

Utilización de PRF Asociado a Materiales de Relleno Sintéticos (HA y β -TCP) en Reconstrucciones Óseas

Use of PRF in Combination with Synthetic Filling Materials (HA and β -TCP) for Bone Reconstructions

Parra M. *, Haidar Z.S. **, Olate S. ***

RESUMEN

Introducción: Las cirugías reconstructivas del proceso alveolar con uso de injertos óseos son frecuentes, el gold standard en injertos óseos continua siendo el hueso autógeno, sin embargo, presenta limitaciones conocidas, por lo cual se ha trabajado en desarrollar nuevos materiales, como los injertos sintéticos, principalmente aquellos en base a hidroxiapatita o beta fosfato tricálcico, sin embargo, al ser éstos principalmente osteoconductores, el empleo de algunos coadyudantes en regeneración ósea pueden ser de utilidad para potenciar la regeneración ósea basada en materiales aloplásticos, como es el caso del PRF, hemoderivado de segunda generación obtenido a través de un protocolo específico de centrifugación de la propia sangre del sujeto. El objetivo de ésta revisión fue realizar un análisis de los resultados histológicos y ultraestructurales donde se asocie el empleo de injertos óseos sintéticos en conjunto con PRF y analizar la regeneración ósea descrita mediante una búsqueda sistemática.

Material y Método: Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica entre Diciembre del 2002 y Julio de 2017, en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, LILACS y SciELO.

Resultados: Se observó en los artículos analizados, que la calidad de la regeneración ósea fue superior al asociar el material aloplástico correspondiente con PRF.

Conclusión: El uso de biomateriales sintéticos junto a PRF presenta resultados positivos en la estimulación de la neofomación ósea. No obstante, los resultados no son totalmente concluyentes debido a la limitada cantidad de estudios y a la metodología variada empleada en diferentes modelos animales..

PALABRAS CLAVE: Regeneración ósea, PRF, Injerto sintético.

SUMMARY

Introduction: Reconstructive surgeries of the alveolar process using bone grafts are frequent, with the gold standard in bone grafts continues today to be autogenous bone; despite its known limitations, requiring the continuous development of new materials and alternatives, such as synthetic grafts, mainly those based on hydroxyapatite or beta tricalcium phosphate. Yet, are mainly osteoconductive; hence, the use of some bone regeneration adjuvants can be useful to enhance bone regeneration based on alloplastic materials, as is the case with PRF, a second-generation blood by-product obtained through a specific protocol for centrifugation of the subject's own blood. The

* Programa de Doctorado en Ciencias Morfológicas, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

** BioMAT'X, Centro de Investigación e Innovación Biomédica, Facultad de Odontología, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

*** División de Cirugía Oral y Maxilofacial. Centro de Excelencia en Estudios Morfológicos y Quirúrgicos, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

aim of this review is to perform a systemic analysis of the histological and ultrastructural results for the use of synthetic bone grafts in combination with PRF and to analyze the resulting bone regeneration.

Material and Method: A systematic search of the scientific literature was carried out between December 2002 and July 2017, in the MEDLINE, EMBASE, LILACS and SciELO databases.

Results: The quality of the regenerated bone was superior when combined with the corresponding alloplastic material with PRF.

Conclusion: The use of synthetic biomaterials together with PRF presents positive results in the stimulation of bone neof ormation. However, the results are not totally conclusive due to the limited number of studies and the varied methodology used in different animal models.

KEY WORDS: Bone Regeneration, PRF, Synthetic graft.

Fecha de recepción: 30 de diciembre de 2017.

Fecha de aceptación: 24 de enero de 2018.

Utilización de PRF Asociado a Materiales de Relleno Sintéticos (HA y β -TCP) en Reconstrucciones Óseas. 2018; 34 (2): 79-86.

INTRODUCCIÓN

Las cirugías reconstructivas del proceso alveolar con uso de injertos óseos para asegurar la viabilidad y el éxito de implantes dentales son frecuentes (1). Las características del mejor material reconstructivo incluyen propiedades osteoconductoras, osteoinductivas y osteogénicas (2), siendo el hueso autógeno el “gold standard” en regeneración ósea (2). Sin embargo, desventajas como la necesidad de un sitio donante, el aumento de la morbilidad, el aumento en los tiempos quirúrgicos y restricciones en la cantidad de hueso disponible a extraer (3) aun están presentes. Por otra parte, materiales no autógenos evolucionan positivamente (4), aunque algunas complicaciones también se han descrito, siendo algunas de ellas las de tipo infecciosas (5), la exposición del sitio injertado o la reacción a cuerpo extraño del material (6).

Los injertos de origen sintéticos son fabricados en varias formas y presentaciones comerciales, con diferentes propiedades físico-químicas; se presentan como absorbibles y no absorbibles porosos y no porosos, con diferentes tamaños y morfología de sus partículas (7). Estos materiales son principalmente osteoconductoros sin potencial osteoinductivo u osteogénico por sí solos (8),

siendo los comúnmente elaborados a base de hidroxiapatita (HA) o a base de beta fosfato tricálcico (β -TCP). La HA sintética es un material poroso, compuesto por calcio, fósforo e iones hidroxilos (9). Este material, es utilizado en regeneración ósea debido a que tiene una composición y estructura mineral muy similar al hueso. Por su parte, el β -TCP es un material sintético ampliamente utilizado en reconstrucciones óseas, ya que es químicamente muy similar al hueso mineral, presentando buena biocompatibilidad y osteoconductoridad, empleándose como un relleno parcialmente reabsorbible que permitiría el reemplazo con hueso recién formado (10); las aplicaciones clínicas de estos materiales han mostrado resultados clínicos diversos (9,11,12). Como estos injertos continúan con una función principalmente osteoconductoridad, el empleo de algunos coadyudantes en regeneración ósea pueden ser de utilidad para potenciar la regeneración ósea basada en materiales aloplásticos (13), siendo algunos de ellos factores de crecimiento, los hemoderivados *platelet-rich plasma* (PRP) y “*platelet-rich fibrin*” (PRF), entre otros.

El PRF, descrito por Choukron et al. (14), es un hemoderivado obtenido a través de un protocolo específico de centrifugación de la propia sangre del sujeto que no requiere anti-

coagulantes ni activadores de plaquetas para su utilización. Estructuralmente, el PRF presenta plaquetas, citoquinas y factores de crecimiento (Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF), Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF- β , entre otros), Factor de crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), atrapados en un gel de fibrina (15), los cuales tienen un rol activo en el proceso de regeneración ósea (Bai et al.). El PRF ha mostrando resultados clínicos adecuados en tejidos blandos (16), sin embargo, su rol en regeneración ósea aun es controversial y sus determinantes biológicos no se han identificado completamente; además, existe una limitada cantidad de estudios que analicen los efectos de PRF y su influencia en la reconstrucción ósea con observaciones a nivel histológico, inmunohistoquímico y molecular.

El objetivo de esta revisión es realizar un análisis de los resultados histológicos y ultraestructurales donde se asocie el empleo de injertos óseos sintéticos en conjunto con PRF y analizar la regeneración ósea descrita mediante una búsqueda sistemática.

MATERIAL Y MÉTODO

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica entre Diciembre del 2002 y Julio de 2017, en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, LILACS y SciELO. Se utilizaron términos MeSH y términos libres y luego se aplicaron los términos booleanos "OR" y AND". El algoritmo de búsqueda utilizado para la búsqueda en MEDLINE fue: ((((((hydroxyapatite graft) OR β -TCP graft) OR β -TCP/HA) OR β -TCP) OR hydroxyapatite)) AND (((((bone graft) OR bone regeneration) OR guided bone regeneration) OR "Bone Transplantation"[Mesh]) OR bone augmentation)) AND (((platelet rich fibrin) OR PRF) OR L-PRF). La búsqueda se complementó mediante la revisión manual de las referencias de los artículos incluidos.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Los criterios de inclusión fueron: 1) artículos publicados en español, inglés y portugués 2) estudios realizados *in vivo* 3) artículos en los

cuales se haya asociado PRF o L-PRF con algún material sintético en reconstrucciones óseas 4) Artículos que hayan realizado análisis ultraestructurales e histológicos de sus muestras. Se excluyeron estudios, secundarios, estudios *in vitro* y aquellos en los que no existiera análisis ultraestructurales o histológicos.

VARIABLES DE ESTUDIO Y ANÁLISIS DE DATOS

Las variables analizadas en esta revisión fueron; tipo de sujeto de estudio, cantidad de sujetos, ubicación, cantidad y tamaño de los defectos óseos generados, tipo de material sintético que fue asociado a PRF, tipo de análisis realizado y tiempo de seguimiento. La extracción de datos se realizó según los requerimientos siendo los datos presentados como tablas para su análisis; no se realizó ningún tipo de prueba estadística debido principalmente debido a la limitación en diseños y datos observados.

RESULTADOS

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Luego de realizada la búsqueda combinada, se obtuvieron 81 títulos, después de eliminar duplicados y revisión de títulos y resúmenes, se obtuvo un total de 15 artículos para análisis de texto completo, posterior a este análisis, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, un total de 6 artículos fueron seleccionados y utilizados en esta revisión (Tabla I).

Respecto a los artículos excluidos, éstos fueron principalmente estudios realizados en animales, estudios secundarios y estudios en los cuales se realizaron reconstrucciones óseas con propósitos distintos de la instalación de implantes dentales. Respecto a los artículos excluidos, éstos fueron principalmente, estudios secundarios y estudios en los cuales se realizaron solamente análisis radiográficos y clínicos de los resultados obtenidos.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Tabla I muestra el detalle de los estudios incluidos. Respecto al tipo de sujeto incluido, tres estudios hicieron sus análisis en conejos (17-19), un estudio hizo su análisis en cerdos (20), un estudio, lo hizo en ratas (21), mientras que un estudio (22) realizaron su estudio

Tabla 1: Características de los 6 estudios incluidos en relación a metodología y resultados presentados.

Autor/año	Sujeto de estudio	Cantidad de sujetos	Ubicación de los defectos óseos	Tamaño de los defectos	Cantidad de defectos / muestras	Material de relleno asociado a PRF	Análisis realizados	Tiempos de Análisis
Bosshardt et al./2014	Humano	8	Seno maxilar	N/R	16	HA	Histológico e histomorfométrico	7 a 11 meses
Yilmaz et al./2014	Cerdo	3	Tibia	5 mm de diámetro	12	β -TCP	Histológico y estereológico	12 semanas
Nacopoulos et al./2014	Conejo	15	Cóndilo femoral	N/R	30	60 % HA y 40 % β -TCP	Histológico	3 meses
Acar et al./2015	Conejo	20	Calota	6 mm de diámetro	20	60 % HA y 40 % β -TCP	Radiográfico, histológico e histomorfométrico	4 y 8 semanas
Abdullah/2016	Rata	45	Calota	3 mm de diámetro	90	β -TCP	Histológico	1,2,3,4 y 6 semanas
Wang et al./2017	Conejo	15	Calota	15 mm de diámetro	15	HA	Histológico e histomorfométrico	8 semanas

en humanos. La cantidad promedio de sujetos de investigación entre estudios fue de 18, con un rango comprendido entre 3 y 45 sujetos. En relación a la ubicación de los defectos óseos generados, 3 artículos realizaron su experimento en Calota (18,19,21), Bosshardt et al. (22), ubicaron injertos en seno maxilar; Yilmaz et al. (20), utilizaron tibia; mientras que Nacopoulos et al. (17), trabajaron en el cóndilo femoral. Acerca de los tipos de injertos utilizados, dos estudios utilizaron solamente HA (19,22) dos artículos solamente β -TCP (20,21) y finalmente dos estudios realizaron sus experimentos con una combinación de 60 % HA y 40 % β -TCP (17,18).

ANÁLISIS ULTRAESTRUCTURAL Y/O HISTOLÓGICOS DEL HUESO NEOFORMADO SEGÚN BIOMATERIAL SINTÉTICO CON PRF β -TCP

Yilmaz et al. (20), en su estudio realizado en tibias de cerdo, utilizaron PRF y β -TCP de forma separada y en conjunto junto a un grupo control en el cual no se realizó injerto; realizaron sus análisis a las 12 semanas post implantación y utilizaron una técnica de tinción con azul de toluidina. En sus resultados, reportan que en el grupo control, se observó hueso inmaduro con una baja cantidad de osteocitos y osteones, en el cual tampoco fue posible observar la presencia de canales de Volkman. En el grupo de PRF, observaron células osteogénicas, conductos de harvest y de Volkman, pero no se logró observar hueso lamelar. En el grupo de β -TCP, se observó

una calidad ósea superior al compararla con los dos anteriores, identificando partículas remanentes del material de relleno las que fueron reportadas como foco de la neoformación ósea. Finalmente, en el grupo en el cual combinaron β -TCP + PRF, observaron una cantidad mayor de hueso comparada con todos los grupos anteriores, no fue posible visualizar partículas remanentes de β -TCP y reportaron además abundantes canales de harvest y de volkman conectando los osteones entre ellos.

Por su parte, Abdullah et al. (21), en defectos óseos generados en calota de ratas sprague dawley, estudiaron β -TCP y PRF de forma separada y en conjunto, realizando análisis mediante microCT a las semanas 1, 2, 3, 4 y 6 post intervención, encontrando que en las primeras dos semanas, la cantidad y calidad de hueso fueron superior en el grupo donde se usaron en conjunto al comparar los defectos tratados con estos materiales de forma independiente; sin embargo, a partir de la tercera semana, no hubo diferencias significativas al comparar los diferentes grupos.

HIDROXIAPATITA

Bosshardt et al. (22), estudiaron la histología de la neoformación ósea en elevaciones de senos maxilares humanos, utilizando hidroxapatita combinada con una matriz de gel, instalando en un grupo una membrana colágena sobre la ventana lateral de hueso y en otro grupo con PRF. No se observó diferencias sig-

nificativas en las características histológicas del hueso neoformado en ambos grupos.

Por otra parte, Wang et al. (19), estudiaron en calota de conejos una combinación de hidroxiapatita sintética con células madres y PRF, utilizados de forma independiente o en conjunto, además de un grupo control, donde se permitió la cicatrización mediante la formación solamente de coágulo sanguíneo. En el grupo de células madre con HA, se observó formación ósea desordenada, principalmente en el centro del defecto, mientras que en el grupo en el cual se asoció la mezcla de células madre, HA y PRF, se observó formación ósea tanto en los márgenes como en el centro del defecto.

β -TCP + HIDROXIAPATITA

Al utilizar una combinación de estos dos materiales Nancopoulos et al. (17) reportaron una investigación realizada en cóndilo femoral de conejos, comparando el uso de PRF exclusivo o en combinación con una mezcla de 60 % de HA con 40 % de β -TCP; 3 meses después de realizada la intervención, mediante tinción de azul de toluidina, encontraron mayor formación ósea al utilizar ambos materiales en conjunto que al usarlos por separado.

Acar et al. (18), en un trabajo realizado en conejos, generaron defectos óseos en calota para comparar los resultados al utilizar PRF y un injerto compuesto por 60 % de HA y 40 % de β -TCP utilizados de forma aislada o en conjunto, realizando análisis a las 4 y 8 semanas mediante tinción con hematoxilina eosina. En el grupo control (sin injerto o relleno) se observó abundante presencia de tejido conectivo y actividad osteoblástica. En el grupo tratado solo con PRF, observaron en la cuarta semana menor cantidad de tejido fibroso al comparar con el grupo control, reportando además neo formación ósea en zonas alejadas de los márgenes del defecto y zonas de hueso calcificado a la octava semana. En el grupo que fue tratado solamente con el material de relleno, se observó en la cuarta semana, formación ósea alrededor de las partículas del injerto, ubicadas en los márgenes del defecto, no así en aquellas zonas más alejadas; en la octava semana, se observó presencia de hueso laminillar en la zona cercana y alejada de

los márgenes del defecto. Por último, en el defecto que fue tratado con PRF y el biomaterial, presentó formación de tejido óseo calcificado alrededor y dentro de las partículas del injerto en toda la extensión del defecto además de la presencia de osteoclastos y actividad osteoblástica en la periferia del injerto, observándose características similares tanto en la cuarta como en la octava semana.

DISCUSIÓN

Existe información que relata las condiciones, aplicaciones y resultados de las reconstrucciones realizadas con materiales de relleno sintéticos y con PRF utilizados de manera independiente o en conjunto en reconstrucciones óseas (13). Sin embargo, la mayoría de la información existente en la literatura no reporta un análisis ultraestructural de los tejidos neoformados.

El biomaterial ideal utilizado para regeneración ósea debe ser reabsorbible y gradualmente reemplazado por hueso neo formado (10). Estudios histológicos previos han demostrado que β -TCP se reabsorbe relativamente rápido (11). Aunque se reportan ciertos porcentajes de éxito al utilizar β -TCP, al ser éste un material netamente osteoconductor, carece de los elementos celulares necesarios para la regeneración ósea (11). Wiltfang et al. (13), compararon distintos tipos de injerto aplicados en combinación con PRP en cerdos y observaron que partículas de β -TCP permanecían en los defectos óseos hasta la 12^a semana. Por su parte, Yilmaz et al. (20), al final de la semana 12, no observaron partículas de β -TCP en la médula ósea cuando se usaron β -TCP y PRF en combinación, concluyendo que la mezcla de β -TCP y PRF reduce significativamente el tiempo para promover la consolidación del injerto y la maduración ósea mejorando la densidad ósea trabecular.

Abdullah et al. (21), en defectos óseos generados en calota de ratas indicaron que en las primeras dos semanas la cantidad y calidad de hueso fueron superior en el grupo donde se usó PRF y β -TCP en conjunto, sin embargo, desde la tercera semana no hubo diferencias entre ambos; Yilmaz et al. (20), por otra par-

te, indican que las diferencias se observan a lo largo de las 12 semanas, lo cual indica que el modelo animal aplicado en ambas investigaciones (ratas y cerdos), así como el tipo de defecto estudiado pueda incidir en la presentación de estos resultados.

Existen algunas hipótesis que señalan al PRF actuando como osteoinductor, al incorporar citoquinas y factores de crecimiento en su presentación (14). He et al. (23), compararon la utilidad de PRF con PRP en la proliferación de osteoblastos. Cuando se aplicó PRF, los niveles de TGF- β 1 y PDGF-AB liberados aumentaron notablemente, alcanzando un máximo el día 14 antes de comenzar a disminuir. Lo cual podría confirmar los resultados obtenidos por Abdullah et al. (21). El PRF actúa también como un aglutinador biológico para mantener unidas las partículas del injerto, lo que permite la manipulación del sustituto óseo y la retención del material de injerto en el área del defecto. Yilmaz et al. (20) concluyeron que esta propiedad adhesiva tenía el efecto sinérgico de acelerar la incorporación del injerto.

Se ha señalado que la hidroxiapatita se integra completamente al tejido del huésped, mostrando resultados similares a β -TCP al combinarse con PRF (18) Boshardt et al. (22), en su estudio realizado en seno maxilar en humanos, indican que el gel de sílice-hidroxiapatita nanoporosa utilizado para la elevación del piso sinusal en humanos es osteoconductor y parece sufrir degradación mediada, al menos en parte, por células similares a osteoclastos. Sin embargo, considerando el elevado potencial osteogénico de la membrana sinusal (24) podría ser una variable no analizada en el éxito de la regeneración ósea en este tipo de defectos. Por otro lado, Wang et al. (19), utilizaron una combinación de hidroxiapatita sintética con células madre y PRF, encontrando en el grupo experimental, formación ósea tanto en los márgenes como en el centro del defecto óseo generado, indicando como importantes factores de éxito, la elevada cantidad de factores de crecimiento que otorga el PRF (14), la inducción de transformación a osteoblastos por parte de las células madre (25) y las altas cualidades de biocompatibilidad y osteoconductividad de la Hidroxiapatita (9).

Si bien, β -TCP y HA han mostrado buenos resultados en pequeñas reconstrucciones óseas al ser combinados de forma independiente con PRF. El injerto bifásico, compuesto por un 60 % de HA con 40 % de β -TCP, ha mostrado mejores resultados combinados con PRF que al usar HA y β -TCP de forma separada (17,18). Nacopoulos et al. (17), atribuyen el éxito de esta fórmula terapéutica a la combinación de las cualidades “no reabsorbibles” de la hidroxiapatita y a las “absorbibles” de β -TCP, sumado a los factores de crecimiento liberados por parte del PRF, la capacidad adhesiva de éste y su cualidad de forma una “malla” de fibrina.

De los estudios incluidos en este trabajo, solamente dos, generaron defectos óseos sobre los 6 mm de diámetro (18,19), que podrían considerarse críticos, lo cual, combinado al modelo animal, pueden influenciar directamente en los resultados.

En base a esta investigación es posible concluir que el uso de biomateriales sintéticos junto a PRF presenta resultados positivos en la estimulación para la neorformación ósea. Los resultados no son totalmente concluyentes debido a la limitada cantidad de estudios y a la metodología variada empleada en diferentes modelos animales; experiencia e investigación clínica en humanos es necesaria para reconocer el impacto de esta formulación en defectos extensos y complejos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Netto HD, Miranda-Chaves MD, Aattrstrup B, Guerra R, Olate S. Bone Formation in Maxillary Sinus Lift Using Autogenous Bone Graft at 2 and 6 Months. *Int. J. Morphol.* 2016; 34(3):1069-75.
2. Diez GF, Fontão FN, Bassi AP, Gama JC, Claudino M. Tomographic follow-up of bone regeneration after bone block harvesting from the mandibular ramus. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014; 43(3):335-40.
3. Restoy-Lozano A, Dominguez-Mompeill JL, Infante-Cossio P, Lara-Chao J, Lo-

- pez-Pizarro V. Calvarial Bone Grafting for Three-Dimensional Reconstruction of Severe Maxillary Defects: A Case Series. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2015;30(4):880-90.
4. Sheikh Z, Hamdan N, Ikeda Y, Grynepas M, Ganss B, Glogauer M. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: a review. *Biomater Res.* 2017;5:21-9.
 5. Tricot M, Deleu PA, Detrembleur C, Leemrijse T. Clinical assessment of 115 cases of hindfoot fusion with two different types of graft: Allograft+DBM+bone marrow aspirate versus autograft+DBM. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103(5):697-702.
 6. Bahammam MA. Effectiveness of bovine-derived xenograft versus bioactive glass with periodontally accelerated osteogenic orthodontics in adults: a randomized, controlled clinical trial. *BMC Oral Health.* 2016;16(1):126.
 7. Sheikh Z, Sima C, Glogauer M. Bone Replacement Materials and Techniques Used for Achieving Vertical Alveolar Bone Augmentation. *Materials.* 2015;8(6):2953-93.
 8. Singh M, Bhate K, Kulkarni D, Santhosh-Kumar SN, Kathariya R. The effect of alloplastic bone graft and absorbable gelatin sponge in prevention of periodontal defects on the distal aspect of mandibular second molars, after surgical removal of impacted mandibular third molar: a comparative prospective study. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 2015;14(1):101-6.
 9. Kim RW, Kim JH, Moon SY. Effect of hydroxyapatite on critical-sized defect. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2016;38(1):26.
 10. Artzi Z, Weinreb M, Givol N, Rohrer MD, Nemcovsky CE, Prasad HS, Tal H. Bio-material resorption rate and healing site morphology of inorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate in the canine: a 24-month longitudinal histologic study and morphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19(3):357-68.
 11. Shalash MA, Rahman HA, Azim AA, Nemat 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;5:253-59.
 12. Zhang D, Gao P, Li Q, Li J, Li X, Liu X, Kang Y, Ren L. Engineering biomimetic periosteum with β -TCP scaffolds to promote bone formation in calvarial defects of rats. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):134.
 13. Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P, Nkenke E, Schulze-Mosgau S, Zimmermann R, Schlegel KA. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15(2):187-93.
 14. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité β en parodontologie: le PRF. *Implantodontie.* 2000;42:55-62.
 15. Bai MY, Wang CW, Wang JY, Lin MF, Chan WP. Three-dimensional structure and cytokine distribution of platelet-rich fibrin. *Clinics.* 2017;72(2):116-24.
 16. Dutta SR, Passi D, Singh P, Sharma S, Singh M., Srivastava DA. randomized comparative prospective study of platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and hydroxyapatite as a graft material for mandibular third molar extraction socket healing. *Natl J Maxillofac Surg.* 2016;7(1):45-51.
 17. Nacopoulos C, Dontas I, Lelovas P, Galanos A, Veselas AM, Raptou P, Mastrois M, Chronopoulos E, Papaioannou N. Enhancement of bone regeneration with the combination of platelet-rich fibrin and synthetic graft. *J Craniofac Surg.* 2014;25(6):2164-8.
 18. Acar AH, Yolcu Ü, Gül M, Keleş A, Erdem NF, Altundag Kahraman S. Micro-computed tomography and histomorphometric analysis of the effects of platelet-rich fibrin on bone regeneration in the rabbit calva-

- rium. Arch Oral Biol. 2015;60(4):606-14.
19. Wang X, Li G, Guo J, Yang L, Liu Y, Sun Q, Li R, Yu W. Hybrid composites of mesenchymal stem cell sheets, hydroxyapatite, and platelet-rich fibrin granules for bone regeneration in a rabbit calvarial critical-size defect model. Exp Ther Med. 2017;13(5):1891-1899.
20. Yilmaz D, Dogan N, Ozkan A, Sencimen M, Ora BE, Mutlu I. Effect of platelet rich fibrin and beta tricalcium phosphate on bone healing. A histological study in pigs. Acta Cir Bras. 2014;29(1):59-65.
21. Abdullah WA. Evaluation of bone regenerative capacity in rats claverial bone defect using platelet rich fibrin with and without beta tri calcium phosphate bone graft material. Saudi Dent J. 2016;28(3):109-17.
22. Bosshardt DD, Bornstein MM, Carrel JP, Buser D, Bernard JP. Maxillary sinus grafting with a synthetic, nanocrystalline hydroxyapatite-silica gel in humans: histologic and histomorphometric results. Int J Periodontics Restorative Dent. 2014 Mar-Apr;34(2):259-67.
23. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009;108(5):707-13.
24. Srouji S, Ben-David D, Lotan R, Riminucci M, Livne E, Bianco P. The innate osteogenic potential of the maxillary sinus (Schneiderian) membrane: an ectopic tissue transplant model simulating sinus lifting. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010 Aug;39(8):793-801
25. Bronckaers A, Hilkens P, Martens W, Gervois P, Ratajczak J, Struys T and Lambrechts I: Mesenchymal stem/stromal cells as a pharmacological and therapeutic approach to accelerate angiogenesis. Pharmacol Ther 143: 181-196, 2014.

CORRESPONDENCIA

Prof. Sergio Olate, PhD
División de Cirugía Oral y Maxilofacial
Universidad de La Frontera
Claro Solar 115, Of 414-A
Temuco
CHILE
Tel.: +56 45 2325000
Email: sergio.olate@ufrontera.cl