



ARTÍCULO ORIGINAL

Evolución de defectos óseos periodontales tratados con plasma rico en plaquetas

Evolution of periodontal bone defects treated with platelet-rich plasma

Maritza Peña-Sisto¹  

¹Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Hospital Clínico Quirúrgico Juan Bruno Zayas Alfonso. Santiago de Cuba, Cuba.

Recibido: 20 de julio de 2021

Aceptado: 13 de marzo de 2022

Publicado: 10 de mayo de 2022

Citar como: Peña-Sisto M. Evolución de defectos óseos periodontales tratados con plasma rico en plaquetas. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(3): e5220. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5220>

RESUMEN

Introducción: los factores bioactivos y entre ellos, los concentrados plaquetarios, son empleados como terapia para la reparación y cicatrización de los tejidos periodontales por su potencial regenerativo.

Objetivo: evaluar la evolución de defectos óseos periodontales tratados con plasma rico en plaquetas, en pacientes con periodontitis, en Santiago de Cuba, en el período 2017-2019.

Métodos: se realizó un estudio longitudinal prospectivo en Santiago de Cuba, desde diciembre del 2017 hasta diciembre del 2019, en pacientes de ambos sexos, entre 30 y 59 años de edad, con diagnóstico de periodontitis que requerían tratamiento quirúrgico, se seleccionó una muestra de 45 pacientes que presentaban al menos un sitio con defectos intraóseos periodontales, de cuatro o más milímetros de profundidad, que cumplían con el diagnóstico y los criterios para utilizar Plasma Rico en Plaquetas. Se utilizaron variables clínicas, radiográficas y de respuesta, expresadas en frecuencias absolutas/relativas y media aritmética, con desviación estándar y validación con la prueba t.

Resultados: el 93,3 % de los casos lograron signos clínicos de normalidad del tejido blando intervenido a los siete días. El sangrado al sondaje, a los seis meses de evolución, solo persistió en el 4,4 % de los casos. La comparación de medias de movilidad dentaria, profundidad al sondaje y pérdida de inserción clínica antes y después del tratamiento, disminuyeron significativamente.

Conclusiones: la evolución de los parámetros periodontales evaluados en los defectos óseos, tras la aplicación de plasma rico en plaquetas, como parte del tratamiento quirúrgico en las periodontitis, fue satisfactoria en casi la totalidad de los casos, con mejoría clínica.

Palabras Clave: Periodoncia; Plasma Rico en Plaquetas; Regeneración Ósea; Medicina Regenerativa.

ABSTRACT

Introduction: bioactive factors, including platelet concentrates, are used as therapy for the repair and healing of periodontal tissues due to their regenerative potential.

Objective: to evaluate the evolution of periodontal bone defects treated with platelet-rich plasma, in patients with periodontitis, in Santiago de Cuba, during the period 2017-2019.

Methods: a prospective longitudinal study was conducted in Santiago de Cuba, from December 2017 to December 2019, in patients of both sexes, between 30 and 59 years old, with a diagnosis of periodontitis requiring surgical treatment, choosing a sample of 45 patients presenting at least one site with periodontal intra-osseous defects, 4 or more millimeters deep, who met the diagnosis and criteria for using Platelet-Rich Plasma. Clinical, radiographic and response variables were used, expressed in absolute/relative frequencies and arithmetic mean, with standard deviation and t-test validation.

Results: the 93,3 % of the cases achieved clinical signs of normality of the operated soft tissue at 7 days. Bleeding on probing at six months of evolution persisted in only 4,4 % of the cases. The comparison of mean tooth mobility, probing depth and clinical insertion loss before and after treatment decreased significantly.

Conclusions: the evolution of periodontal parameters evaluated in bone defects after the application of platelet-rich plasma as part of the surgical treatment of periodontitis was satisfactory in almost the totality of the patients, with clinical improvement.

Keywords: Periodontics; Platelet-Rich Plasma; Bone Regeneration; Regenerative Medicine.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial, asociada a una disbiosis bacteriana, que destruye progresivamente las estructuras de inserción del diente y puede provocar la pérdida del mismo.^(1,2) Entre los múltiples elementos que persigue el tratamiento periodontal, mantener los dientes sanos en la cavidad bucal y cumplir las expectativas estéticas, constituyen, a juicio de esta autora, la principal preocupación de los individuos que demandan tratamiento.

Cuba, en los últimos años ha investigado el empleo de los factores bioactivos y entre ellos de los concentrados de plaquetas, por su potencial regenerativo, que ha propiciado su uso en variadas especialidades médicas y estomatológicas y en múltiples enfermedades, con el fin de lograr la regeneración de los tejidos dañados, acelerar la curación clínica y reducir el tiempo posoperatorio. Los resultados obtenidos evidencian los beneficios que este tratamiento puede aportar a partir de un proceder simple, seguro, eficiente y económico en el contexto nacional.⁽³⁾

La clasificación de los concentrados plaquetarios propuesta por Dohan- Ehrenfest y colaboradores citada por Arce MA,⁽⁴⁾ los agrupa en dos grupos fundamentales el Plasma Rico en Plaquetas, ya sea puro (PRP-P) o con leucocitos (PRP-L) y la Fibrina Rica en Plaquetas, igualmente pura (FRP-P) o con leucocitos (FRP-L), y considera a estos últimos más factibles al no requerir de sustancias activadoras.

Varios investigadores han reportado,^(5,6,7) la colocación en los defectos óseos periodontales, de estos concentrados autólogos, para mejorar el proceso de cicatrización de los tejidos blandos y la reparación y/o regeneración ósea, debido a la presencia de factores de crecimiento y proteínas osteoconductoras, que sirven de matriz para la formación ósea y son de vital importancia para iniciar y acelerar la reparación tisular.

Sin embargo, a criterio de otros estudiosos del tema,⁽⁸⁾ la evidencia aún es insuficiente, existe gran heterogeneidad de los estudios disponibles y persisten aspectos que deben investigarse como los vehículos óptimos, la dosis, el momento de administración, y la posibilidad de combinarlos para promover efectos sinérgicos.

En función de lo planteado, surge la necesidad de investigar en relación con esta problemática, si se tiene en cuenta que son escasos los reportes precedentes realizados en la provincia Santiago de Cuba, que identifiquen la evolución de los pacientes con periodontitis tratados con esta modalidad. Por consiguiente, se plantea como objetivo evaluar la evolución de defectos óseos periodontales tratados con plasma rico en plaquetas, en pacientes con periodontitis, en Santiago de Cuba, en el período 2017-2019.

MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en pacientes atendidos en la consulta de Periodoncia del Hospital Juan Bruno Zayas Alfonso de Santiago de Cuba, provenientes de diferentes áreas de salud de la provincia, durante el período comprendido desde diciembre del 2017 hasta diciembre del 2019.

La muestra estuvo conformada por 45 pacientes de 35 a 59 años, de ambos sexos, diagnosticados con periodontitis, según los criterios de la Academia Americana de Periodontología de 2017,⁽⁹⁾ independientemente de su extensión, grado y estadio, que requerían tratamiento periodontal quirúrgico para completar su terapéutica, sitios con defectos intraóseos periodontales, de 4 o más milímetros de profundidad, que no habían recibido tratamiento quirúrgico anterior y cumplían con los criterios de inclusión de la investigación para la utilización de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) (cifras de hemoglobina mayor de 100 g/L y conteo plaquetario con cifras de $150-250 \times 10^9 /L$) y de exclusión (pacientes con enfermedades generales con repercusión en el proceso de cicatrización, enfermedad crónica asociada descompensada, antecedentes de tumores malignos, fumadores y embarazadas).

Se analizaron las variables: características clínicas de la encía, sangrado al sondaje (SS), profundidad al sondaje (PS), nivel de inserción clínica (NIC), movilidad dentaria (MD),⁽¹⁰⁾ altura ósea interproximal (AO), eventos adversos,⁽¹¹⁾ y evolución al año de tratamiento.

El examen clínico periodontal se realizó en el sillón dental, con instrumental de diagnóstico (espejo bucal #5 y sonda periodontal de Williams 3412), realizado en los mismos sitios. Para medir la bolsa periodontal, la sonda se insertó suavemente con una presión de 20 a 25 gramos paralela al eje vertical del diente, y se deslizó en circunferencia alrededor de cada superficie del diente.

Los estudios radiográficos, se realizaron con el método periapical por paralelismo, con la utilización de sistemas de Extensión de Cono Paralelo, con enfoque total, y sin distorsiones de las imágenes. El control de los sesgos de información se logró por la presencia de un único examinador entrenado, en la recogida de datos, especialista en Periodoncia, y por el control estricto de los casos en seguimiento según protocolo de atención.

La obtención de los hemocomponentes se realizó en el Banco de Sangre Provincial de Santiago de Cuba, según protocolo (Anexo 3) y se transportaron a la unidad quirúrgica el día de la intervención quirúrgica que consistió en colgajo periodontal tipo Kirkland, con incisión surcal y decolado mucoperiostio, retirada del tejido de granulación, curetaje de la pared blanda de la bolsa periodontal, raspado y alisado radicular, y lavado de la zona.

Se activó el producto al mezclar en relación 1 a 5 con cloruro de calcio al 10 % (dosis 1ml de CaCl por 5 de PRP), se colocó en el defecto óseo, luego de reponer el colgajo y suturar se tomó otra fracción de PRP se activó y se perfundió 5 ml inmediatamente en la zona antes de gelificar, con jeringuilla de 10 ml y aguja No 22. Se ofrecieron las indicaciones postoperatorias. A los siete días se retiró la sutura. Los pacientes se evaluaron antes y pos tratamiento, a los siete y 14 días del posoperatorio habitual, a los seis meses y al año.

El diseño estadístico fue realizado mediante estudio de proporción expresado en porcentaje, para determinar el comportamiento de los diferentes parámetros a través del paquete computacional SPSS versión 22, se calculó la media aritmética y desviación estándar. Los resultados se validaron mediante la prueba T para muestras independientes, con 95 % de confiabilidad.

Se cumplió con los principios de la ética médica y los aspectos establecidos en la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se observó a los siete días después del tratamiento, que el 93,3 % de pacientes, presentaron signos clínicos de normalidad del tejido blando intervenido, con la recuperación de las características clínicas de la encía. El 100 % de los pacientes, alcanzaron la normalidad clínica de la encía a los 14 días de evolución. Predominó la ausencia de sangrado al sondaje a los seis meses de la intervención, y solo persistió en el 4,4 % del total de casos.

Al aplicar la prueba de hipótesis de comparación de medias con un nivel de significación del 5 % ($p < 0,05$) se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$), lo que apoya la hipótesis de diferencia entre grupos. Existió disminución de la profundidad al sondaje de 3 milímetros, ganancia de inserción clínica de más de 2 milímetros al finalizar el tratamiento, y las medias de movilidad, también disminuyen, al persistir en 15 casos, aunque en menor grado (grado II y I). (Tabla 1)

Tabla 1. Variaciones en el tiempo de los parámetros periodontales evaluados en pacientes tratados con Plasma Rico en Plaquetas, Santiago de Cuba, 2017-2019.

Parámetros periodontales	Variaciones en el tiempo de tratamiento						VALOR p*
	Antes		Después 6 meses		Después al año		
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	
profundidad al sondaje	7,42	1,644	4,73	1,053	4,0	0,879	0,001
movilidad dentaria	1,98	1,270	1,09	0,821	0,47	0,786	0,001
nivel de inserción clínica	7,38	1,319	6,29	1,325	5,11	1,265	0,001

Fuente: planilla de recolección de datos

Predominó el incremento de la altura ósea al año de tratamiento, que alcanzó el 78,3 % hacia el tercio medio y el 8,7 % hacia el tercio cervical. Solo en cinco espacios interproximales no se observó este incremento ni cambios de la radiopacidad en la zona. (Fig. 1)

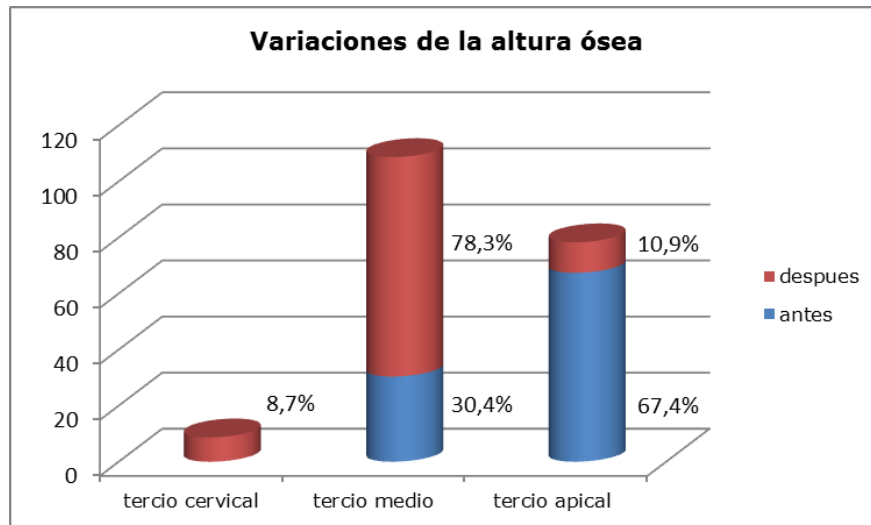


Fig. 1 Variaciones de la altura ósea antes y después del tratamiento

Se observó que solo el 11,1 %, pese a que mejoraron algunos de los parámetros clínicos evaluados, no presentaron radiopacidad radiográfica y persistió la profundidad al sondaje o la pérdida de inserción inicial. El 100 % de los pacientes no desarrollaron efectos adversos. (Fig. 2)

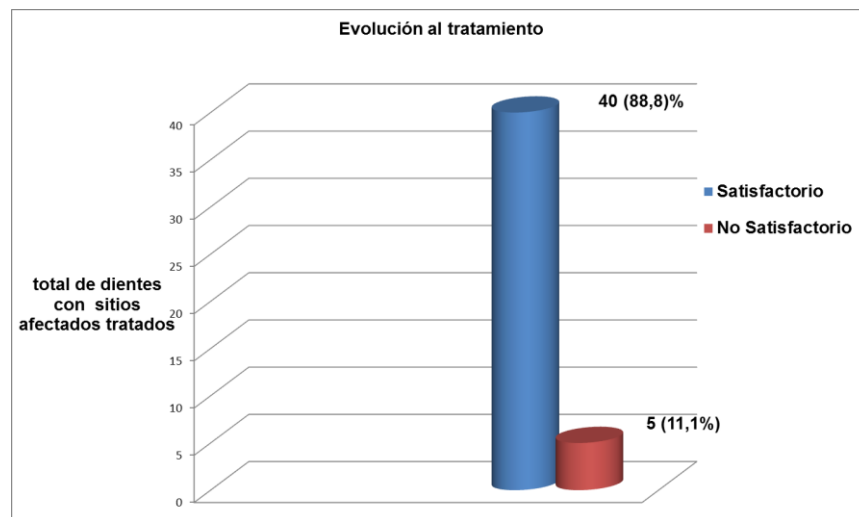


Fig. 2 Pacientes según su evolución al tratamiento

DISCUSIÓN

La evidencia de cómo los factores de crecimiento presentes en los concentrados autólogos plaquetarios, pueden o no potenciar la regeneración ósea periodontal, es aún muy limitada, según lo referido en el Consenso Europeo de Regeneración ósea del 2019.⁽¹²⁾ Sin embargo, a criterio de esta autora, en coincidencia con lo también argumentado en esta reunión, y como resultado de este estudio, se pueden acelerar la cicatrización del epitelio gingival, y disminuir el tiempo y las molestias dolorosas posoperatorias. Las características clínicas de la encía, en esta investigación, logran evidencias de curación a la primera evolución posoperatoria y una recuperación total a las dos semanas.

Se coincide, con estudio realizado por Betancourt y col.,⁽¹³⁾ que luego de seis meses de realizada la cirugía, el examen clínico periodontal mostró una mejora significativa en la profundidad de la bolsa, no existía movilidad ni sangrado y las características clínicas eran normales. También se obtuvieron significativos cambios en el mejoramiento de las características clínicas de la encía, disminución de la movilidad y de la profundidad de las bolsas, en estudio realizado en esta provincia por Peña y Santos.⁽⁶⁾

Estos hallazgos, tienen explicación debido a los efectos ya conocidos de los procedimientos del raspado y alisado radicular (RAR) que garantizan una superficie lisa, dura y limpia, mediante la remoción completa de factores locales que producen inflamación gingival y crea una superficie radicular óptima y propicia para el logro de una nueva inserción de las fibras del ligamento periodontal a un nivel más coronario.

Este proceso se favorece con uso del plasma rico en plaquetas, que garantiza una mayor concentración de factores de crecimiento y en consecuencia una respuesta celular más rápida que con un coágulo sanguíneo normal.⁽¹⁴⁾ Esta conjunción de procesos, puede ser la explicación para la disminución o desaparición del sangrado y la recuperación de las características clínicas normales de la encía, incluso en el post operatorio a los siete días.

En este mismo orden, otros estudios realizados,^(15,16) en los que se emplean hemocomponentes como el PRP y FRP (fibrina rica en plaquetas) para lograr regeneración de los tejidos de soporte, logran un evidente éxito en los mismos, aunque pueden estos resultados, estar más asociados a un proceso de cicatrización epitelial, que a regeneración de tejidos de soporte, si se recuerda el complejo mecanismo de formación y regeneración ósea discutido recientemente por Bartold y col.,⁽¹⁷⁾ en relación al tema.

No obstante, la ganancia de inserción en más de dos milímetros, después del tratamiento, en este estudio, es evidencia de la utilidad del PRP, y este incremento en la organización del hueso periodontal, se traduce en la disminución de la movilidad dentaria y la profundidad de las bolsas.

En este sentido, se comprende que el presente estudio, desde la óptica de un primer acercamiento, arroja indicios positivos para la utilización de los concentrados autólogos plaquetarios en el tratamiento de las periodontitis, pero su autora, asume lo expresado por Donos y col.,⁽⁸⁾ en cuanto a la falta de un protocolo establecido de tratamiento, para el uso de los mismos.

Cabe considerar por otra parte, la ausencia en esta investigación, de efectos adversos asociados a este proceder, durante la evaluación de los pacientes. Según González *et al.*, citado por Peña Sisto⁽¹⁸⁾ y en coincidencia con este estudio, la utilización de esta técnica, con el cumplimiento de las normas en cuanto a control de calidad y trazabilidad, está libre de efectos colaterales, porque se trata de un producto autólogo.

Tanto es así que Correa y col.,⁽¹⁹⁾ abren el debate al uso de productos farmacéuticos tradicionales como la clorhexidina versus preparados autólogos (PRP, FRP) para irrigar los defectos, sin efectos adversos reportados hasta la fecha. Arce,⁽⁴⁾ refiere que, al ser un producto de la sangre del propio paciente, se minimizan en un alto grado los riesgos de transmisión de infecciones y de inmunocompatibilidad, lo cual transmite también confianza al paciente en su proceso de tratamiento y curación.

En este estudio, en más del 80 % de los dientes tratados la evolución fue satisfactoria, al existir en ellos disminución de la movilidad, aunque sea en un grado, disminución de la profundidad de la bolsa de 1 a 2 mm, en comparación con la que presentaba al inicio, presencia de radiopacidad a los Rx, disminución de la pérdida de inserción y conservación de las características normales sin sangrado.

En estudio de caso se logró que todos los signos inflamatorios desaparecieran en solo siete días, lo cual puede explicarse por la liberación en los sitios intervenidos, de los factores de crecimiento contenidos en las plaquetas y sus ya conocidas funciones en el crecimiento y la diferenciación celular, al ser citocinas involucradas en diferentes procesos celulares.⁽⁷⁾

Correa y col.,⁽¹⁹⁾ en una presentación de dos casos con perfusión de concentrados plaquetarios, al control de los seis meses pudo observar remisión completa de la infección en el sitio tratado, lo que se manifestó con ausencia de sangrado al sondaje y una profundidad de 2 mm, compatible con salud periodontal.

Solo cinco sitios del presente estudio, que representan el 11,1 % de la muestra, no alcanzaron un resultado satisfactorio, si se tiene en cuenta que, al momento de la evaluación, a las radiografías la pérdida ósea se mantuvo, al no observarse radiopacidad y mantenerse la pérdida de inserción inicial. Estos resultados pueden deberse a la especificidad de sitio de la enfermedad periodontal, donde no todos responden a tratamientos específicos por características microbiológicas y defensivas del hospedero.

En la presente investigación si bien las radiografías periapicales pueden no reflejar con precisión la morfología ósea en sentido vestibulo-lingual, sí precisaron la altura ósea interproximal, la cual, al ser referenciada según longitud radicular, alcanzaron al menos un incremento en la altura del tercio apical, hacia el tercio medio o cervical, excepto en cinco sitios. El no uso de técnicas computarizadas, al no estar disponibles en la provincia, constituyó una de las limitaciones de este estudio.

Se coincide con estudio realizado por Betancourt y su equipo de investigación,⁽¹³⁾ donde los exámenes de Tomografía Computarizada no evidenciaron regeneración ósea al evaluarse a los seis meses, pero si una mejoría clínica evidente como lo reportado por Peña y Santos⁽⁶⁾ que solo alcanzan signos de reparación ósea al año de tratamiento, pero la mejoría clínica fue evidente desde el séptimo día del pos operatorio habitual.

Cruz Molina y Castro Rodríguez,⁽²⁰⁾ aseveran que los concentrados plaquetarios, ya sea PRP o FRP, logran la disminución de los defectos óseos periodontales al reducir la profundidad de las bolsas al sondaje e incrementar la ganancia de inserción clínica, aumentar la densidad y el relleno del hueso alveolar y lograr neoformación ósea en el estudio histológico.

Al revisar la literatura, que los diferentes tipos de concentrados plaquetarios utilizados en odontología, en sus diferentes especialidades, propician la hemostasia, la cicatrización y la regeneración de los tejidos involucrados, entre ellos las estructuras de inserción periodontal (hueso, ligamento y cemento).⁽¹⁵⁾

La falta de estudios clínicos controlados y de un consenso de tratamiento en su aplicación, son vacíos del conocimiento aun por investigar, pero, a criterio de esta investigadora, no limitantes para explorar los efectos regenerativos de los mismos en los tejidos periodontales de soporte, a través de estudios experimentales, con tamaño de muestras representativas de la población.

Se concluye que la evolución de los parámetros periodontales evaluados tras la aplicación de plasma rico en plaquetas, en defectos óseos, como parte del tratamiento quirúrgico en las periodontitis, fue satisfactoria en casi la totalidad de los casos, con evidente mejoría clínica y una buena evolución radiográfica que avalan su uso terapéutico.

Conflicto de intereses

La autora declara que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

La autora se encargó de la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Financiación

La autora no recibió financiación para el desarrollo de la presente investigación.

Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5220

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanz M, Tonetti M. Periodontitis. Periodoncia Clínica [Internet]. 2019 [citado 24/4/ 2021]; 15:18-24. Disponible en: https://www.sepa.es/web_update/wp-content/uploads/2020/01/Revista-Periodoncia-Cli%CC%81%C2%ADnica-N%C2%BA-15-FINAL.pdf
2. Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The Nexus Between Periodontal Inflammation and Dysbiosis. Front Immunol [Internet]. 2020 [24/5/2021]; 11:511. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00511/full>
3. Fernández N, Hernández P. Aplicación de las plaquetas con fines regenerativos en Cuba. Rev Cubana Hemat. Inmunol. Hemoter. [Internet]. 2017 [citado 11/3/2021]; 33(1). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/561>
4. Arce MA, Díaz AM, Díaz M, Hernández VJ. Fibrina rica en plaquetas y leucocitos: biomaterial autólogo excelente para la regeneración tisular. Medcentro Electrónica [Internet]. 2018 [citado 11/3/2021]; 22(1): 19-26. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432018000100003&lng=es

5. Fuentes E, Pérez A, León L, Fleitas D, Pérez LY, Gámez A, Rodríguez C, et al. Células mononucleares autólogas en la reparación de defectos óseos provocados por la periodontitis crónica. Rev Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter. [Internet]. 2018 [citado 11/3/2021]; 34(3). Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/919>
6. Peña M, Santos L. Cambios clínicos y radiográficos en pacientes con periodontitis tratados con plasma rico en plaquetas. MEDISAN [Internet]. 2017 [citado 24/5/ 2021]; 21(4): 465-469. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000400012&lng=es
7. Pérez A, Hernández G, Fernández N, González A. Lisado plaquetario y células mononucleares autólogas en la periodontitis. Presentación de un caso. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2017 Abr [citado 24/5/2021]; 16(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000200006
8. Donos N, Dereka X, Calciolari E. The use of bioactive factors to enhance bone regeneration: A narrative review. J Clin Periodontol [Internet]. 2019 [citado 24/5/ 2021]; 46(21): 124-161. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.13048>
9. Cárdenas V, Guzmán G, Valera G, Cuevas G, Zambrano G, García C. Principales criterios de diagnóstico de la nueva clasificación de enfermedades y condiciones periodontales. Int. J. Odontostomat. [Internet]. 2021 [citado 11/3/2021]; 15(1):175-180. Disponible en: http://www.ijodontostomatology.com/wp-content/uploads/2021/01/2021_v15n1_031.pdf
10. González ME, Toledo CB, Sarduy L, Morales DR, De la Rosa H, Veitia F, et al. Compendio de Periodoncia. 2da.Ed. La Habana. ECIMED, 2017. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/compendio-de-periodoncia/>
11. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos. Regulación no. 45-2007 CECMED. La Habana. Cuba. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_45-07_requerimientos_para_la_notificacion_y_el_reporte_de_eventos_adversos_graves_e_inesperados_en_los_ensayos_clinicos.pdf
12. Sanz M, Dahlin C, Apatzidou D, Artzi Z, Bozic D, Calciolari E, et.al. Biomaterials and regenerative technologies used in bone regeneration in the craniomaxillofacial region: Consensus report of group 2 of the 15th European Workshop on Periodontology on Bone Regeneration. J Clin Periodontol. [Internet]. 2019 [citado 11/3/2021]; 46 (Suppl 21):82-91. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.13123>
13. Betancourt P, Elgueta R, Fuentes R. Treatment of endo-periodontal lesion using leukocyte-platelet-rich fibrin. A case report. Colomb Med (Cali) [Internet]. 2017 [citado 11/3/2021]; 48(4): 204–207. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5896727/>
14. López-Pagán E, Pascual-Serna AC. Fibrina rica en plaquetas en la cicatrización de los tejidos periodontales. Odontol Sanmarquina [Internet]. 2020 [citado 11/3/2021]; 23(1):43-50. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/17506>

15. Mayol M, Andrade E, Retamal-Valdes B, Bueno L, Iurovski R. Fibrina Rica en Plaquetas y Leucocitos en el tratamiento de defectos intra-óseos: Revisión Narrativa. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* [Internet]. 2018 [citado 11/3/2021]; 11(1): 54-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0719-01072018000100054>
16. Jerez Paredes E L. Microinjertos autólogos de células madres y plasma rico en fibrina como terapia de defectos intraóseos periodontales en pacientes de la maestría de periodoncia de la universidad de panamá 2018-2019. Estudio piloto. [Tesis presentada como requisito para optar al grado de magister en Periodoncia]. Panamá: Universidad de Panamá. 2019. Disponible en: http://up-rid.up.ac.pa/1781/1/elsy_jerez.pdf
17. Bartold M, Gronthos S, Haynes D, Ivanovski S. Mesenchymal stem cells and biologic factors leading to bone formation. *J Clin Periodontol.* [Internet]. 2019 [11/3/ 2021]; 46 Suppl 21:12-32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.13053>
18. Peña Sisto M, Alí Pérez NA, Robinson Rodríguez RJ, Arzuaga Sierra CM, Clavería Clark RA. Terapia regenerativa con plasma rico en plaquetas en adultos afectados por lesiones endoperiodontales. *MEDISAN* [revista en Internet]. 2021 [29/5/2021]; 25(2): [aprox. 13p.]. Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3347>
19. Correa AJ, Alistar JP, Manterola C. Uso de la fibrina rica en plaquetas inyectable (i-prf) en Defectos Infra Óseos en Terapia Periodontal no Quirúrgica. Reporte de dos casos. *Int. J. Odontostomat.* [Internet]. 2019 [citado 11/3/2021]; 13(2): [aprox. 4p]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2019000300271
20. Cruz MC, Castro RY. Resultados de los concentrados plaquetarios en la regeneración ósea guiada. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2020 Jun [citado 11/3/2021]; 39(2): e515. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002020000200021&lng=es