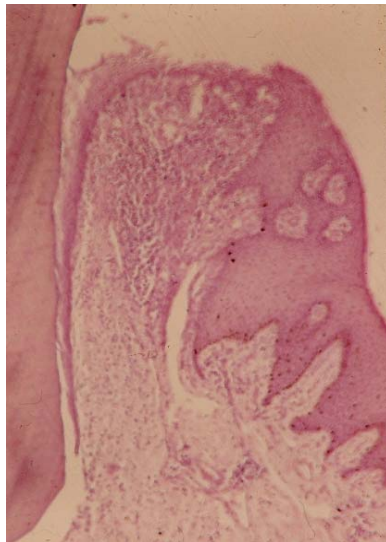


LA REGENERACION PERIODONTAL: ¿ MITO O REALIDAD?

*Dr. Juan José Villavicencio Blanco
Profesor Jefe Asignatura de Periodoncia
Director Programa Especialización en Periodoncia e Implantología
Facultad de Odontología, Universidad Mayor Santiago, Chile*

El carácter infeccioso, inflamatorio y multifactorial de la Enfermedad Periodontal, así como las consecuencias destructivas que ejerce sobre el soporte periodontal y por ende, sobre la estabilidad funcional del diente, han determinado los objetivos de las diferentes modalidades de tratamiento con las cuales el especialista buscan alcanzar las 4 metas que hoy se reconocen como esenciales de la terapia periodontal: 1) Eliminar la infección e inflamación. 2) Corregir los defectos periodontales causados por la enfermedad. 3) Crear una condición periodontal saludable que facilite el control de la Placa Bacteriana o Biofilm. 4) Regenerar los tejidos periodontales destruidos por la enfermedad cuando sea posible. Habitualmente el proceso cicatricial resultante de la mayoría de los tratamientos es una reparación que comprende cicatrización del hueso alveolar con cierto grado limitado de relleno o regeneración ósea si se trata de defectos intraóseos, cicatrización del ligamento periodontal, cicatrización del tejido conectivo gingival el cual puede readherirse en cierta longitud a la superficie radicular, y la formación de un epitelio de unión de mayor longitud o “unión epitelial larga” la cual se extiende apicalmente sobre la superficie radicular impidiendo la reinserción de las fibras conjuntivas del tejido gingival y alcanzando muchas veces hasta la cercanía del límite apical de la superficie radicular instrumentada. (Fig 1)



*Fig 1 Unión Epitelial Larga sobre la superficie radicular instrumentada
Reparación de la lesión periodontal.*

La estabilidad y resistencia a la infección de la reparación periodontal en pacientes que desarrollan un adecuado control de placa y con una terapia mantenimiento periodontal efectiva, ha sido demostrada en múltiples ensayos clínicos longitudinales (1, 2,3) y en estudios clínicos controlados (4 , 5), por lo que esta modalidad de cicatrización a expensas de la formación de una unión epitelial larga, no constituye un foco de menor resistencia a la infección periodontal (5)

No obstante el éxito que hoy día se reconoce como resultado del tratamiento periodontal habitual tanto en aquellos casos en los que está indicado un tratamiento no quirúrgico como en aquellos en que el completo acceso a las lesiones periodontales requieren de una técnica quirúrgica, la regeneración integral de los tejidos periodontales destruidos por la Periodontitis, ha sido parte de una búsqueda incesante de muchos clínicos, de investigadores de las ciencias básicas y de la especialidad, de laboratorios y de industrias ligadas a la producción de productos e insumos destinados a su utilización en diversas técnicas diseñadas para lograr el éxito en la regeneración periodontal. En los últimos 40 años hemos sido literalmente invadidos por diferentes teorías y ensayos que buscan afanosamente un camino exitoso para devolver a las estructuras periodontales la anatomía y función propias que las caracterizaban antes de ser destruidas por la Enfermedad Periodontal. (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12). Los ensayos clínicos más sistematizados que iniciaron esta nueva era de tratamiento, fueron desarrollados por Prichard en 1957 (13), Patur y Glickman en 1962 (6), autores que se limitaron a emplear técnica quirúrgicas puras.(Fig 2.)



Fig2 Regeneración ósea con técnica quirúrgica de colgajo de acceso y cuidadosa instrumentación radicular. 9 meses post quirúrgico. Patur y Glickman 1962.

Posteriormente otros autores incorporaron en sus experiencias la utilización de injertos óseos (7, 10, 14), substitutos óseos (15, 16, 17), barreras o membranas para favorecer la proliferación, y migración de las células totipotenciales del ligamento periodontal hacia el defecto óseo lo que se conoce como regeneración Tisular Guiada (11, 18, 19, 20) y últimamente la utilización de proteínas derivadas de la matriz del esmalte(21, 22, 23).

Todos estos esfuerzos por obtener la regeneración de los tejidos periodontales, se ven enfrentados a dos hechos de importancia que deben ser considerados al momento de hacer la evaluación clínica de los resultados, que es en definitiva la que nos entrega medidas cuantificables del éxito o fracaso del procedimiento empleado. El primer hecho se refiere al significado mismo de Regeneración Periodontal de acuerdo a la definición de la Academia Americana de Periodoncia y que dice textualmente: "La regeneración periodontal se define histológicamente como la regeneración de los tejidos de soporte dentarios, incluyendo el hueso alveolar, ligamento periodontal y

cemento sobre una superficie radicular previamente expuesta a la enfermedad periodontal" (24). Al definirse como un resultado histológico, no es frecuente por razones obvias, obtener pruebas frecuentes de regeneración periodontal verdadera en la mayoría de los casos que a diario se tratan empleando las técnicas que se han descrito como apropiadas con ese objetivo. Salvo la regeneración ósea, que es clínica y radiográficamente cuantificable, el resto de los tejidos periodontales de soporte, ligamento periodontal y cemento, solo pueden evidenciarse mediante la observación microscópica, por lo que la evidencia científica de la regeneración periodontal esta más bien ligada a su eficacia que a resultados benéficos bajo condiciones ordinarias del día a día que podrían señalar su efectividad (25, 26, 27, 28). El segundo hecho se refiere al sustrato y ambiente en el cual debe desarrollarse todo el proceso regenerativo: la superficie radicular previamente expuesta a la enfermedad periodontal. Aún no tenemos un conocimiento profundo, pese a los avances que se han experimentado en la inmunopatogenia de la enfermedad periodontal, de todos los factores que pueden intervenir modificando el ambiente y la superficie radicular. Los efectos del biofilm y su persistencia aún después del tratamiento periodontal, en la anaerobiosis, acidez y temperatura del medio, como también respeto de los cambios en la vitalidad del cemento, en su mineralización y en el rechazo a la inserción de células regenerativas, por nombrara algunos factores, no están aún suficientemente investigados en relación al proceso regenerativo. Si bien experimentalmente se ha demostrado que el ligamento periodontal posee un elevado numero de células troncales, las cuales transplantadas a un animal de experimentación , dan origen a un tejido similar a los tejidos del periodoncio de inserción, al ser transplantadas a defectos periodontales, muestran una limitada capacidad de regenerar los tejidos dañados por la lesión periodontal. Esto sugiere que un medio ambiente donde ha existido infección e inflamación crónica, puede limitar la capacidad regenerativa de los tejidos. (29) aún en presencia de células altamente regenerativas como lo son las células troncales.

Desde el punto de vista netamente clínico, es un hecho comprobado por múltiples estudios controlados y por revisiones sistemáticas y meta-análisis efectuados en el último tiempo(30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38) que los efectos de las distintas técnicas empleadas son positivos, aún cuando la predecibilidad de los resultados aún es una materia de discusión e investigación (39)

En el presente trabajo, haremos un análisis tanto clínico como histológico de los resultados que se han obtenido con tres diferentes técnicas que han sido empleadas o se emplean con el propósito de obtener regeneración periodontal verdadera: 1. Los injertos de hueso o de substitutos óseos. 2. La regeneración Tisular Guiada. 3. El uso de proteínas de la matriz del esmalte o Emdogain. También haremos algunas referencias a la utilización de técnicas combinadas, las que se han propuesto como una manera de potenciar los efectos individuales de cada técnica aislada.

INJERTOS DE HUESO O DE SUBSTITUTOS OSEOS.

Los injertos óseos presentan una larga data de utilización en la terapia regenerativa de defectos óseos periodontales. Desde el inicio de los tratamientos que procuraban la neoformación integral de los tejidos periodontales, surgieron varios diferentes tipos de injertos óseos, a los cuales se les atribuyeron disímiles niveles de éxito en su capacidad regenerativa. Dentro de la variedad de injertos utilizados podemos distinguir Auto-injertos: intra y extra orales (7, 10, 14) ; Aloinjertos: hueso de banco desmineralizado (DFDBA) (8) ; Xenoinjertos: hidroxilapatita bovina y Aloplásticos: hidroxilapatita porosa y no porosa, beta-fosfato tricálcico y vidrio bioactivo (15, 16, 17)

La capacidad inductiva de regeneración ósea de los aloinjertos ha sido vinculada en varios trabajos a la cantidad y actividad de su principio básico que es la Proteína Morfogenética Osea y a la heterogeneidad de los protocolos utilizados en las investigaciones.

Al comparar los resultados clínicos de los injertos de hueso o de substitutos óseos con la técnica quirúrgica de acceso habitual como lo es el colgajo, las revisiones sistemáticas que utilizan metodologías de investigación para identificar, seleccionar, apreciar críticamente y resumir una investigación relevante minimizando sus sesgos, han encontrado 49 trabajos que cumplen con los criterios de elegibilidad.(37) El meta-análisis de los resultados clínicos revela un mayor aumento estadísticamente significativo del nivel óseo de 1.0 a 2.00 mm al utilizar los injertos óseos comparado con la técnica quirúrgica sola. Otros parámetros clínicos como son el nivel de inserción clínica y la menor profundidad al sondaje, también demuestran mejoría aunque no tan significativa y que oscila entre 0.5 y 1.0 mm. *Fig 3.*



Fig. 3. Injerto de hueso desmineralizado en defecto óseo intraalveolar y resultado clínico a los 9 meses.

De la totalidad de los estudios randomizados controlados incluidos en la revisión sistemática (37), solo dos entregan data histológica, que revelaría que sólo el hueso de banco desmineralizado (DFDBA) podría originar una regeneración de todos los tejidos de soporte periodontales, generándose con el resto de los injertos, un relleno óseo y una reparación periodontal mediante la formación de una unión epitelial larga. Resalta claramente, por lo tanto, que la heterogeneidad de los ensayos clínicos en cuanto a muestra, diferencias en los grupos estudiados, sistematización de las técnicas , metodología estadística, entre otros factores, más el hecho de la mínima data histológica de los resultados obtenidos con el empleo de injertos óseos o substitutos, no nos permite asegurar que lo que estamos obteniendo en todos los casos tratados con esta modalidad terapéutica, constituye una regeneración periodontal verdadera como la ha descrito la Academia Americana de Periodoncia (24). Sin embargo, el que clínicamente se obtenga como resultado un relleno óseo significativo y una reparación del mecanismo de inserción periodontal, justifica el empleo de esta técnica por la mejoría de la estabilidad clínica del diente que genera la nueva formación o relleno óseo.

REGENERACION TISULAR GUIADA.

Los conceptos de Melcher establecieron hace varios años (18), que existían diversas modalidades respecto del mecanismo de inserción post tratamiento de los tejidos periodontales a la superficie dentaria, dependiendo del tipo de células que repoblaran la superficie radicular. Este autor sostuvo que las células provenientes del ligamento periodontal, eran células totipotenciales capaces de regenerar cemento con nueva inserción de fibras conjuntivas en su superficie. Nyman y col en 1982 (11) establecieron experimentalmente que la utilización de membranas permitía retardar la migración apical del epitelio y aislar la superficie radicular del tejido conjuntivo gingival maduro, permitiendo de este modo que en la cicatrización de la lesión periodontal participaran células del ligamento periodontal y del hueso alveolar, lo que favorecía la regeneración integral de los tejidos de soporte, cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar , limitando la formación de una unión epitelial larga que era el mecanismo de reparación cicatricial. *Fig 4*



Fig. 4. Regeneración Tisular Guiada. Utilización de membrana o barrera. Fotos clínicas y radiografía previas y 9 mese post quirúrgico.

Nyman y col. en 1982 (40) Gottlow y col. en 1986 (41) acuñaron el término Regeneración Tisular Guiada para este procedimiento y presentaron las primeras observaciones histológicas con resultados después de 3 meses de cicatrización en un diente humano, con la formación de nueva inserción de tejido conjuntivo a la superficie radicular (11) . Posteriormente Gottlow y col. en 1986 (42) presentaron el estudio histológico de 4 dientes humanos tratados con la técnica de Regeneración Tisular Guiada en los cuales describieron nueva formación de cemento con inserción de fibras del tejido conjuntivo que osciló entre 2.8 y 4.5 mm y con regeneración ósea de

3 a 6 mm limitada sólo a aquellos defectos óseos angulares y no a los horizontales. Para estos autores los resultados, aunque en limitados casos, indican que la restitución del aparato de inserción perdido en la enfermedad periodontal, puede ser logrado por la técnica basada en el principio biológico de la Regeneración Tisular Guiada. Los resultados clínicos obtenidos por Gottlow y col. en furcaciones grado II y defectos óseos verticales en relación a la ganancia de inserción clínica fueron de 4 a 7 mm.

Respecto de las membranas utilizadas, en un principio fueron no reabsorbibles en especial de politetrafluoretileno (PTFE) o teflón expandido (32, 43) El hecho de tener que realizar una segunda intervención quirúrgica para retirar la membrana no reabsorbible, y con el antecedente que los resultados clínicos obtenidos no son diferentes, en relación a inhibir la migración epitelial y promover la nueva inserción de tejido conjuntivo, ha impuesto en este último tiempo, la utilización de membranas reabsorbibles, (33, 44) en especial las derivadas del ácido poliláctico y las de colágeno (45)

La utilización de las barreras o membranas reabsorbibles, ha determinado el desarrollo de innumerables trabajos en los cuales la técnica de Regeneración Tisular Guiada se ha combinado con la utilización de injertos de hueso o de substitutos óseos con el fin de potenciar los resultados clínicos que se obtienen. (12, 46, 47) Esta combinación permitiría que el sustituto óseo evitara el colapso de la membrana manteniendo el espacio necesario para permitir la migración celular desde el ligamento periodontal, serviría como elemento osteoconductor para las células óseas al proveer un andamio para su desplazamiento y en algunos casos en los injertos óseos podría estimular la neoformación ósea u osteoinducción, dependiendo de la cantidad de proteína ósea morfogenética contenida en el injerto. Especial énfasis se ha empleado en la aplicación de esta técnica combinada en el tratamiento de furcaciones de clase II.

En el último tiempo se han publicado algunas revisiones sistemáticas de ensayos clínicos sobre la eficacia de la regeneración tisular guiada en defectos intraóseos y compromiso de furcaciones

(36, 38). Needleman y col. en 2005 publicaron en una revisión sistemática, la eficacia clínica de la RTG comparada con el Colgajo de Acceso en 17 estudios randomizados controlados con al menos 12 meses de evolución. Los resultados del meta-análisis demostraron una ganancia de la RTG sobre el Colgajo de 1.22 mm en inserción clínica y 1.21 mm en reducción de la profundidad al sondaje. Al combinar la RTG con injerto óseo, las diferencias clínicas no se hicieron significativamente mayores, salvo en el relleno del defecto óseo donde aumentó de 1.39 mm de la RTG sola a 3.37 mm de la RTG más el injerto. Los autores aclaran en sus conclusiones, que la alta heterogeneidad entre los diferentes estudios, no hacen generalizables estos valores. Agregan, además que muchos de los artículos publicados eran incompletos en su presentación de la metodología y sus resultados por lo que los mecanismos en el control de sesgos, deben ser empleados con mayor rigurosidad.

PROTEINAS DE LA MATRIZ DEL ESMALTE.

Dentro de los elementos de más reciente uso para promover la regeneración periodontal se encuentran este grupo de proteínas extraídas de la matriz del esmalte de dientes porcinos en desarrollo y que ha sido denominado Emdogain. Heijl y col. en 1997 (21) realizó uno de los primeros estudios de la efectividad de estas proteínas en defectos intraóseos, en un ensayo clínico aleatorio controlado comparado con un placebo por un período de 3 años, obteniendo significativas reducciones de la profundidad al sondaje de 3.1mm en el grupo experimental comparado con 2.3 mm en el grupo control y de la ganancia de inserción clínica de 2.2 mm versus 1.7mm. *Fig5*



Fig. 5 Emdogain: relleno de defecto intra-óseo

Mellonig en 1999 (48) entregó una de las primeras evidencias histológicas del efecto del Emdogain en los tejidos periodontales con la descripción de nueva formación de hueso, cemento y ligamento periodontal en un caso, sin análisis histomorfométrico y como regeneración parcial en el fondo del defecto intraóseo.

Casos humanos de tratamiento con Emdogain de data reciente (49, 50), han fallado en demostrar histológicamente evidencias significativas de regeneración periodontal.

Expósito y col. (51) en una revisión sistemática establecieron que solo 8 ensayos aleatorios controlados pudieron ser incluidos en un meta-análisis que demostró con el Emdogain una ganancia de inserción clínica significativa de 1.2 mm y una reducción de la profundidad al sondaje de 0.8 mm cuando se le comparó con la utilización de un placebo o un control quirúrgico. Sin embargo el alto nivel de heterogeneidad observado entre los ensayos sugieren que estos resultados deben ser interpretados con cautela.

Mazzei y col. (35) en el 2006 efectuaron una revisión sistemática para determinar la efectividad histológica de la utilización del Emdogain en defectos intra-óseos en humanos. De 98 estudios publicados hasta el año 2005 con uso de la proteína de la matriz del esmalte en defectos intra-óseos, 16 presentaban estudios histológicos de los cuales sólo 6 cumplían con los criterios de inclusión de ser ensayos clínicos controlados con al menos 1 año de seguimiento. Tres investigaciones demostraron regeneración parcial del defecto con formación de nuevo hueso, nuevo cemento y ligamento periodontal. Los otros tres estudios fallaron en demostrar regeneración periodontal verdadera. El efectuar un meta-análisis se ve dificultado al no existir mediciones histométricas que permitan resultados cuantitativos en relación a los tejidos neoformados. Son necesarias mayores investigaciones clínicas e histológicas que permitan establecer con mayor certeza el real potencial de este promisorio material en la regeneración verdadera de los tejidos de soporte dentarios destruidos por la enfermedad periodontal.

CONCLUSIONES FINALES RESPECTO DE LA REGENERACION PERIODONTAL.

1. La cicatrización de la lesión periodontal tratada, habitualmente responde a un proceso de reparación tisular el cual ha demostrado eficacia y estabilidad en el tiempo de acuerdo a los resultados de los estudios longitudinales.
2. La regeneración periodontal que comprende la formación de cemento, hueso alveolar y ligamento periodontal, constituye un resultado ideal del tratamiento, no siempre predecible y con limitadas evidencias histológicas.
3. Los resultados clínicos, radiográficos e histológicos demuestran que el tejido óseo es el que demuestra un potencial regenerativo más predecible y clínicamente más favorable.

4. De acuerdo a las revisiones sistemáticas hasta ahora publicadas, los injertos óseos o de substitutos, la Regeneración Tisular Guiada y la utilización de las proteínas derivadas de la matriz del esmalte, Emdogain, son las técnicas regenerativas que ofrecen las mayores evidencias de resultados clínicos más favorables y estadísticamente significativos al compararlas con el Gold Standard de las técnicas quirúrgicas, el colgajo de acceso.
5. Es posible que la predecibilidad limitada del resultado de las técnicas regenerativas, esté influida por un conocimiento aún insuficiente de todos los factores que en el ambiente de la lesión periodontal modifican el potencial de respuesta regenerativa de los tejidos periodontales que han sido expuesto a la enfermedad .

REFERENCIAS. BIBLIOGRAFICAS.

1. Ramfjord SP, Knowles JW, Nissle RR y col. "Results following three modalities of Periodontal Therapu" J. Periodontol. 46:522, 1975
2. Lindhe J, Nyman S , "Long term maintenance of patients treated for Advanced Periodontal Disease" J. Clin. Periodontol. 11:504, 1984
3. Kaldhal WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK, "Long-term evaluation of Periodontal Therapy: I Response to 4 therapeutic modalities" J. Periodontol. 67: 93, 1996
4. Ratcliff PA, "An analysis of repair systems in Periodontal Therapy" Periodont.Abstracs 14:57, 1966
5. Magnusson I, Runstad L, Nyman S, y col. "A Long Junctional Epithelium: a locus minoris resistentiae in plaque infection? J. Clin. Periodontol. 10:33, 1983
6. Patur B, Glickman I, "Clinical and roentgenographic evaluation of the post-treatment healing of intrabony pockets" J. Periodontol. 33:164, 1962
7. Schallhorn RG, "The use of autogenous hip marrow biopsy implants for bony craters defects" J. Periodontol. 39:145, 1968
8. Melloning JT, "Freeze-dried bone allograft in periodontal reconstructive surgery" Dent. Clin. North Am. 35:505, 1991
9. Stahl SS, Froum SJ. "Human clinical and histologic repair responses following the use of citric acid in periodontal therapy" J. Periodontol. 48:261, 1977
10. Nabers CL, O'Leary TJ, "Autogenous bone transplant in the treatment of osseous defects" J. Periodontol. 36: 5, 1965.
11. Nyman S, Lindhe J, Rarring T y col. " New attachment following surgical treatment of human periodontal disease" J. Clin. Periodontol. 9: 290, 1982. b
12. Sculean A, Windisch P, Chiantella GC, " Human histologic evaluation of an intrabony defect treated with enamel matrix derivative, xenograft and GTR" Intl. J. Periodontics Restorative Dent. 24: 326, 2004.
13. Prichard J, "The infrabony technique as a predictable procedure" J. Periodontol ; 28: 2002, 1957.
14. Haggerty PC, Maeda I, "Autogenous bone grafts: A revolution in the treatment of vertical bone defects" J. Periodontol. 41; 626, 1971
15. Meffert RM, Thomas JR, Hamilton KM, Brownstein CN, "Hydroxylapatite as an alloplastic graft in the treatment of human periodontal osseous defects" J. Periodontol. 56: 63, 1985.
16. Sthal SS, Froum S, "Histological evaluation of human intraosseous healing responses to the placement of tricalcium phosphate ceramic implants. I Three to eight month." J.Periodontol. 57:211, 1986
17. Zamet JS, Darbar UR, Griffiths GS y col. "Particulate bioglass as a grafting material in the treatment of periodontal intrabony defects" J. Clin. Periodont. 24: 410, 1997
18. Melcher AH; "On the repair potential of periodontal tissues" J. Periodontol. 47; 256, 1976

19. Nyman S, Gottlow J, Lindhe J, Karring T, Wennström J, "New attachment formation by guided tissue regeneration" *J. Periodontal Res.* 22: 252, 1987
20. Iglhaut J, Aukhil I, y col. "Progenitor cells kinetics during guided tissue regeneration in experimental periodontal wounds" *J. Periodontal Res.* 23: 107, 1988
21. Heijl L, Heden G, Svardstrom G, Ostgren A "Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects" *J Clin. Periodontol.* 24: 705, 1997
22. Sculean A, Chiantella GC y col. "Four-year results following treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix protein derivative: A report of 46 cases" *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 23: 345, 2003
23. Parodi R, Santarelli GA, Gasparetto B "Treatment of intrabony pockets with Emdogain: Results at 36 month" *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 24: 57, 2004.
24. American Academy of Periodontology "Glossary of Periodontal Terms" Chicago: 2001
25. Polson AM, Heijl LC, "Osseous repair in infrabony periodontal defects". *J. Clin. Periodont.* 5: 13, 1978
26. Caton J, Nyman S, Zander H, "Histometric evaluation of periodontal surgery. II Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures" *J. Clin. Periodontol.* 7: 224, 1980
27. Hiatt WH, Schallhorn RG, Aaronian AJ, "The induction of new bone and cementum formation. IV Microscopic examination of the periodontium following human bone and marrow allograft, autograft and nongraft periodontal regenerative procedures" *J. Periodontol.* 49: 495, 1978
28. Yukna RA, Mellonig JT, "Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10 case series". *J. Periodontol.* 71: 752 , 2000
29. Smith P. "Bioingeniería y Regeneración en Periodoncia" *Rev. Chilena de Periodoncia y Oseointegración* 4: 17, Diciembre 2007.
30. Rummelhart JM, Mellonig JT, Gray JL, Towle HJ. "A comparison of freeze-dried bone allograft and demineralized freeze-dried bone allograft in human periodontal osseous defects" *J. Periodontol.* 60: 655, 1989
31. Froum SJ, Weinberg MA, Tarnow D, "Comparison of bioactive glass synthetic bone graft particles and open debridement in the treatment of human periodontal defects. A clinical study" *J. Periodontol.* 69: 698, 1998.
32. Pontoriero R, Lindhe J, Nyman S, y col. "Guided tissue regeneration in the treatment of furcation defects in mandibular molars. A clinical study of degree III involvements". *J Clin. Periodontol.* 16:170, 1989.
33. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS "Periodontal regeneration of human intrabony defects with bioresorbable membranes. A controlled clinical trial". *J. Periodontol.* 67: 217, 1996.
34. Giannobile W, Somerman M, "Growth and amelogenin-like factors in periodontal wound healing. A systematic review". *Ann Periodontol*, 8: 193, 2003.
35. Mazzei G, Balbontin J, Villavicencio JJ, "Revisión sistemática de la regeneración periodontal histológica en humanos al utilizar Emdogain" *Rev Chilena de Periodoncia y Oseointegración.* 3: 9, Abril 2006.
36. Murphy K, Gunsolley J. "Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review". *Ann. Periodontol.*, 8: 266, 2003
37. Reynolds MA, Aichelman-Reidy ME, Branch-Mays GL, Gunsolley JC, "The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects. A systematic review". *Ann. Periodontol.* 8: 227, 2003.
38. Needleman IG, Tucker RJ., Giedrys-Leeper E., Worthington HV "Guided tissue regeneration for periodontal intrabony defects- a Cochrane Systematic review" *Periodontology* 2000. 37: 106, 2005.

39. Aichelmann-Reidy ME, Reynolds MA. "Predictability of clinical outcomes following Regenerative Therapy in Intrabony Defects" J. Periodontol. 79: 387. 2008
40. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. "The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey" J. Clin. Periodontol. 9; 257, 1982 a
41. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J "New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration" J. Clin. Periodontol. 11; 494, 1984 b
42. Gottlow J, Nyman S., Lindhe J, Wennström J. "New attachment formation in the human periodontium by Guided Tissue Regeneration" J. Clin. Periodontol. 13: 604 . 1986
43. Becker W, Becker BE "Treatment of mandibular 3 wall intrabony defects by flap debridement and expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes. Long term evaluation of 32 patients" J. Periodontol. 64 (Suppl 11): 1138, 1993.
44. Christgau M, Schmalz G, Reich E, Wenzel A. "Clinical and radiographical split-mouth study on resorbable versus non-resorbable GTR membranes" J. Clin. Periodontol. 1995;22; 306, 1995
45. Bunyaratavej P, Wang HL, "Collagen membranes. A review" J. Periodontol. 72; 215, 2001
46. Yukna R.A.S, Evans G H, y col. "Clinical comparison of bioactive glass bone replacement graft material and expanded polytetrafluoroethylene barrier membrane in treating human mandibular Class II furcations" J. Periodontol. 72: 125, 2001
47. Trejo PM, Weltman R, Caffesse R, "Treatment of intraosseous defects with bioabsorbable barriers alone or in combination with decalcified freeze-dried bone allograft: A randomized clinical trial" J. Periodontol. 71: 1852, 2000.
48. Mellonig JT., "Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: Technique and clinical and histological case report" Int. J. Periodontics Restorative Dent., 19: 8, 1999.
49. Parodi R., Liuzzo G., Patrucco P. "Use of Emdogain in the treatment of deep intrabony defects:12 month clinical results.Histologic and radiographic evaluation" Int. J. Periodontics Restorative Dent. 20: 584, 2000.
50. Sculean A, Windish p, Chiantella GC. "Human histologic evaluation of an intrabony defect treated with enamel matrix derivative, xenograft and RTG" Int. J. Periodontics Restorative Dent. 24: 326, 2004.
51. Exposito M, Grusovin MG, y col.. "Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects" Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2 Art. N° : CD003875. DOI, 2003