintas situaciones experimentales y clínicas, dando resultados e indicaciones diferentes. Se han estudiado en defectos óseos preformados de animales (Tabla IX) como en pacientes humanos (Tabla VI y VII). Se han analizado junto a otros materiales como fosfato tricálcico, pero no es variable de interés para este estudio (74).

Cuando se examina la cicatrización del alveolo, se debe analizar el volumen y la calidad del reborde para la colocación adicional del implante (5). Los estudios analizados demostraron que la resorción ósea, ya sea en la dimensión vestibulolingual o mesiodistal, se puede prevenir significativamente cuando se realiza preservación alveolar o regeneración ósea guiada (7, 9, 23). Respecto a lo anterior, la membrana de fibrina rica en plaquetas o la combinación de coágulos de fibrina ricos en plaquetas ha mostrado buenos resultados en mantener la arquitectura ósea (9, 80). Sin embargo, los resultados de un estudio de Lin CY y Cols. (2019) no mostraron que estos beneficios fueran estadísticamente significativos en los niveles óseos mesial y distal (75).

Si se analizan las propiedades físicas de esta membrana autóloga y sin aditivos químicos (7, 8, 65), se destacan sus excelentes propiedades de trabajo, pudiendo llegar a soportar una carga de  $\pm 500$  g antes de romperse, debido a que es fuerte y flexible, lo que facilita su manipulación, corte y sutura (69). Posee además resistencia a la tracción ayudando a la estabilización del coágulo (7). Sin embargo, al igual que la membrana de colágeno, sus propiedades mecánicas son desfavorables, lo que pueden conducir al colapso del defecto óseo (76, 81-83). Por eso, no estarían indicadas en regeneración ósea vertical, pero sí puede funcionar de andamio tridimensional cuando se desee ganar tejido óseo en ancho (22, 65), pudiendo reemplazar a la tradicional membrana de colágeno.

Pese a sus buenas propiedades mecánicas de la membrana de L-PRF, lo que aún es cuestionable, es su rápido tiempo de degradación, que ocurre en 1 a 2 semanas (10, 23, 64, 84). Siendo insuficiente para la llegada de las células necesarias para la

regeneración del sitio que ocurre entre la 3era y 4ta semana (36). En este período se requiere exista una exclusión celular para evitar la migración del tejido blando hacia el tejido óseo en formación y lograr de esta forma ganar volumen del reborde alveolar (9, 64). En ese sentido, la membrana de colágeno ha mostrado buenos resultados, ya que su reabsorción, si es rápida puede ser entre el 1º y 2º mes, lo que se observa con la Biomend de Zimmer (64), o si es lenta, su degradación termina a la semana 18, como ocurre por ejemplo con la Biomend extend, tal como lo sugiere el fabricante, por lo que no se ha encontrado literatura al respecto.

Luego de revisar las propiedades mecánicas de esta membrana autóloga y su corto tiempo de degradación, nace la interrogante de porqué se insiste en su uso a nivel clínico tanto en los procedimientos de regeneración ósea como en los de preservación. La razón fundamental para su uso está en sus propiedades biológicas, principalmente en la administración de componentes sanguíneos en una etapa temprana de la curación, mejorando considerablemente la cicatrización tanto de tejidos blandos como del hueso alveolar (22, 65). Lo que repercute en un mejor post-operatorio (22, 23, 69, 70). Esto se puede explicar, debido a que se liberan gradualmente factores de crecimiento en un período de 7 a 14 días (7, 22, 63, 65), que ha demostrado promover una mayor actividad metabólica y proliferación celular (7, 8, 63, 65, 66). La membrana de colágeno también ha demostrado buenas propiedades biológicas, como baja inmunogenicidad, buena capacidad hemostática, acción quimiotáctica para células regenerativas como fibroblastos y osteoblastos, pero no es una membrana autóloga y no libera factores de crecimiento por ende no contribuyen a un mejor post operatorio (4, 36, 53, 85).

El estudio de Principe - Delgado Y. y Cols (86) analizó a nivel histológico el tipo y cantidad celular posterior a una regeneración ósea sobre rebordes edéntulos y observaron que la inducción del L-PRF sobre la formación de fibroblastos, osteoblastos y osteocitos es superior al uso de membranas de colágeno durante las dos primeras semanas de postoperatorio. Pasado ese periodo las diferencias encontradas no son significativas. Sin embargo, se debe considerar que muchos de los estudios son *in vitro*,

realizados en animales pequeños, por los que existen diferencias en el proceso y tiempo de cicatrización respecto a la especie humana (86).

Estos efectos positivos durante la reparación de heridas no están relacionados solo con la hemostasia, sino también con el hecho de que puede proporcionar una matriz para la migración de células formadoras de tejido como fibroblastos y células endoteliales, participando en el remodelado y angiogénesis de los tejidos (7, 8, 65, 70).

Se ha reportado que una de las complicaciones postoperatorias más frecuentes es la exposición de la membrana de barrera a la cavidad bucal, debido a una dehiscencia de los tejidos blandos que la cubren, generalmente por un cierre de colgajo con tensión, dando como resultado una menor ganancia de relleno óseo (4). En este sentido, la membrana de L-PRF tiene una ventaja por sobre la de colágeno porque tiene leucocitos, especialmente linfocitos, enredados en la densa matriz de fibrina, que ayudan no sólo por su potencial inmunológico y antibacteriano, sino que también son un pilar fundamental en procesos de cicatrización, permitiendo de esta forma la posibilidad de permanecer expuesta en la cavidad bucal (22, 64, 65, 70). La membrana de colágeno no tiene potencial inmunológico por ende si llega a quedar expuesta, es crucial el seguimiento frecuente y mantener un buen control de placa bacteriana para reducir la probabilidad de infección y el fracaso del tratamiento regenerador (4).

En el estudio de Hyun-Chang Lim y Cols (82) la exposición de la membrana colágena se observó en más de la mitad de los sitios receptores, aunque la cicatrización secundaria de la mucosa transcurrió sin incidentes en todos los casos (82). Por el contrario, siete estudios informaron sobre la infección, el fracaso y la necesidad de una nueva intervención quirúrgica para regeneración tras la exposición de la membrana (87-93).

En cuanto al uso de la membrana de L-PRF en ROG lateral, se ha encontrado sólo 1 estudio en la literatura que la utilice en este procedimiento y compare con una membrana de colágeno reabsorbible (64). Este estudio no se incluyó para análisis, por ocupar injerto en bloque, sin embargo, será discutido por considerarse un tema d

relevancia. Hartlev J. y Cols. (64) han demostrado que el L-PRF puede funcionar de andamio producto de la fibrina tridimensional firme que ayuda a la migración celular y que se disuelve lentamente en un periodo de 1 a 2 semanas (64) , lo que colabora en la liberación gradual de citoquinas, plaquetas, entre otros componentes por un periodo aproximado de 10 días (7, 22, 64, 65) , esto potenciaría la cicatrización del periostio del colgajo mucoperióstico (64). El L-PRF sirve además como una membrana protectora tanto hacia el exterior del periostio como al interior del hueso regenerado (64, 65, 84). A pesar de todos estos beneficios al compararlo con una membrana de colágeno, no se observan diferencias significativas generales en los cambios volumétricos óseos en un seguimiento de 6 meses, observándose una tasa de reabsorción de 16% (64).

De los estudios *in vivo* analizados y que utilizaron DBBM, algunos indicaron presencia de injerto residual del 23,30% a las 52 semanas (74) y del 27,04% a los 7 meses (94), mientras que otro al 4to mes indicó 0% de presencia de este (95). Por lo tanto, sigue habiendo controversia sobre la velocidad de reabsorción de la hidroxiapatita bovina, que puede considerarse como rápida o casi inexistente (96). La tasa relativamente alta de partículas de injerto óseo remanentes observada después de 9 meses, da evidencia de cuán lento puede ser el proceso de reabsorción del material (96, 97). De hecho, esto puede considerarse como una ventaja, en la medida en que el volumen de hueso deseado se mantenga durante el período de osteogénesis (96, 98).

Se sugieren estudios clínicos a largo plazo que utilicen membrana de L-PRF con hueso particulado, en procedimientos como preservación alveolar o ROG. Se han encontrado buenos resultados al combinarla con membrana de colágeno, ya que se produce una simbiosis positiva de los efectos biológicos del L-PRF principalmente en los primeros 15 días, y una reabsorción más lenta de la membrana colágena ayudando así de esta forma a mantener el volumen. Se espera que con investigaciones futuras se pueda recomendar o indicar su uso, con resultados favorables y estables en el tiempo al usarla con algún injerto óseo, para los diferentes tipos de tratamientos.

## CONCLUSIÓN

El L-PRF parece una alternativa prometedora al ser una terapia segura, conveniente y fácil de usar, con un potencial regenerativo importante, sin generar eventos adversos. Puede estimular tanto la osteogénesis como la angiogénesis, siendo estos sin duda los aspectos fundamentales para la regeneración ósea.

Aun así, se necesita más información sobre los fundamentos biológicos de la cicatrización guiada por L-PRF para recomendar su aplicación para aumento óseo horizontal y vertical, para sitios que necesitan soportar implantes.

Por lo tanto, la llegada de L-PRF no significa que deba cambiarse toda la forma de pensar y actuar dentro de la cirugía oral. Sin embargo, en muchas situaciones, este compuesto al ser 100% autógeno puede reemplazar sustitutos óseos y/o membranas, eliminando los riesgos del uso de materiales de otro origen.

## SUGERENCIAS

## BIBLIOGRAFIA

1. Jung RE, Ioannidis A, Hämmerle CHF, Thoma DS. Alveolar ridge preservation in the esthetic zone. *Periodontol 2000*. 2018;77(1):165-75.
2. Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Rossi F, Perale G. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *J Clin Periodontol*. 2019;46 Suppl 21:92-102.
3. Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, et al. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2016;43(11):990-9.
4. Sheikh Z, Qureshi J, Alshahrani AM, Nassar H, Ikeda Y, Glogauer M, et al. Collagen based barrier membranes for periodontal guided bone regeneration applications. *Odontology*. 2017;105(1):1-12.
5. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, et al. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2017;44(2):225-34.
6. 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(7):1145-52.
7. Faot F, Deprez S, Vandamme K, Camargos GV, Pinto N, Wouters J, et al. The effect of L-PRF membranes on bone healing in rabbit tibiae bone defects: micro-CT and biomarker results. *Sci Rep*. 2017;7:46452.
8. Andrade C, Camino J, Nally M, Quirynen M, Martínez B, Pinto N. Combining autologous particulate dentin, L-PRF, and fibrinogen to create a matrix for predictable ridge preservation: a pilot clinical study. *Clin Oral Investig*. 2020;24(3):1151-60.
9. Neiva RF, Gil LF, Tovar N, Janal MN, Marao HF, Bonfante EA, et al. The Synergistic Effect of Leukocyte Platelet-Rich Fibrin and Micrometer/Nanometer Surface Texturing on Bone Healing around Immediately Placed Implants: An Experimental Study in Dogs. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9507342.
10. Ratajczak J, Vangansewinkel T, Gervois P, Merckx G, Hilkens P, Quirynen M, et al. Angiogenic Properties of 'Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin'. *Sci Rep*. 2018;8(1):14632.
11. Gartner L, Hiat J. *Histología. Texto y atlas*. 3ª edición McGraw-Hill Interamericana ed2008.
12. PR W, HG B, VG D. *Histologia funcional*. 2ª edición Barcelona ed1987.
13. Fernández-Tresguerres I, M. AG, Del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. *Histología y fisiología del tejido óseo*. 2006;11.
14. Fawcet D. *Tratado de Histología*. 11ª Edición ed1995.
15. Lang NP, Lindhe J. *Periodontología clínica e implantología odontológica*. Sexta ed2017.
16. Cho MI, Garant PR. Development and general structure of the periodontium. *Periodontol 2000*. 2000;24:9-27.
17. Ramos - Marquez J. *BIOMECHANIC OF THE PERIODONTAL TISSUE*. 2013;10:75 - 82.

18. Maiorana C, Poli PP, Deflorian M, Testori T, Mandelli F, Nagursky H, et al. Alveolar socket preservation with demineralised bovine bone mineral and a collagen matrix. *J Periodontal Implant Sci.* 2017;47(4):194-210.
19. **Guede D, González P, Caeiro JR. Biomecánica y hueso (I): Conceptos básicos y ensayos mecánicos clásicos.** 2013;5.
20. Misch CE. Prótesis dental sobre implantes. Segunda ed.
21. Araújo MG, Sukekava F, Wennström JL, Lindhe J. Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 2005;32(6):645-52.
22. De Angelis P, De Angelis S, Passarelli PC, Liguori MG, Manicone PF, D'Addona A. Hard and Soft Tissue Evaluation of Different Socket Preservation Procedures Using Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin: A Retrospective Clinical and Volumetric Analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77(9):1807-15.
23. Anwandter A, Bohmann S, Nally M, Castro AB, Quirynen M, Pinto N. Dimensional changes of the post extraction alveolar ridge, preserved with Leukocyte- and Platelet Rich Fibrin: A clinical pilot study. *J Dent.* 2016;52:23-9.
24. **Suarez D. PRINCIPIOS BÁSICOS EN REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA** 2012;2:89 - 116.
25. **Vanden L.** Rigenerazione ossea guidata con membrane riassorbibili. 2000;4:37 - 55.
26. Chacon - Solis S. CONSERVACIÓN DE ÓRGANOS DENTALES NO RESTAURABLES EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE DESARROLLAR OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES RELACIONADA CON LA MEDICACIÓN. OPCIONES DE ABORDAJE. 2017;13:32. -6.
27. Shakibaie-M B. Comparison of the effectiveness of two different bone substitute materials for socket preservation after tooth extraction: a controlled clinical study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013;33(2):223-8.
28. Jamjoom A, Cohen RE. Grafts for Ridge Preservation. *J Funct Biomater.* 2015;6(3):833-48.
29. Guerra O, Sánchez C, Hernández L, Torres S. Efectividad de técnicas de preservación alveolar para rehabilitaciones protésicas e implantoprotésicas. 2018;7.
30. GARCÍA GARGALLO M, YASSIN GARCÍA S, BASCONES MARTÍNEZ A. Técnicas de preservación de alveolo y de aumento del reborde alveolar: Revisión de la literatura. 2016;28:71 - 81.
31. Molina JN, Milá EMGJR, Alemany AS, Griffin TJ. Preservación del reborde alveolar. Por qué y cuándo 2007;17:229 - 37.
32. Thalmeier T, Fickl S, Schneider D, Hinze M, Wachtel H. Dimensional alterations of extraction sites after different alveolar ridge preservation techniques - a volumetric study. *J Clin Periodontol.* 2013;40(7):721-7.
33. Dinatale E, Guercio E. Regeneración ósea guiada. 2008;6:110 - 9.
34. Melendez - Madrir O, Castillo - Bolio R, Carrillo - Avila B, Martinez - Aguilar V, Sauri - Esquivel E. Manejo de exposición de membrana: Presentación de caso clínico, estudio preliminar. 2019;11:25 - 32.

35. Suarez D. PRINCIPIOS BÁSICOS EN REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA. 2012;2:89 - 116.
36. Vargas J. Membranas de uso en regeneración ósea guiada. 2016;1:35 - 42.
37. Tolstunov L, Hamrick JFE, Broumand V, Shilo D, Rachmiel A. Bone Augmentation Techniques for Horizontal and Vertical Alveolar Ridge Deficiency in Oral Implantology. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019;31(2):163-91.
38. Baltazar A, Rodriguez J, Garza M, Martinez G, Nakagoshi M, Nakagoshi S. Clasificaciones de alveolos post extracción. 2020;15:110 - 9.
39. Pang C, Ding Y, Zhou H, Qin R, Hou R, Zhang G, et al. Alveolar ridge preservation with deproteinized bovine bone graft and collagen membrane and delayed implants. *J Craniofac Surg.* 2014;25(5):1698-702.
40. Barone A, Ricci M, Mangano F, Covani U. Morbidity associated with iliac crest harvesting in the treatment of maxillary and mandibular atrophies: a 10-year analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(9):2298-304.
41. Nkenke E, Weisbach V, Winckler E, Kessler P, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J, et al. Morbidity of harvesting of bone grafts from the iliac crest for preprosthetic augmentation procedures: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(2):157-63.
42. Davies J, Hosseini M. Histodynamics of endosseous wound healing. 2000:1 - 14.
43. Wierzbicka-Patynowski I, Schwarzbauer JE. The ins and outs of fibronectin matrix assembly. *J Cell Sci.* 2003;116(Pt 16):3269-76.
44. Ozaki W, Buchman SR, Goldstein SA, Fyhrie DP. A comparative analysis of the microarchitecture of cortical membranous and cortical endochondral onlay bone grafts in the craniofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104(1):139-47.
45. Felice P, Marchetti C, Iezzi G, Piattelli A, Worthington H, Pellegrino G, et al. Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with interpositional bloc grafts: bone from the iliac crest vs. bovine anorganic bone. Clinical and histological results up to one year after loading from a randomized controlled clinical trial. 2009;20:86 - 93.
46. Wang HL, Tsao YP. Histologic evaluation of socket augmentation with mineralized human allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2008;28(3):231-7.
47. Wei L, Miron RJ, Shi B, Zhang Y. Osteoinductive and Osteopromotive Variability among Different Demineralized Bone Allografts. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015;17(3):533-42.
48. Nannmark U, Sennerby L. The bone tissue responses to prehydrated and collagenated cortico-cancellous porcine bone grafts: a study in rabbit maxillary defects. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2008;10(4):264-70.
49. Hallman M, Lundgren S, Sennerby L. Histologic analysis of clinical biopsies taken 6 months and 3 years after maxillary sinus floor augmentation with 80% bovine hydroxyapatite and 20% autogenous bone mixed with fibrin glue. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2001;3(2):87-96.
50. Jambhekar S, Kern F, Bidra AS. Clinical and histologic outcomes of socket grafting after flapless tooth extraction: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *J Prosthet Dent.* 2015;113(5):371-82.
51. Rogers GF, Greene AK. Autogenous bone graft: basic science and clinical implications. *J Craniofac Surg.* 2012;23(1):323-7.
52. Lee SH, Moon JH, Jeong CM, Bae EB, Park CE, Jeon GR, et al. The Mechanical Properties and Biometrical Effect of 3D Preformed Titanium Membrane for Guided Bone Regeneration on Alveolar Bone Defect. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7102123.

53. Sbricoli L, Guazzo R, Annunziata M, Gobatto L, Bressan E, Nastri L. Selection of Collagen Membranes for Bone Regeneration: A Literature Review. *Materials (Basel)*. 2020;13(3).
54. Urban I, Lozada J, Wessing B, Suárez-López del Amo F, Wang H-L. Injerto óseo vertical y sutura de colchón vertical perióstica para la fijación de membranas reabsorbibles y la estabilización de injertos de partículas en la regeneración ósea guiada horizontal para lograr resultados más predecibles: Informe técnico. 2016;36:153 - 9.
55. Burgos A. Membranas no reabsorbibles: Una revision de la literatura. 2005;43:81 - 7.
56. Sigurdsson TJ, Hardwick R, Bogle GC, Wikesjö UM. Periodontal repair in dogs: space provision by reinforced ePTFE membranes enhances bone and cementum regeneration in large supraalveolar defects. *J Periodontol*. 1994;65(4):350-6.
57. Cucchi A, Bianchi A, Calamai P, Rinaldi L, Mangano F, Vignudelli E, et al. Clinical and volumetric outcomes after vertical ridge augmentation using computer-aided-design/computer-aided manufacturing (CAD/CAM) customized titanium meshes: a pilot study. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):219.
58. Sandberg E, Dahlin C, Linde A. Bone regeneration by the osteopromotion technique using bioabsorbable membranes: an experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993;51(10):1106-14.
59. Gottlow J, Laurell L, Lundgren D, Mathisen T, Nyman S, Rylander H, et al. Periodontal tissue response to a new bioresorbable guided tissue regeneration device: a longitudinal study in monkeys. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1994;14(5):436-49.
60. J JG, JMM C, MM D, DNS M. Effect of cross-linked vs non-cross-linked collagen membranes on bone: A systematic review. *Journal of periodontal research*. 2017.
61. Turri A, Elgali I, Vazirisani F, Johansson A, Emanuelsson L, Dahlin C, et al. Guided bone regeneration is promoted by the molecular events in the membrane compartment. *Biomaterials*. 2016;84:167-83.
62. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014;4(1):3-9.
63. Dohan Ehrenfest DM, Pinto NR, Pereda A, Jiménez P, Corso MD, Kang BS, 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. *Platelets*. 2018;29(2):171-84.
64. Hartlev J, Spin - Neto R, Schou S, Isidor F, Norholt S. Cone beam computed tomography evaluation of staged lateral ridge augmentation using platelet-rich fibrin or resorbable collagen membranes in a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Impl Res* 2019;30:275 - 82.
65. Blinsein B, Bojarskas S. Efficacy of autologous platelet rich fibrin in bone augmentation and bone regeneration at extraction socket. *Stomatologija*. 2018;20(4):111-8.
66. Soldatova L, Campbell RG, Elkhatab AH, Schmidt TW, Pinto NR, Pinto JM, et al. Role of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin in Endoscopic Endonasal Skull Base Surgery Defect Reconstruction. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2017;78(1):59-62.
67. Ratajczak J, Vangansewinkel T, Gervois P, Merckx G, Hilkens P, Quirynen M, et al. Angiogenic Properties of 'Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin'. <button aria-controls="full-view-journal" aria-expanded="false" aria-label="Toggle dropdown menu for journal Scientific reports" class="journal-actions-trigger trigger" data-pinger-ignore="" id="full-view-journal-trigger" ref="linksrc=journal\_actions\_btn" style="box-sizing: inherit;



Part I: Preparation of L-PRF 2018:6-10.

73. NR. P, A. T, AB. C, S. C, W. T. L-PRF in different ; intraoral applications Part I: Preparation of L-PRF. 2018:6-10.
74. Martinez A, Balboa O, Gasamans I, Otero-Cepeda XL, Guitian F. Deproteinized bovine bone vs. beta-tricalcium phosphate as bone graft substitutes: histomorphometric longitudinal study in the rabbit cranial vault. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(6):623-32.
75. Lin CY, Chen Z, Pan WL, Wang HL. Effect of Platelet-Rich Fibrin on Ridge Preservation in Perspective of Bone Healing: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2019;34(4):845–54.
76. Guarnieri R, Di Nardo D, Di Giorgio G, Miccoli G, Testarelli L. Effectiveness of Xenograft and Porcine-Derived Resorbable Membrane in Augmentation of Posterior Extraction Sockets with a Severe Wall Defect. A Radiographic/Tomographic Evaluation. *J Oral Maxillofac Res.* 2019;10(1):e3.
77. Hartlev J, Nørholt SE, Spin-Neto R, Kraft D, Schou S, Isidor F. Histology of augmented autogenous bone covered by a platelet-rich fibrin membrane or deproteinized bovine bone mineral and a collagen membrane: A pilot randomized controlled trial. *Clinical Oral Implants research.* 2020:1-11.
78. Pinto N, Temmerman A, Castro A, Cortellini S, Teughels W. L-PRF IN DIFFERENT INTRA ORAL APLICATIONS PART II: OPEN - FLAP DEBRIDEMENT & RIDGE PRESERVATION. 2018:6- 10.
79. Schliephake H, Sicilia A, Nawas BA, Donos N, Gruber R, Jepsen S, et al. Drugs and diseases: Summary and consensus statements of group 1. The 5. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29 Suppl 18:93-9.
80. López-Pacheco A, Soto-Peñaloza D, Gómez M, Peñarrocha-Oltra D, Alarcón MA. Socket seal surgery techniques in the esthetic zone: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Int J Implant Dent.* 2021;7(1):13.
81. César Neto JB, Cavalcanti MC, Sapata VM, Pannuti CM, Hämmerle CHF, Naenni N, et al. The positive effect of tenting screws for primary horizontal guided bone regeneration: A retrospective study based on cone-beam computed tomography data. *Clin Oral Implants Res.* 2020;31(9):846-55.
82. Lim HC, Jung UW, You H, Lee JS. Randomized clinical trial of ridge preservation using porcine bone/cross-linked collagen vs. bovine bone/non-cross-linked collagen: cone beam computed tomographic analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(12):1492-500.
83. Yamada M, Egusa H. Current bone substitutes for implant dentistry. *J Prosthodont Res.* 2018;62(2):152-61.
84. Ramanauskaite A, Schwarz F, Begic A, Parvini P, Galarraga-Vinueza ME, Obreja K. The influence of simultaneous lateral grafting on clinical outcomes following one-stage implant placement: a cross-sectional analysis. *Int J Implant Dent.* 2020;6(1):37.
85. Wang HL, Modarressi M, Fu JH. Utilizing collagen membranes for guided tissue regeneration-based root coverage. *Periodontol 2000.* 2012;59(1):140-57.
86. Principe - Delgado Y, Mallma - Medina A, Castro - Rodriguez Y. Efectividad del plasma rico en fibrina y membrana de colágeno en la regeneración ósea guiada. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral.* 2019;12.
87. de Azambuja Carvalho PH, Dos Santos Trento G, Moura LB, Cunha G, Gabrielli MAC, Pereira-Filho VA. Horizontal ridge augmentation using xenogenous bone graft-systematic review. *Oral Maxillofac Surg.* 2019;23(3):271-9.

88. von Arx T, Buser D. Horizontal ridge augmentation using autogenous block grafts and the guided bone regeneration technique with collagen membranes: a clinical study with 42 patients. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(4):359-66.
89. Cordaro L, Torsello F, Accorsi Ribeiro C, Liberatore M, Mirisola di Torresanto V. Inlay-onlay grafting for three-dimensional reconstruction of the posterior atrophic maxilla with mandibular bone. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(4):350-7.
90. Pieri F, Corinaldesi G, Fini M, Aldini NN, Giardino R, Marchetti C. Alveolar ridge augmentation with titanium mesh and a combination of autogenous bone and anorganic bovine bone: a 2-year prospective study. *J Periodontol.* 2008;79(11):2093-103.
91. Meloni SM, Jovanovic SA, Urban I, Canullo L, Pisano M, Tallarico M. Horizontal Ridge Augmentation using GBR with a Native Collagen Membrane and 1:1 Ratio of Particulated Xenograft and Autologous Bone: A 1-Year Prospective Clinical Study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017;19(1):38-45.
92. Khamees J, Darwiche MA, Kochaji N. Alveolar ridge augmentation using chin bone graft, bovine bone mineral, and titanium mesh: Clinical, histological, and histomorphometric study. *J Indian Soc Periodontol.* 2012;16(2):235-40.
93. Shalash MA, Rahman HA, Azim AA, Neemat AH, Hawary HE, Nasry SA. Evaluation of horizontal ridge augmentation using beta tricalcium phosphate and demineralized bone matrix: A comparative study. *J Clin Exp Dent.* 2013;5(5):e253-9.
94. Kim JJ, Schwarz F, Song HY, Choi Y, Kang KR, Koo KT. Ridge preservation of extraction sockets with chronic pathology using Bio-Oss. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(6):727-33.
95. Pereira FDS, E.Hochuli-Vieira, E.De Souza Faco, E.Pantani, F.Salata, L.Botticelli, D. Deproteinized Bovine Bone Mineral or Autologous Bone at Dehiscence Type Defects at Implants Installed Immediately into Extraction Sockets: An Experimental Study in Dogs. 2016;18:7 - 16.
96. Laurent Ohayon D. Ridge enlargement using deproteinized bovine bone and a bioresorbable collagen membrane : A tomodensitometric, histologic, and histomorphometric análisis. *The international Journal of periodontics & Restorative Dentistry.* 2011.
97. Fugazzotto PA. GBR using bovine bone matrix and resorbable and nonresorbable membranes. Part 1: histologic results. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003;23(4):361-9.
98. Tarnow DP, Wallace SS, Froum SJ, Rohrer MD, Cho SC. Histologic and clinical comparison of bilateral sinus floor elevations with and without barrier membrane placement in 12 patients: Part 3 of an ongoing prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2000;20(2):117-25.