

Emdogain® en el Tratamiento de Defectos Infraóseos Periodontales.

EMDOGAIN® in the treatment of infra-bony defects periodontal

Margarita Guzmán Reátegui^{1,a}, Ruth Castillo Monzón^{2,a}

RESUMEN

La periodontitis es una infección crónica de etiología multifactorial, donde las bacterias de la placa dental son el factor iniciador principal. Esta condición induce la pérdida de soporte del aparato de inserción. La cirugía está indicada para detener la progresión de la enfermedad y regenerar el tejido perdido. Se han utilizado diferentes técnicas quirúrgicas para regenerar los tejidos periodontales incluyendo la regeneración tisular guiada (RTG), y el uso de proteínas derivadas de la matriz del esmalte (EMD). EMDOGAIN® es un compuesto de proteínas derivadas de la matriz del esmalte (EMD), que contiene amelogeninas de diferentes pesos moleculares, capaz de inducir la regeneración verdadera del aparato de inserción. Como principal indicación destaca el tratamiento de defectos infraóseos, ganancia de hueso y reducción de la profundidad de sondaje con mínima recesión gingival. Es un procedimiento técnicamente simple, con poco riesgo y menos invasivo que las técnicas de regeneración convencionales. La selección del paciente, el empleo de una técnica adecuada así como el riguroso control postoperatorio son factores importantes para el éxito del tratamiento. En esta revisión de literatura se pretende realizar una mirada retrospectiva de la regeneración periodontal así como una puesta al día de los tratamientos actuales y de la utilización de Emdogain® en la regeneración de defectos periodontales infraóseos y la comparación de este con los distintos tratamientos regenerativos.

Palabras clave: ENFERMEDADES PERIODONTALES, REGENERACIÓN TISULAR DIRIGIDA, BOLSA PERIODONTAL, PROTEÍNAS DEL ESMALTE DENTAL.

SUMMARY

Periodontitis is a chronic infection caused by bacteria in dental plaque. This condition causes the loss of the support of attachment apparatus. Surgery is used to stop the progression of the disease and to regenerate the lost tissue. Different surgical techniques are used to regenerate periodontal tissues including guided tissue regeneration (GTR), and the use of protein derived from enamel matrix (EMD). EMDOGAIN® is a compound derived proteins Enamel matrix (DME) which contains amelogeninas with a variety of molecular weights, capable of in-

¹ Cirujano Dentista egresada de la Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad, Perú.

² Asociación Peruana Periodoncia y Oseointegración. Lima, Perú.

^a Especialista en Periodoncia e Implantes.

ducing true regeneration of the insertion apparatus. As main indication stands out the treatment of infraosseous defects, bone gain and reduction of the probing depth with minimal gingival recession. It is a technically simple procedure with little risk and is less invasive than conventional regeneration techniques. Patient selection, the use of proper technique and the strict postoperative control are important factors for successful treatment. This purpose of this literature is to conduct a review of periodontal regeneration and the use of Emdogain® in the regeneration of intrabony periodontal defects and comparison with other regenerative treatments.

Keywords: PERIODONTAL DISEASE, GUIDED TISSUE REGENERATION, PERIODONTAL, PERIODONTAL POCKET, DENTAL ENAMEL PROTEINS.

INTRODUCCIÓN

La terapia periodontal incluye dentro de sus objetivos principales detener el avance de la enfermedad, prevenir su recurrencia y regenerar los tejidos periodontales perdidos. Este último objetivo, se define fundamentalmente como la reconstrucción orientada del ligamento periodontal, insertándose en el nuevo hueso alveolar y cemento perdido por la enfermedad periodontal, resultados que únicamente pueden ser determinados mediante un examen histológico de la cicatrización de los tejidos después de la cirugía. Si bien existe evidencia de regeneración periodontal en humanos en distintas revisiones de literatura, esta es limitada, ya que requiere de cortes histológicos. Los clínicos deben confiar en parámetros tales como reducción de la profundidad al sondaje, ganancia de niveles de inserción clínica, evidencia radiográfica y reentrada al relleno óseo del defecto, para evaluar clínicamente una modalidad de tratamiento (1,2).

La regeneración periodontal mediada por la Matriz Derivada del Esmalte (EMD) se basa en un concepto diferente. Se cree que EMD utilizada en las lesiones periodontales imita el desarrollo del aparato de soporte del diente durante su formación. EMD se compone principalmente de proteínas, 90% de las cuales son amelogeninas. Estas proteínas inducen la formación de la inserción periodontal durante la formación de los dientes. El único producto disponible en el mercado con EMD se llama EMDOGAIN®, que es producido por Biora (Malmo, Suecia). Esta compañía se ha incorporado a la División de productos biológicos Straumann a partir del 1 de abril del 2004. Originalmente, el producto consistía en EMD y una solución vehículo de alginato propilenglicol, que tenía que ser mezclado antes de su uso. Con el fin de ahorrar tiempo y simplificar los procedimientos, fue desarrollada una nueva presentación lista para

usar cuyo nombre es EMDOGAIN® gel. Un estudio multicéntrico Estudio Clínico Aleatorizado (ECA) no mostró diferencias entre la presentación inicial de EMD y la nueva presentación.

EMDOGAIN® es un material derivado de gérmenes dentarios de porcino de seis meses, que podría tener el potencial de estimular las reacciones inmunes en humanos. Sin embargo, EMD es bastante similar entre mamíferos y, por consiguiente, menos probabilidad de ser antigénica. Las exposiciones múltiples de EMD durante el tratamiento periodontal han demostrado ser seguras para el paciente. Es interesante observar el vehículo de solución (alginato propilenglicol) del EMD, el cual tiene importantes efectos antimicrobianos frente a patógenos periodontales.

El Propósito de la presente revisión es examinar la información sobre el efecto en el uso de EMDOGAIN® (EMD) como promotor regenerativo.

ANTECEDENTES

El Grupo Cochrane de Salud Oral realizó en el 2011 un meta-análisis con el objetivo de probar la eficacia del derivado de la matriz del esmalte para el tratamiento de defectos intraóseos (3). Solo encontraron 13 trabajos que reunieran los criterios de selección. Se demostró que los sitios tratados con el DME presentaron mejorías estadísticamente significativas en los niveles de inserción (diferencia de medias 1,1 mm, IC del 95%: 0,7 a 1,7) y reducción en la profundidades al sondaje (0,9 mm, IC del 95%: 0,5 a 1,0) en comparación con los sitios tratados con placebo o el control, aunque se encontró un alto grado de heterogeneidad. Significativamente más sitios tuvieron <2mm niveles de ganancia de inserción clínica.

En el 2008 este mismo grupo encontró 10 trabajos que reunían los criterios de selección. Los revisores concluyen que comparado con el desbridamiento quirúrgico, el derivado de matriz del esmalte mostró mejorías estadísticamente significativas en el nivel de inserción (1.3 mm) y en la reducción de profundidad de bolsa (1 mm), aunque desde su utilidad clínica estas mejorías pueden ser discutibles. Respecto a su comparación con la RTG no se pudieron encontrar pruebas de diferencias importantes (4).

En el 2005 mismo grupo encontró 8 trabajos que reunían los criterios de selección. Emdogain es capaz de mejorar significativamente los niveles de inserción (1,3 mm) y reducción de la profundidad al sondaje (1 mm) cuando se compara con la cirugía de colgajo, sin embargo estos resultados pueden no tener un gran impacto clínico, ya que no se ha demostrado que los dientes más comprometido periodontal podrían ser salvados. No hubo pruebas de diferencias clínicamente importantes entre RTG y Emdogain (5).

EMD es un factor crucial en la formación del cemento radicular acelular, el cual estimula el desarrollo del ligamento periodontal y del hueso alveolar (6). Se refiere que el uso de EMD en el tratamiento de defectos intraóseos ha mostrado resultados significativos en la mejora de la profundidad al sondaje, niveles de inserción clínica y relleno óseo (7).

A partir de los trabajos de Hammarstrom (8) y Gestrelus y col. (9) se comenzaron a utilizar derivados de la matriz del esmalte, obtenidos a partir de gérmenes dentales de cerdos, para conseguir regeneración periodontal.

Además Bowers y Melloning consideran que es esencial el empleo de injertos óseos para el tratamiento de la pérdida ósea el cual es acompañado por un aparato de inserción funcional (10,11) hueso nuevo, cemento y ligamento periodontal (12,13).

REGENERACION TISULAR GUIADA (RTG)

En 1976, se realiza una serie de reflexiones sobre las técnicas de injertos (14), según Melcher, la hipótesis de Hiatt y colaboradores era parcial, ya que estaba limitada sólo a la regeneración ósea (15). Para este autor, la regeneración del ligamento periodontal era una cuestión fundamental, ya que es el tejido que da continuidad entre el hueso y el cemento, y que

además contiene células las cuales pueden sintetizar y remodelar los tres tejidos de origen mesenquimal que forman el periodonto. Posteriormente, se diseñaron estudios con modelos experimentales en animales que fueron capaces de evaluar el desarrollo de cada uno de los tejidos que conforman el periodonto en el proceso de cicatrización (16). Se observó que la migración apical del epitelio provocó la reepitelización de la herida y que esta circunstancia impidió la formación de la inserción al conectivo. Sin embargo, la reepitelización también tuvo un efecto positivo, ya que impide la reabsorción radicular, la cual fue la respuesta observada en el tejido de granulación (que se origina en el tejido conectivo de la encía o en el hueso alveolar) y fue el primero en llegar a la superficie de la raíz. Las únicas células que demostraron la capacidad de formar una nueva inserción eran las que se originaron en el ligamento periodontal.

Nyman y col., en este estudio confirman histológicamente la validez de la RTG en los seres humanos, “la capacidad del ligamento periodontal para formar una nueva inserción dependen que si podemos evitar que el hueso, tejido conectivo y células epiteliales estos ocupen la parte de la herida adyacente a la superficie radicular durante las fases iniciales de cicatrización (16). Gracias a Nyman, sabemos que la RTG pretende aislar la herida ósea perirradicular del resto de los tejidos (epitelial, conectivo y periostio) para ayudar a las células provenientes del ligamento periodontal a repoblar el coágulo sanguíneo que se forma abajo, entre el hueso alveolar y la superficie radicular. La mejor manera para lograr esta exclusión celular es interponiendo una barrera física (membrana), y esta técnica quirúrgica se denominó regeneración tisular guiada (RTG).

Diferentes materiales de barrera se han utilizado como membranas, tanto no reabsorbible como bioabsorbible. En el primer grupo, tenemos las membranas metilcelulosa (filtros Millipore), politetrafluoroetileno (Teflon PTFE), y politetrafluoroetileno expandido (PTFEe). Dentro de las membranas bioabsorbibles, hay una amplia variedad de materiales como: colágeno de origen humano y animal, liofilizado fascialata, la duramadre poliglactina 910, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, poliortoéster, poliuretano, y polyhydroxybutirate (17).

Durante casi 50 años, la atención de los

investigadores se centró en regeneración ósea, y que la formación de hueso nuevo induce a la formación de nuevo cemento y ligamento periodontal (15). Bajo esta premisa, diferentes tipos de injertos de hueso y otros materiales se han utilizado, los cuales, de acuerdo con su origen, se han clasificado como: autoinjertos (obtenido del mismo paciente), aloinjerto (la misma especie pero diferente individuo), los xenoinjertos (injertos de diferentes especies) y aloplásticos (material sintético o injerto de un cuerpo extraño). Dependiendo de su acción sobre el hueso, se les atribuye capacidad osteogénica, osteoinductivas u osteoconductorio.

DERIVADO DE LA MATRIZ DEL ESMALTE EN EL DESARROLLO DE LA RAÍZ

De acuerdo con la teoría clásica de la formación radicular y del desarrollo del ligamento periodontal, la vaina radicular epitelial de Hertwig (HERS), que es la extensión apical del órgano del esmalte, induce a las células mesenquimales de la papila dental para formar el manto de predentina antes de que se desintegre y deje la superficie de la raíz.

Como resultado de la apoptosis HERS durante el proceso embrionario, la barrera física que se forma entre las células mesenquimal del folículo de la dentina, se desintegra en la formación de dentina.

Las células mesenquimales que se han convertido para formar dentina son inducidas a diferenciarse en cementoblastos, que son responsables de la cementogénesis. El proceso de depósito de cemento es un requisito previo para la formación del ligamento periodontal y el hueso alveolar, es decir, para el desarrollo del aparato de inserción. Sin embargo, la recombinación entre la dentina radicular y las células foliculares han demostrado que una superficie de dentina expuesta no es un estímulo suficiente para la diferenciación de cementoblastos y cementogénesis (Thomas y Kollar, 1988). Refiere que existe una etapa de condición intermedia en la que las células HERS secretan esmalte que está relacionado con proteínas de la matriz.

La matriz de esmalte generalmente se creía que regulaba la iniciación, la propagación, el término, y la maduración de la esmalte de los cristales de hidroxiapatita (Snead, 1995). Las proteínas de la matriz del esmalte se depositan temporalmente sobre

la superficie de la raíz y la dentina proporcionando un paso inicial y esencial en la formación del cemento acelular. Estudios de autoradiográfica y de microscopía electrónica de barrido proporcionan más evidencia de que la apoptosis de las células de HERS de la raíz y el depósito de las proteínas de la matriz de esmalte sobre la superficie de la dentina, inician el proceso de cementogénesis. Posteriormente, cuando el cemento se establece sobre la superficie de la dentina, se desarrolla un aparato de inserción. Estudios Inmunológicos (Slavkin y col., 1989) e inmunohistoquímico (Hammarström, 1997) muestran que la proteína de la matriz del esmalte está presente en cemento acelular, acentuando la importancia de estas proteínas en el proceso de cementogénesis (18).

EMDOGAIN® (DERIVADO DE LA MATRIZ DEL ESMALTE)

El mecanismo de acción de estas proteínas se efectúa por su estímulo sobre las células madre del periodonto quienes pondrían en marcha el proceso que ocurre durante el desarrollo natural de la raíz dentaria, al ser aplicadas sobre la superficie radicular, estimulando la diferenciación de las células mesenquimales en cementoblastos y formando nuevo cemento, que a su vez inducirá la formación del resto de los tejidos del periodonto. Estudios realizados “in vitro” en células provenientes del ligamento periodontal, en cementoblastos y en osteoblastos, han demostrado que estas proteínas son capaces de estimular su capacidad de producir proteínas y la proliferación celular (19).

EMDOGAIN & DISTINTOS TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

En el estudio clínico controlado realizado por Yilmaz y col. evaluaron la curación de defectos intraóseos profundos tratados con EMD +AB (Hueso autólogo) o solo con EMD. Al año de tratamiento encontró una ganancia de la profundidad al sondaje de 5.6 ± 0.9 mm, recesión gingival de 1.4 ± 0.9 mm y nivel de inserción clínica de 4.2 ± 11 mm, ambos tratamientos dieron como resultado mejoras clínicas estadísticamente significativas en comparación con la línea base. La combinación de EMD+AB dio como resultado mejoras en los tejidos blandos y duros estadísticamente significativos que solo EMD (20). En un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado por Ferenc y col. evaluó la estabilidad a 10 años del

Tabla 1. Estudios preclínicos *.

PRUEBA	INDICACIÓN	MATERIALES Y MÉTODOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Regeneración periodontal ⁽²⁵⁾	Defectos periodontales en bovinos	Técnicas de colgajo con o sin proteínas de la matriz de esmalte	Notable regeneración del cemento, ligamento periodontal y las fibras de Sharpey, nuevo tejido óseo Aumento de la formación de tejido con Emdogain®.	La regeneración es más eficaz que la reparación Independencia de factores de crecimiento exógenos, injertos de sustitución ósea, membrana de barrera, o ambos en combinación

* Elaborado por autor con información consultada (25).

Tabla 2. Estudio clínicos*

PRUEBA	INDICACIONES	MATERIALES Y MÉTODOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Reducción de profundidad de la bolsa periodontal (RBP) ⁽²⁶⁾	Defectos intraóseos angulares	Técnica de colgajo con o sin Emdogain®	Reducción de 8 mm de (RBP), relleno de defecto 3 veces superior con Emdogain®	El tratamiento con Emdogain® es más eficaz que la aplicación única de técnicas de colgajo
Aumento del nivel de inserción clínica (NIC) ⁽²⁷⁾	Defectos intraóseos angulares	Técnica de colgajo con o sin Emdogain®	Aumento de > 4,5 mm del (NIC) con Emdogain®; 1,5 mm superior respecto de técnicas de colgajo	El tratamiento con Emdogain® es más eficaz que la aplicación única de técnicas de colgajo
Relleno óseo y regeneración de la inserción periodontal ⁽²⁸⁾	Defectos de una pared y de dos paredes	Colgajo de Widman modificado (CWM) con Emdogain® o un producto placebo	Reconstrucción del 36 % del hueso perdido inicialmente, con relleno óseo del 60-70 %	Emdogain® regenera el soporte periodontal y favorece el aumento de hueso, incluso en defectos periodontales avanzados

*Elaborado por autor con información consultada (26-28).

tratamiento de defectos intraóseos con Emdogain® (EMD) + Hueso natural mineralizado (NBM) o EMD + β - Fosfato Tricalcico (β -TCP), concluyendo que las mejoras en los parámetros clínicos obtenidos con la cirugía regenerativa al utilizar el DME + NBM o EMD + β - TCP se puede mantener durante un período de 10 años (21).

Un estudio de Leonardis donde se comparó

la utilización de EMD solo o asociado con Hidroxiapatita(HA) y β - Fosfato Tricalcico(β - TCP) en defectos intraóseos, a las 12 y 24 meses después del tratamiento, el EMD + HA / β -TCP grupo mostraron una reducción significativamente mayor en profundidad al sondaje (4,00 \pm 0,42 mm; 4,25 \pm 0,63 mm), aumento del nivel de inserción clínica (3,47 \pm 0,65 mm; 3,63 \pm 0,91 mm) , y ganancia ósea

Tabla 3. Estudio clínicos y sus beneficios*

PRUEBAS	INDICACIONES	MATERIALES Y MÉTODOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Mejores resultados que la regeneración tisular guiada ⁽²⁹⁾	Furcaciones mandibulares de grado II	Emdogain® o membrana reabsorbible	Emdogain® consigue una reducción notablemente mayor de la profundidad horizontal de furcación.	El tratamiento con derivado de la matriz del esmalte ofrece mejores resultados postoperatorios que la técnica de membrana
Mejor predictibilidad y resultados ⁽³⁰⁾	Defectos intraóseos profundos = 3 mm	Estudio controlado randomizado multicéntrico prospectivo de la cirugía de colgajo para conservación de la papila	Significativo CAL mayor y mejor reducción del alveolo	Emdogain® aumentó la predictibilidad de los resultados clínicamente significativos y redujo la probabilidad de obtener cantidad despreciable o ganancia de CAL
Resultados a largo plazo ⁽³¹⁾	Defectos intraóseos	Tratamiento con Emdogain® Posterior incisión en el lugar	Resultados estables a los 7/9 años	La acción de Emdogain® se prolonga entre 4 y 9 años como mínimo
Mayor eficacia a largo plazo ⁽³²⁾	Defecto intraóseo profundo (profundidad bolsa 5 mm, nivel inserción clínica 6mm, 3 mm defecto intraóseo)	Series de casos para estudio prospectivo	Aumento del nivel de inserción clínica en 4,3 mm al año, y 0,3 mm adicional a los 5 años, reducción de 0,3 mm a los 5 años Reducción de 4,9 mm en la profundidad de la bolsa, 1,1 mm adicional a los 5 años	El aumento del nivel clínico con Emdogain® permanece estable a largo plazo, ofreciendo una mejora significativa
Mejor calidad de vida del paciente ⁽³²⁾	Furcaciones mandibulares de grado II	Emdogain® o membrana reabsorbible	El tratamiento con derivado de la matriz del esmalte reduce a la mitad el dolor y la hinchazón postoperatorios	Mejor calidad de vida del paciente, en comparación con la técnica de membrana
Tratamiento sin complicaciones ⁽³³⁾	Defectos intraóseos de = 3 mm	Emdogain® o membrana para regeneración tisular guiada (RTG)	Los pacientes tratados con Emdogain® manifestaron un 94 % menos complicaciones	Emdogain® ofreció una seguridad mayor que las membranas para RTG
Mejor predictibilidad y resultados ⁽³⁴⁾	Defectos intraóseos profundos = 3 mm	Estudio controlado randomizado multicéntrico prospectivo de la cirugía de colgajo para conservación de la papila	Significativo CAL mayor y mejor reducción del alveolo	Emdogain® aumentó la predictibilidad de los resultados clínicamente significativos y redujo la probabilidad de obtener cantidad despreciable o ganancia de CAL

*Elaborado por autor con información consultada (29-34).

radiográfica($3,17 \pm 0,69$ mm ; $3,35 \pm 0,80$ mm) y menor recesión gingival ($0,56 \pm 0,37$ mm ; desde $0,63 \pm 0,42$ mm) en comparación con los grupos Colgajo a espesor completo y EMD ($P < 0,05$).(22)

En la revisión sistemática / meta-análisis de Venezia y col. encontraron una reducción de la profundidad de sondaje de 4,82 mm frente a 2,59 mm, una ganancia de inserción de 4,07 mm frente a 2,55 mm, y una menor recesión de 0,77 mm frente a 1,37 mm al comparar el uso del Emdogain® frente al desbridamiento quirúrgico. Cuando comparan el uso de Emdogain® y la RTG no encuentran diferencias significativas entre ellas, a excepción de la recesión. La RTG produce el doble de recesión (1,5 mm). La combinación de Emdogain® con RTG o xenoinjertos no mejora los resultados frente al uso solamente de Emdogain® (18).

Esposito y col. en colaboración con Cochrane, criterios que exige de inclusión y exclusión mucho más rigurosos, mostraron que al año, los dientes tratados con Emdogain® mostraban una ganancia de inserción 1,1 mm superior a los tratados con desbridamiento quirúrgico, y una reducción en la profundidad de sondaje 0,9 mm mayor que dientes tratados con desbridamiento quirúrgico (3, 23).

En la revisión sistemática de Koop y col. el resultado de los defectos intraóseos con EMD mostró una ganancia adicional y significativa del CAL de 1,30 mm comparado con el debridamiento a colgajo abierto, EDTA, o placebo.No se encontró diferencia significativa en comparación con las membranas reabsorbibles (24).

ESTUDIO A NIVEL CIENTÍFICO

Se han realizado muchos estudios tanto a nivel preclínico, histológico y clínico a continuación describimos los estudios más resaltantes: Ver tablas 1, 2 y 3.

CONCLUSIONES

- La regeneración periodontal puede cambiar el pronóstico de los dientes ya que sin este tipo de técnica no podríamos mantener mayor tiempo los dientes en boca.
- Se ha demostrado estabilidad de las ganancias de inserción y profundidad de sondaje a largo plazo en

sitios con defectos intraóseos profundos después de la cirugía reconstructiva incluyendo la aplicación de EMDOGAIN®.El éxito clínico se mantiene durante al menos 10 años.

- El tratamiento regenerador con EMDOGAIN® presenta menos complicaciones que otros métodos alternativos. Menor tasa de complicaciones (dehiscencias): un 6% frente a casi un 100% en la regeneración tisular guiada (GTR).
- Menos pacientes con inflamación: 56% frente a 94% con RTG.
- Menos pacientes con dolor
- Se ha demostrado una mejor cicatrización de las heridas con la utilización de EMDOGAIN®.
- EMDOGAIN® produce una regeneración en el tejido periodontal y supone una mejora significativa sobre el tratamiento quirúrgico por sí solo, además de una mejora en la parte estética.

CORRESPONDENCIA:

Margarita Guzmán Reátegui
Av. Paseo de la República 6255 Dpto 505 –Lima 18
Teléfono: 948312391/ 01- 4458322
e-mail: maygo_gr@hotmail.com

BIBLIOGRAFIA

1. Froum, S. J.; Weinberg, M. A.; Rosenberg, E.; Tarnow, D. A comparative study utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects: a 12-month re-entry study. J Periodontol. 2001 Jan;72(1):25-34.
2. Martinez, G.; Llamasa, L.; Beltran, V.; Cante, M.; Fuentes, R. Terapia periodontal mediante prote.nas derivadas de la matriz del esmalte y aloinjerto ose.o. Int. J. Odontostomat. 2011;5(3):279-86.
3. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects (Cochrane Review). La Biblioteca Cochrane Plus. The Cochrane Library 2011.
4. Esposito M, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 3.

- Chichester, U.K.; John Wiley and Sons; 2008.
5. Esposito M, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 3. Chichester, U.K.; John Wiley and Sons; 2005.
 6. Cattaneo V, Rota C, et al. Effect of enamel matrix derivative on human periodontal fibroblasts: proliferation, morphology and root surface colonization. An in vitro study. *J Periodontol Res*. 2003 Dec;38(6):568-74.
 7. 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 Oct;21(5):437-49.
 8. Hammarstrom L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol*. 1997 Sep;24(9 Pt 2):658-68.
 9. Gestrelus S, Andersson C, Lidstrom D, Hammarstrom L, Somerman M. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol*. 1997 Sep;24(9 Pt 2):685-92.
 10. Bowers GM, et al. Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part II. *J Periodontol*. 1989 Dec;60(12):683-93.
 11. Mellonig JT. Autogenous and allogeneic bone grafts in periodontal therapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1992;3(4):333-52.
 12. Schallhorn RG. Present status of osseous grafting procedures. *J Periodontol*. 1977 Sep;48(9):570-6.
 13. Brunsvold MA, Mellonig JT. Bone grafts and periodontal regeneration. *Periodontol 2000*. 1993 Feb;1(1):80-91.
 14. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol*. 1976 May;47(5):256-60.
 15. 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 non-graft periodontal regenerative procedures. *J Periodontol*. 1978 Oct;49(10):495-512.
 16. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol*. 1982 May;9(3):257-65.
 17. Alpiste Illueca FM, Buitrago Vera P, de Grado Cabanilles P, Fuenmayor Fernandez V, Gil Loscos FJ. Periodontal regeneration in clinical practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 Jul 1;11(4):E382-92.
 18. Venezia E, Goldstein M, Boyan BD, Schwartz Z. The use of enamel matrix derivative in the treatment of periodontal defects: A literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004 Nov 1;15(6):382-402.
 19. Gestrelus S, Andersson C, Lidstrom D, Hammarstrom L, Somerman M. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol*. 1997 Sep;24(9 Pt 2):685-92.
 20. Yilmaz S, Cakar G, Yildirim B, Sculean A. Healing of two and three wall intrabony periodontal defects following treatment with an enamel matrix derivative combined with autogenous bone. *J Clin Periodontol*. 2010 Jun;37(6):544-50.
 21. Döri F, Arweiler NB, Szántó E, Agics A, Gera I, Sculean A. Ten-year results following treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or a β -tricalcium phosphate. *J Periodontol*. 2013 Jun;84(6):749-57.
 22. De Leonardis D, Paolantonio M. Enamel matrix derivative, alone or associated with a synthetic bone substitute, in the treatment of 1- to 2-wall periodontal defects. *J Periodontol*. 2013 Apr;84(4):444-55.
 23. Fuenmayor V, Fábregues S. Dossiers de periodoncia. Cambio de pronóstico con tratamiento regenerativo. *Gaceta Dental* 2012 Enero;232:90-102.
 24. Koop R, Merheb J, Quirynen M. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in reconstructive periodontal therapy: a systematic review. *J Periodontol*. 2012 Jun;83(6):707-20.
 25. Cochran DL. The effect of enamel matrix proteins on periodontal regeneration as determined by histological analyses. *J Periodontol*. 2003; 74: 1043-1055.
 26. Heden G, Wennström J, Lindhe J. Periodontal tissue alterations following Emdogain treatment of periodontal sites with angular bone defects: A series of case reports. *J Clin Periodontol*. 1999; 26(12): 855-860.
 27. Heijl L, Heden G, Svärdröm G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol*. 1997; 24(9): 705-714.
 28. Bosshardt DD, Sculean A, Windisch P, Pjetursson BE, Lang NP. Effects of enamel matrix proteins on tissue formation along the roots of human teeth. *J Periodontol Res* 2005; 40(2): 158-167

29. Jepsen S, Heinz B, Jepsen K, et al. A randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal Class II furcation involvement in mandibular molars. Part I: Study design and results for primary outcomes. *J Periodontol.* 2004;75(8):1150-60.
30. Rasperini G, Silvestri M, Ricci G. Long-term clinical observation of treatment of infrabony defects with enamel matrix derivative (Emdogain): surgical reentry. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2005; 25(2): 121-127.
31. Sculean 9-year results following treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix derivative: report of 26 cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007; 27(3): 221-229
32. Meyle J. A Randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class II furcation involvement in mandibular molars. Part II: Secondary outcomes. *J Periodontol* 2004; 75: 1188-1195
33. Sanz M. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes. *J Periodontol.* 2004; 75: 726-733
34. Tonetti MS. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol.* 2002; 29(4):317-325.

Recibido : 06/09/2013

Aceptado: 28/11/2013