

Conceptos clínicos en el tratamiento periodontal regenerador

Anton Sculean, Prof. Dr. med. dent. Dr. h. c. mult., M. S., y Nicole B. Arweiler, Prof. Dr. med. dent.

El objetivo del tratamiento periodontal regenerador es restituir el aparato periodontal perdido (es decir, la neoformación de cemento radicular, del ligamento periodontal, de hueso alveolar y de encía). Clínicamente el tratamiento periodontal regenerador deberá proporcionar una disminución de las profundidades de sondaje, una ganancia de inserción clínica y un relleno óseo radiográficamente apreciable. Las técnicas aplicadas deben servir en su conjunto para mejorar el pronóstico a largo plazo de dientes con el periodonto destruido y que son clave para la función masticatoria o para la estética. Hoy día se considera demostrado que las técnicas como la regeneración tisular guiada, las proteínas de la matriz del esmalte, algunos materiales de sustitución ósea, los factores de crecimiento o diversas combinaciones de estos materiales promueven la regeneración periodontal y pueden mejorar el pronóstico a largo plazo de los dientes. La gran cantidad de materiales disponibles en el mercado y la complejidad de los defectos periodontales hacen que no siempre sea fácil para el odontólogo elegir el material más adecuado o la mejor combinación de materiales regeneradores. Por otro lado, los resultados de algunos estudios clínicos muestran que ciertos factores como la selección de los pacientes y de los defectos por tratar, la elección de la

técnica quirúrgica y el tratamiento postquirúrgico influyen de forma decisiva en los resultados. El objetivo de este trabajo de revisión es el de presentar una serie de conceptos clínicos para la aplicación de técnicas regeneradoras en el tratamiento de defectos intraóseos y a nivel de furca por medio de la evidencia existente.

(*Quintessenz*. 2009;60(7):821-8)

Introducción

El tratamiento periodontal regenerador comprende diversos métodos terapéuticos concebidos específicamente para posibilitar la neoformación predecible de estructuras del aparato periodontal (cemento radicular, ligamento periodontal y hueso alveolar)^{5,49}. Es cierto que con el tratamiento periodontal convencional, quirúrgico o no, se consigue una reducción de la profundidad de sondaje y una ganancia de inserción clínica, pero histológicamente la curación se caracteriza en la mayoría de los casos por la formación de un epitelio largo de unión y por una regeneración no predecible, es decir, no se produce una restitución completa del hueso alveolar, del cemento radicular ni del ligamento periodontal⁵.

La gran cantidad de materiales disponibles en el mercado y la complejidad de los defectos periodontales hacen que no siempre sea fácil para el odontólogo elegir el material más adecuado o la mejor combinación de distintos materiales regeneradores. Por otro lado, los resultados de algunos estudios clínicos muestran que ciertos factores como la selección de los pacientes y de los defectos por tratar, la elección de la técnica quirúrgica y el tratamiento postquirúrgico influyen de forma decisiva en los resultados^{7-9,11,12,14,15,23,27,44,45,47}. El objetivo de este trabajo es presentar los conceptos clínicos del tratamiento periodontal regenerador.

^aClínica de Periodoncia. Clínicas de Odontología de la Universidad de Berna.

^bDepartamento de Odontología Conservadora y Periodoncia. Clínica Universitaria Odontológica y de Medicina oral y maxilofacial de la Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.

Correspondencia: Anton Sculean.
Freiburgstrasse 7, CH-3010 Berna, Suiza.
Correo electrónico: anton.sculean@zmk.unibe.ch

Nicole B. Arweiler.
Hugstetter Straße 55, 79106 Friburgo, Alemania.

Selección de las técnicas y materiales regeneradores

El éxito de un tratamiento periodontal regenerador depende de las técnicas y materiales utilizados. La selección del material regenerador debería regirse por principios biológicos consolidados, es decir, se debe disponer de una evidencia biológica e histológica sólida de todos los materiales utilizados en el tratamiento regenerador.

Materiales de sustitución ósea

Hasta el momento la regeneración periodontal sólo se ha podido demostrar con un número muy reducido de materiales de sustitución ósea. Así, se ha confirmado que la implantación de hueso autólogo, de hueso liofilizado desmineralizado y de un mineral óseo natural de origen bovino puede dar lugar a una regeneración periodontal^{2,4,13,25,38,42}. La curación después de la implantación de materiales de sustitución ósea sintéticos, como hidroxipatita, beta-fosfato tricálcico (β -TCP), polímeros o cristales bioactivos, estuvo caracterizada principalmente por un epitelio largo de unión y por un encapsulamiento de las partículas con tejido conjuntivo. Por consiguiente es de suponer que los éxitos clínicos obtenidos después de la implantación de la mayoría de los materiales de sustitución ósea (disminución de la profundidad de sondaje y ganancia de inserción clínica) sólo suponen una regeneración periodontal real en casos aislados y en general se trataba de un cierre del defecto con un material sintético. Con frecuencia las partículas del material son encapsuladas por tejido conjuntivo, y a lo largo de la superficie radicular se forma un epitelio largo de unión^{18,29,32,39,41,43}.

El odontólogo debería ser consciente de que los parámetros clínicos y radiológicos no necesariamente representan un proceso de regeneración demostrable histológicamente^{5,46}. Por otro lado, todavía no se ha aclarado el mecanismo por el que un material de sustitución ósea influye en la regeneración periodontal. Se asume que las funciones más importantes de un material de sustitución ósea son estabilizar el coágulo y evitar que se produzca un colapso del colgajo^{31,37,49}. Si se va a utilizar un material de sustitución ósea en el tratamiento periodontal regenerador, su elección debería realizarse en función de criterios biológicos. Es decir, conviene seleccionar materiales cuya capacidad para promover la regeneración periodontal ha sido demostrada en estudios histológicos.

Regeneración tisular guiada

El principio de la «Guided tissue regeneration» o regeneración tisular guiada (RTG) se basa en aislar las células

de desarrollo lento del ligamento periodontal y del hueso alveolar de las células del epitelio y del tejido conjuntivo circundante y en la estabilización del coágulo por medio de una barrera mecánica^{19,22,49}. Se ha demostrado que después de la aplicación de técnicas de RTG con membranas de politetrafluoretileno expandido (PTFE-e) se puede lograr la formación clara de una nueva inserción de tejido conjuntivo y hueso alveolar^{19,22}. Otros estudios han revelado que los resultados dependen en gran medida de la proporción de ligamento periodontal remanente, de la morfología del defecto, de la técnica quirúrgica y de la infección bacteriana^{7,8,11,12,14,19,22,23,27,40,45}.

El tratamiento con RTG y utilización de membranas de PTFE-e suele dar lugar a una ganancia de inserción y de hueso nuevo. Una complicación frecuente en la aplicación de membranas de PTFE-e no reabsorbibles es la exposición de la membrana. En función del grado de exposición puede ser necesario retirar la membrana para evitar infecciones. Cuanto menos tiempo ha permanecido la membrana in situ, menor es el grado de regeneración (permanencia recomendada: de 6 a 8 semanas). Otro inconveniente de las membranas de PTFE-e no reabsorbibles es la necesidad de realizar una segunda intervención quirúrgica para retirar la membrana. Además, existe el riesgo de traumatizar el tejido neoformado bajo la membrana y de afectar negativamente al resultado del tratamiento.

Para evitar estos riesgos se han intentado desarrollar membranas biorreabsorbibles con unas propiedades de barrera comparables a las de las membranas de PTFE-e no reabsorbibles. Los resultados de estudios clínicos y de estudios con animales de experimentación permiten concluir que con las membranas reabsorbibles se pueden obtener ganancias de inserción de tejido conjuntivo y de hueso neoformado similares a las obtenidas con las membranas de PTFE-e no reabsorbibles^{3,6,10,16}. Las membranas reabsorbibles se componen de biomateriales naturales o sintéticos. El biomaterial natural utilizado es colágeno de tipo I y III de origen animal (bovino o porcino) o humano (duramadre). El periodo de reabsorción va de cuatro semanas a seis meses. Algunos estudios histológicos han demostrado que por medio del tratamiento con RTG y utilización de membranas, reabsorbibles o no, se puede lograr una regeneración periodontal^{19,34,35}.

Proteínas de la matriz del esmalte

El concepto biológico de las proteínas de la matriz del esmalte se basa en la asunción de que las proteínas que contiene la matriz del esmalte (principalmente la amelogenina) influyen de forma decisiva en la cementogénesis

y en la cicatrización periodontal (liberando factores de crecimiento de los fibroblastos periodontales e impidiendo una proliferación epitelial)¹. De acuerdo con los resultados de diversos estudios histológicos en humanos y en animales, la cirugía regeneradora con proteínas de la matriz del esmalte promueve la regeneración periodontal^{1,20,26,33-35,50}. Según los últimos datos disponibles, los resultados de la cirugía regeneradora con proteínas de la matriz del esmalte se pueden mantener durante un periodo de hasta 10 años³⁶.

Combinación de varios tratamientos

De acuerdo con los resultados de diversos estudios clínicos experimentales la proporción de la regeneración depende en gran medida del espacio libre que se encuentra bajo el colgajo mucoperióstico^{19,22,31,37,45,49}. Un colapso del colgajo mucoperióstico podría limitar el espacio necesario para el proceso de regeneración y afectar negativamente al resultado del tratamiento^{19,22,31,37,45,49}. Para eludir estos inconvenientes se empezaron a combinar varios tratamientos. Los resultados de algunos estudios clínicos y preclínicos demostraron que la combinación de tratamientos ofrecía más ventajas que la instauración de un solo tratamiento en los defectos sin soporte (como los defectos amplios y supraalveolares o los defectos con ausencia de paredes óseas), en los que es probable que se produzca un colapso del colgajo mucoperióstico. Según dichos estudios en defectos extensos parece ser recomendable combinar materiales de relleno y membranas^{30,31,37,49}. Las membranas reabsorbibles se colapsan en el defecto y limitarían notablemente el espacio por regenerar si se utilizaran sin materiales de relleno. Las proteínas de la matriz del esmalte tampoco pueden evitar el colapso del colgajo mucoperióstico debido a su consistencia gelatinosa^{24,48,51}.

Diversos estudios histológicos demostraron una regeneración periodontal después del tratamiento de defectos periodontales con algunas de estas combinaciones^{4,38,39} (fig. 1). Los datos aportados por diversos estudios clínicos y preclínicos y por un artículo de revisión sistemática publicado recientemente muestran que combinando materiales de sustitución ósea y RTG o materiales de sustitución ósea y proteínas de la matriz del esmalte se puede lograr un cierre más adecuado del defecto y una mayor ganancia de inserción clínica que con materiales de sustitución ósea, RTG o proteínas de la matriz del esmalte solos^{4,24,30,31,37,48,51}. No obstante, en otros estudios la combinación de tratamientos no aportó ninguna ventaja frente a la instauración de un solo tratamiento²¹. A pesar de que actualmente no se puede dictaminar inequívoca-



Figura 1. Curación después del tratamiento de un defecto intraóseo humano con una combinación de proteínas de la matriz del esmalte y vidrio bioactivo. La curación se caracteriza por la neoformación de cemento y ligamento periodontal. Las partículas están rodeadas por hueso neoformado (tinción de hematoxilina-eosina, 25 aumentos).

mente en qué medida mejora los resultados la combinación de varios materiales regeneradores, algunos datos apuntan a que este método de tratamiento sólo ofrece ventajas en determinados tipos de defectos^{31,37} (defectos sin soporte).

Conceptos para la aplicación de técnicas y materiales regeneradores

Lograr una buena regeneración de tejido en defectos óseos periodontales pasa por cumplir cuatro condiciones fundamentales:

1. Eliminar las toxinas de la superficie radicular (mediante instrumentación mecánica).
2. Crear el espacio suficiente para posibilitar la migración coronal de células progenitoras sobre la superficie radicular (por medio de materiales de relleno y/o membranas).
3. Estabilizar la herida quirúrgica para proteger el coágulo de fibrina, de gran importancia para la regeneración (utilizando membranas o membranas y materiales de relleno, además de técnicas de sutura adecuadas).
4. Cicatrización por primera intención mediante un cierre de la herida completo y sin tensiones (técnica de sutura adecuada).

Factores que influyen en el resultado clínico

Para lograr resultados predecibles antes de iniciar cualquier tratamiento regenerador es imprescindible estable-

cer de forma precisa la indicación tanto por lo que respecta al paciente como en relación con el defecto.

El paciente

Según los resultados de algunos estudios clínicos, el tabaquismo y una higiene oral deficiente van asociados a un resultado mucho peor del tratamiento periodontal regenerador^{7,9,12}. La infección residual periodontal constituye otro aspecto importante. Antes de las medidas terapéuticas de regeneración periodontal se debe instaurar siempre un tratamiento antiinfeccioso no quirúrgico de la periodontitis. A pesar de que no existe una evidencia clara en este sentido, en la selección del paciente se recomienda tener en cuenta factores como la diabetes mellitus, la limitación del campo de trabajo y la fortaleza psicológica del paciente.

El defecto

A pesar de que los defectos óseos poco profundos tienen la misma capacidad de regeneración que los defectos más profundos, se observaron ganancias de inserción mayores en los defectos cuya profundidad superaba los 3 mm. Por otro lado, cuantas más paredes óseas limiten el defecto, más se incrementará su capacidad de regeneración. Así, el pronóstico de los defectos óseos de tres paredes es más favorable que el de defectos con una o dos paredes. Cuando en la radiografía el ángulo formado por la pared del defecto y el eje dentario es menor de 25° (defectos angostos y profundos), la ganancia de inserción es una media de 1,5 mm mayor que en defectos cuyo ángulo supera los 37°^{12,15,23,40,47} (defectos anchos y poco profundos). En tratamientos con membranas el grosor del tejido que cubre el defecto desempeña un papel importante. En algunos trabajos se demostró que un grosor del tejido inferior a 1 mm iba asociado a una mayor prevalencia de exposición de la membrana.

Incisión y diseño del colgajo

La conservación del tejido interdental desempeña un papel clave para conseguir el cierre completo de la herida quirúrgica. Dado que esto es prácticamente imposible cuando se levantan colgajos de acceso «normales» (access flap), se han desarrollado técnicas quirúrgicas a colgajo especiales. Los colgajos de preservación de papila modificados y simplificados se desarrollaron inicialmente para el tratamiento regenerador con membranas, si bien también deberían encontrar aplicación en el tratamiento con proteínas de la matriz del esmalte^{8,11,14,27,44}.

Técnicas de sutura

Se distingue entre las suturas de retención y las suturas de cierre. El cometido de la sutura de retención es absorber la tensión del colgajo para poder practicar una sutura de cierre sin tensión. Éste es un requisito indispensable en la regeneración con membranas, dado que si la herida se ha cerrado con tensión, la exposición de la membrana es inevitable. Es conveniente esperar algo más de 15 días a retirar los puntos de sutura, puesto que de lo contrario se puede desestabilizar la herida. Los excelentes resultados obtenidos con GoreTex en diversos estudios clínicos hacen que sea el material de sutura de elección en la cirugía regeneradora. Dicho material mostró una colonización bacteriana muy reducida^{12,49}. En caso de utilizar otros materiales de sutura se deberán emplear hilos monofilamento, dado que presentan una colonización bacteriana tan reducida como la sutura de GoreTex.

Protocolo postquirúrgico

El objetivo de los cuidados postquirúrgicos es evitar que la herida se infecte y que se produzcan traumatismos mecánicos. El protocolo postquirúrgico deberá incluir necesariamente un control químico de la placa en forma de enjuagues bucales en la zona intervenida dos (si es necesario, tres) veces al día con una solución de clorhexidina (al 0,2% o al 0,12%). No existen evidencias de que la administración sistémica de antibióticos durante más de una semana proporcione mejores resultados, pero puede estar indicada en casos concretos. Después del tratamiento con proteínas de la matriz del esmalte debe interrumpirse el cepillado dental en la zona intervenida durante cuatro semanas. Tras el tratamiento con membranas no reabsorbibles no se realizará la higiene oral durante cuatro a seis semanas, hasta que sean retiradas. Si se utilizan membranas reabsorbibles está indicada una interrupción de la higiene oral durante seis semanas. Durante el lapso de tiempo en el que la higiene oral en el hogar está contraindicada, deberá citarse al paciente una vez a la semana para realizar una limpieza dental profesional supragingival. Otro aspecto importante es evitar el sondaje periodontal en la zona que ha recibido el tratamiento regenerador durante al menos seis meses.

Estrategias terapéuticas para defectos intraóseos

Se presentan a continuación algunas estrategias terapéuticas basadas en los trabajos de Froum et al¹⁷ y de Cortellini y Tonetti¹² que pueden ser de utilidad para el

Figuras 2a a 2d. Tratamiento de un defecto óseo con una mezcla de proteínas de la matriz del esmalte y vidrio bioactivo.

Figura 2a. En la radiografía preoperatoria se observa la presencia de una bolsa infraósea profunda.

Figura 2b. Vista palatina del defecto. Se observa un defecto óseo cóncono ancho.

Figura 2c. Cierre del defecto con una mezcla de proteínas de la matriz del esmalte y vidrio bioactivo.

Figura 2d. Radiografía realizada a los doce meses. Se aprecia claramente el cierre del componente infraóseo del defecto.



odontólogo en la toma de decisiones a la hora de afrontar el tratamiento de defectos óseos periodontales.

La elección del colgajo de acceso debe regirse por la anchura del puente de tejido interdental y por la localización del defecto. Si el defecto se encuentra en el sector anterior y el tejido interdental tiene una anchura superior a los 2 mm, se levantará un colgajo de preservación de papila modificado. Pero si la anchura del tejido interdental es inferior a 2 mm o el defecto se encuentra en el sector posterior, deberá optarse por el colgajo de preservación de papila simplificado. El procedimiento que seguirá irá en función de la anatomía del defecto. Los defectos óseos de dos y de tres paredes con zonas anatómicas de soporte se pueden tratar con proteínas de la matriz del esmalte o con membranas (reabsorbibles o no). Si el grosor del tejido es inferior a 1 mm, se optará por un tratamiento con proteínas de la matriz del esmalte, dado que en tales casos el riesgo de que se produzca una exposición de la membrana es mayor. Los defectos óseos de una y de dos paredes sin zonas anatómicas de soporte se pueden tratar combinando un material de relleno y proteínas de la matriz del esmalte (figs. 2a a 2d) o con membranas (preferiblemente reabsorbibles) (fig. 3). El uso de membranas no reabsorbibles reforzadas con titanio puede dar buenos resultados clínicos, pero está asociado a una gran cantidad de complicaciones postoperatorias, como la exposición de la membrana y dehiscencias.

Métodos de tratamiento de la afectación de furca

Los defectos de grado II localizados en la mandíbula constituyen la indicación principal del tratamiento con RTG de la afectación de furca. En el maxilar sólo se pueden tratar con técnicas regeneradoras de forma predecible defectos a nivel de furca de grado II vestibulares²⁸. En humanos todavía no se ha observado una regeneración de defectos de grado III ni en el maxilar ni en la mandíbula. En defectos a nivel de furca de grado I la ganancia de inserción es tan reducida que no justifica en absoluto la gran inversión que supone un tratamiento regenerador. En general se puede decir que el cierre completo de una afectación de furca de grado II se puede lograr, si bien con resultados no predecibles. No obstante, algunos estudios que comparaban la RTG con la cirugía a colgajo mostraron que el tratamiento con RTG de defectos a nivel de furca de grado II en la mandíbula permitía lograr una ganancia significativamente mayor de inserción clínica que con la cirugía a colgajo sola²⁸. Por otro lado, en el tratamiento de la afectación de furca se han descrito resultados más favorables con la utilización de membranas de polímeros y PTFE-e. Si se instauran técnicas de RTG en el tratamiento de defectos a nivel de furca se debería combinar la utilización de una membrana con la aplicación complementaria de materiales de relleno. Parece que combinar las técnicas de RTG con materiales de relleno

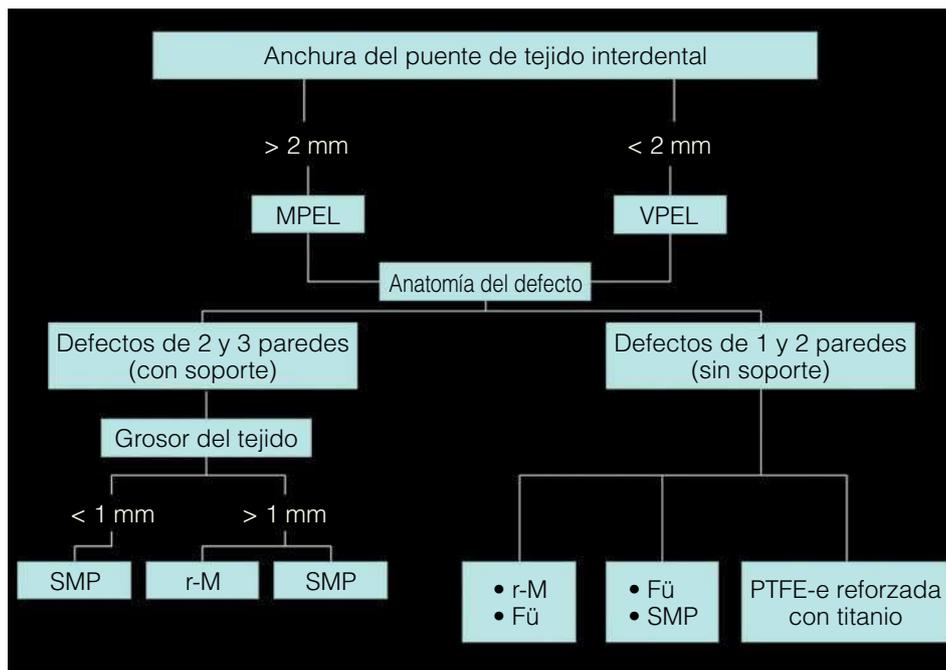


Figura 3. Diagrama sobre la estrategia de tratamiento (FÜ: material de relleno; MPEL: colgajo de preservación de papila modificado; PTFE-e: membrana GoreTex; r-M: membrana reabsorbible; SMP: proteínas de la matriz del esmalte; VPEL: colgajo de preservación de papila vertical).

es más eficaz para el tratamiento de defectos de clase II que la utilización exclusiva de proteínas de la matriz del esmalte (fig. 3).

Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes surgen en el tratamiento con membranas no reabsorbibles como consecuencia de la exposición de la membrana. Gracias a la utilización de colgajos de preservación de papila modificados y simplificados y a la aplicación de membranas reabsorbibles se ha podido disminuir notablemente el número de casos en los que se produce exposición de la membrana. Si la membrana queda expuesta, no se podrá evitar su contaminación bacteriana. Como consecuencia, en función del grado de exposición, en muchos casos no queda otro remedio que extraer la membrana cuando no es reabsorbible. Dado que la extracción de las membranas reabsorbibles es mucho más compleja, se puede intentar en primer lugar instaurar un tratamiento (antiséptico) con gel de clorhexidina y colutorios y limpiar la porción perforada con un cepillo de dientes blando o con una bolita de algodón. Pero en cualquier caso una exposición de la membrana tiene como consecuencia una menor ganancia de inserción. Otras complicaciones postoperatorias, como tumefacciones, enrojecimiento o supuración, se pueden tratar de forma eficaz mediante una profilaxis anti-infecciosa estricta (limpieza dental profesional, posible administración sistémica de antibióticos).

Bibliografía

1. Bosshardt DD. Biological mediators and periodontal regeneration: a review of enamel matrix proteins at the cellular and molecular levels. *J Clin Periodontol* 2008;35(Suppl 8): 87-105.
2. Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R et al. Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part II. *J Periodontol* 1989;60:675-682.
3. Caffesse RG, Mota LF, Quinones CR, Morrison EC. Clinical comparison of resorbable and non-resorbable barriers for guided periodontal tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1997;24:747-752.
4. Camelo M, Nevins M, Schenk R et al. Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18:321-331.
5. Caton JG, Greenstein G. Factors related to periodontal regeneration. *Periodontology* 2000 1993;1:9-15.
6. 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; 22:306-315.
7. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M. Periodontal regeneration of human intrabony defects. V. Effect of oral hygiene on long term stability. *J Clin Periodontol* 1994;21:606-610.
8. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M. The modified papilla preservation technique. A new surgical approach for interproximal regenerative procedures. *J Periodontol* 1995; 66:261-266.
9. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M. Long-term stability of clinical attachment following guided tissue regeneration and conventional therapy. *J Clin Periodontol* 1995;23:106-111.
10. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects with bioresorbable membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol* 1996; 67:217-223.
11. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti MS. The simplified papilla preservation flap. A novel surgical approach for the management of soft tissues in regenerative procedures. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1999;19: 589-599.
12. Cortellini P, Tonetti M. Clinical performance of a regenerative strategy for intrabony defects: scientific evidence and clinical experience. *J Periodontol* 2005;76:341-350.

13. Dragoo MR, Sullivan HC. A clinical and histological evaluation of autogenous iliac bone grafts in humans. I. Wound healing 2 to 8 months. *J Periodontol* 1973;45:599-613.
14. Eickholz P. Glossar der Grundbegriffe für die Praxis. Chirurgische Parodontitistherapie. 3. Papillenerhaltungslappen – klassisch, modifiziert und vereinfacht. *Parodontologie* 2003;14:411-418.
15. Eickholz P, Hörr T, Klein F, Hassfeld S, Kim T-S. Radiographic parameters for prognosis of periodontal healing of infrabony defects: Two different definitions of defect depth. *J Periodontol* 2004;75:399-407.
16. Eickholz P, Lenhard M, Benn DK, Staehle HJ. Periodontal surgery of vertical bony defects with or without synthetic bioabsorbable barriers. 12-month results. *J Periodontol* 1998; 69:1210-1217.
17. Froum S, Lemler J, Horowitz R, Davidson B. The use of enamel matrix derivative in the treatment of periodontal osseous defects: A clinical decision tree based on biologic principles of regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21:437-449.
18. Froum S, Stahl SS. Human intraosseous healing response to the placement of tricalcium phosphate ceramic implants. II. 13 to 18 months. *J Periodontol* 1987;58:103-109.
19. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennström J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol* 1986;13:604-616.
20. Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol* 1997;24:693-696.
21. Jepsen S, Topoll H, Rengers H et al. Clinical outcomes after treatment of intra-bony defects with an EMD/synthetic bone graft or EMD alone: a multicentre randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2008;35:420-428.
22. Karring T, Nyman S, Gottlow J, Laurell L. Development of the biological concept of guided tissue regeneration – animal and human studies. *Periodontology* 2000 1993; 1:26-35.
23. Klein F, Kim T-S, Hassfeld S, Staehle HJ, Reitmeir P, Holle R. Radiographic defect depth and width for prognosis and description of periodontal healing of infrabony defects. *J Periodontol* 2001;72:1639-1646.
24. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Nedic M, Aleksic Z, Kenney EB. A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol* 2000;71:1110-1116.
25. Listgarten MA, Rosenberg MM. Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. *J Periodontol* 1979;50:333-344.
26. Mellonig JT. Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: technique and clinical and histologic case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1999;19:9-19.
27. Murphy K. Interproximal tissue maintenance in GTR procedures. A new surgical technique and 1-year reentry results. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996;16:463-477.
28. Murphy KG, Gunsolley JC. Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systemic review. *Ann Periodontol* 2003;8:266-302.
29. Nevins ML, Camelo M, Nevins M et al. Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:458-467.
30. Paolantonio M. Combined regenerative technique in human intrabony defects by collagen membranes and anorganic bovine bone. A controlled clinical study. *J Periodontol* 2002;73:158-166.
31. Polimeni G, Koo KT, Qahash M, Xiropaidis AV, Albandar JM, Wikesjö UM. Prognostic factors for alveolar regeneration: effect of a space-providing biomaterial on guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2004;31: 725-729.
32. Saffar JL, Colombier ML, Detienville R. Bone formation in tricalcium phosphate-filled periodontal intrabony lesions. Histologic observations in humans. *J Periodontol* 1990;61:209-216.
33. Sculean A, Chiantella GC, Windisch P, Donos N. Clinical and histologic evaluation of treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative (Emdogain). *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20: 375-381.
34. Sculean A, Donos N, Brex M, Reich E, Karring T. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. An experimental study in monkeys. *J Clin Periodontol* 2000;27:466-472.
35. Sculean A, Donos N, Windisch P et al. Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodontol Res* 1999;34:310-322.
36. Sculean A, Kiss A, Miliauskaitė A, Schwarz F, Arweiler NB, Han-nig M. Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2008;35:817-824.
37. Sculean A, Nikolidakis D, Schwarz F. Regeneration of periodontal tissues: combination of barrier membranes and grafting materials – biological foundation and preclinical evidence: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2008;35(Suppl 8):106-116.
38. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Chiantella GC, Gera I, Donos N. Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative combined with a bovine-derived xenograft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:47-55.
39. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Gera I. Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;25: 139-147.
40. Selvig K, Kersten B, Wikesjö U. Surgical treatment of intrabony periodontal defects using expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes: influence of defect configuration on healing response. *J Periodontol* 1993;63:974-978.
41. Stahl SS, Froum SJ. Histologic and clinical responses to porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects. Three to twelve months postimplantation. *J Periodontol* 1987;58:689-695.
42. Stahl SS, Froum SJ, Kushner L. Healing responses of human teeth following the use of debridement, grafting and citric acid root conditioning. II. Clinical and histologic observations: One year post-surgery. *J Periodontol* 1983;54:325-338.
43. Stahl SS, Froum SJ, Tarnow D. Human clinical and histologic responses to the placement of HTR polymer particles in 11 intrabony lesions. *J Periodontol* 1990;61:269-274.
44. Takei HH, Han TJ, Carranza FA Jr, Kenney EB, Lekovic V. Flap technique for periodontal bone implants. Papilla preservation technique. *J Periodontol* 1985;56:204-210.
45. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. *J Periodontol* 1993;64:934-940.
46. Trombelli L, Heitz-Mayfield LJ, Needleman I, Moles D, Scabbia A. A systematic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects. *J Clin Periodontol* 2002;29(Suppl 3):117-135.
47. Tsitoura E, Tucker R, Suvan J, Laurell L, Cortellini P, Tonetti M. Baseline radiographic defect angle of the intrabony defect as a prognostic indicator in regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* 2004;31:643-647.
48. Velasquez-Plata D, Scheyer ET, Mellonig JT. Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol* 2002;73:433-440.
49. Wikesjö UM, Selvig KA. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontology* 2000 1999;19:21-39.
50. Yukna R A, Mellonig J. Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. *J Periodontol* 2000;71:752-759.
51. Zucchelli G, Amore C, Montebugnoli L, de Sanctis M. Enamel matrix proteins and bovine porous mineral in the treatment of intrabony defects: a comparative controlled clinical trial. *J Periodontol* 2003;74:1725-1735.