

COMO AFECTA EL CIGARRILLO LOS IMPLANTES DENTALES. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

How affects the cigarette you dental implant. Literature review.

Recibido para arbitraje: 27/04/2007

Accepted para publicación: 06/11/2007

GUILLERMO BLANCO BALLESTEROS. Odontólogo Universidad Metropolitana .Práctica privada.

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo de revisión bibliográfica es el de evaluar los efectos deletéreos del tabaco tomando como referencia 115 artículos, que aportan datos para el esclarecimiento de la interferencia que produce el humo del cigarrillo en la oseointegración de los implantes dentales.

Se encuentran estudios de importante relevancia relacionados con la fisiopatología de la pérdida de implantes dentales.

Palabras Clave. Cigarrillo, implantes dentales, fallas.

ABSTRAC

The objective of the present work of literature review is the one of evaluating the deleterious effects of the tobacco taking like reference 115 articles that they contribute data for the elucidate of the interference that produces the smoke of the cigarette in the oseointegration of you dental implant.

They are studies of important relevance related with the physiopathology of the failure dental implant.

Keys words. Cigarette, dental implants, failure

Introducción.

En el diario trajinar odontológico, la implantología se convierte en una posible alternativa cuando es necesario realizar tratamientos dentales, frente a la posibilidad de reponer dientes perdidos o ausentes en pacientes adultos. La implantología es una técnica rutinaria predecible y su protocolo clásico establecido por Brånemark, ha demostrado una tasa de éxito muy alta. Todo odontólogo debe conocer y estar preparado para responder un sinnúmero de inquietudes por parte del paciente, especialmente los pro y los contra al momento de decidir por un implante odontológico.

El odontólogo debe tener suficientes razones científicas, técnicas, estéticas, etc., para informar al paciente sobre bajo que circunstancias es posible realizar este procedimiento y cuales aspectos se convierten en riesgos al tomar esta decisión. Las razones que el odontólogo da al paciente deben basarse básicamente en los resultados hechos evaluación minuciosa y: examen intraoral, modelos de estudio, valoración radiográfica, diagnóstico y los posibles planes de tratamiento, respuestas que debe conocer con mucha claridad el paciente. Durante la elaboración de la historia clínica, un elemento importante es conocer el aspecto social, y de vital importancia la sección de hábitos. Una de las preguntas que no puede pasar por alto a todo paciente candidato a implantes dentales es la siguiente: ¿ES FUMADOR?

Si la respuesta es positiva, usted deberá tener la capacidad científica de responder el porque. Y explicarle al paciente cuáles son los verdaderos riesgos de realizar implantes dentales en un paciente fumador y nosotros como profesionales tomar una decisión si realizar implantes o no, teniendo en consideración que los pacientes fumadores son adictos y que muy difícilmente van a dejar de fumar en un lapso de tiempo muy corto, y establecer en que tiempo es prudente realizar un procedimiento de este tipo, en estas circunstancias valdría la pena analizar el riesgo-beneficio, al intentar ofrecer un tratamiento con indicios de fallas y con una responsabilidad ética y moral que no podemos ocultar a luz de los avances de la ciencia y con un soporte científico innegable. Una vez hecha la valoración por el odontólogo y presentada al paciente las posibles alternativas de tratamiento se elige en común acuerdo con éste los procedimientos a realizar para que el mismo sea un éxito.

Revisión de la literatura.

El cigarrillo esta asociado con cáncer oral (1,2,3,4), dolencia periodontal (3,5), disminución del sangrado gingival (6), retardo y mala cicatrización de los tejidos blandos e injertos (7-12), pérdida ósea alrededor de los implantes fijados en los maxilares (13-20), mayor incidencia de dolor en los alvéolos (21), alveolitis post-exodoncia (12,22), recurrencia de enfermedad periodontal (23-26), infección subgingival (27) disminución de la adhesividad e unión, profundidad de las bolsas periodontales (27-30), recesión gingival (31), recubrimiento reducido de las raíces (10,31,32), fallas en los injertos óseos y elevación del seno maxilar (33-39), alteraciones de los factores de crecimiento contenido en el plasma sanguíneo 4,23,40,41 y regeneración

tisular guiada (42,43) y como factor agravante ó secundario en la enfermedad periodontal(44) y mayor riesgo de periimplantitis(12), predisposición por una flora bacteriana similar y/o igual entre la periimplantitis y la enfermedad periodontal establecida y el paciente fumador(10,25,45-49), efectos deletéreos sobre los estrógenos afectando el hueso existente y la nueva formación(50,51), efecto inhibitorio de las células óseas en la cicatrización de cirugías óseas(52) y pérdida de implantes en procedimientos de carga inmediata(53-54).

Existen unos aspectos que queremos recordar y hacen parte de la fisiología normal de muchos procesos en nuestro cuerpo y son:

La oxigenación tisular en el soporte de la biología molecular relacionados con la cicatrización ósea es muy importante (44), en los pacientes fumadores el transporte de oxígeno por parte de la hemoglobina y la poca cantidad conlleva a una hipoxia de los tejidos inducido por la nicotina (produce vasoconstricción) (22, 55,56).

El metabolismo óseo esta asociado a muchas necesidades metabólicas del cuerpo es la principal reserva de calcio imprescindible en muchos procesos del cuerpo, junto con los riñones y pulmones ayudan a mantener el PH del cuerpo (57).

Nosotros creemos que es importante recordar como es la fisiología de reparación ósea en la oseointegración y el proceso desarrollado en este para entender el deterioro que causa el uso de tabaco en las pérdidas de los implantes en los pacientes fumadores(22, 33,58-73).y tomamos como base un trabajo de Mateos y col en su trabajo en su trabajo explican en 5 etapas el proceso de regeneración ósea en la interfase hueso-implante.

1. absorción proteica, dónde participan elementos como agua, iones de Na^+ , Ca^{++} , Cl^{++} , biomoléculas de fibronectina, vitronectina, albúmina e Ig G.
2. Adherencia celular dónde intervienen péptidos, células sanguíneas (neutrófilos, monolitos), células epiteliales, fibroblastos y células óseas.
3. Producción de factores locales, respuesta inflamatoria aguda, factor de crecimiento contenido en las plaquetas (PGE_2 , $\text{TGF}\beta_1$) y citoquinas.
4. Proliferación y diferenciación celular de células óseas coordinada por los factores de crecimiento y proteínas morfogenéticas ($\text{TGF}\beta_1$, PGE_2 , BMP_2) y la vitamina D3.
5. Producción y calcificación de una matriz de cristales de apatita y colágeno realizados por la fosfatasa alcalina, fibronectina, osteoponina, sialoproteína ósea y trombopostina, estos relacionados con el tipo y propiedades de la superficie del implante (73).

La primera parte correspondería al efecto local, Cullem reporta que temperaturas arriba de 43°C produce quemaduras de los tejidos en humanos, en su estudio realizó una medida de temperatura del cigarrillo en la boca al inicio hasta que termina alcanzando temperaturas de 884°C lo que en su concepto produce transferencia de temperatura al rededor del implante y por consiguiente una pérdida ósea, pérdida de los injertos óseos en la boca y de los implantes dentales (74) y todas las alteraciones periodontales mencionadas anteriormente.

Segunda parte, el efecto químico en las células, Salvi en su trabajo de investigación encontró que la cotinina un metabolito de la nicotina (65,66,67,68), perjudica la fagocitosis y liberación de enzimas que actúan en la quimiotaxia de los neutrófilos, linfocitos T, mediadores inflamatorios PGE_2 e $\text{TNF}\alpha$ que controlan las infección periodontal y disminuyen la Ig A e Ig G (75) (anticuerpos contra antígenos locales).

Stein y col en su trabajo reportan que el factor $\text{TGF}\beta_1$ (Factor de crecimiento transformante β) del fluido crevicular en la encía esta alterado, este factor es responsable de la cicatrización y de la respuesta inflamatoria crónica del tejido gingival y comprometida la respuesta del huésped (23).

Gaetti-Jardim Jr y col reportaron que el humo de cigarrillo puede interferir en la producción de IgG e IgM, reducción de la velocidad de quimiotaxia de los leucocitos y neutrófilos gingivales, los linfocitos T4 y T8 que son los más refractarios a la estimulación inmunológica lo que disminuye la respuesta del huésped (79).

Rakowicz-Szulczynska y col reportan que la nicotina altera las funciones de los factores de crecimiento $\text{TNF}\alpha$ e $\text{TGF}\beta$ e interleucina 6 y el factor PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas) (40,41).

Bain encontró fibroblastos alterados por la nicotina disminuyendo la inserción radicular de estos y la síntesis de colágeno, necesarios para la cicatrización y regeneración de heridas en la boca (68), los fibroblastos son elementos celulares del tejido conectivo de cualquier parte del organismo, sintetizan y secretan las fibras colágenas, glucoproteínas y glucosa aminoglucanos. Los fibroblastos son encargados de la renovación de fibras colágenas, lo mismo que la cicatrización gingival

(80).

Traverso y col en su estudio reportan alteraciones de los fibroblastos y una respuesta de la viabilidad celular reducida inducida por el uso del cigarrillo (76).

Prado y col en su investigación concluyen que la nicotina tiene la capacidad de modular las proteína mitogenética Kinase c y la proteína activada citogenética Kinese, estas proteínas actúan en el proceso fisiológico de la muerte celular acelerando este. También que la nicotina puede ser metabolizada por el hígado, pulmón y cerebro por el citocromo P450(CYP)2B1, presentes en estos órganos produciendo mas nitrosamidas que son carcinógenos (4).

Myksis y col opinan que el citocromo P450 (CYP)2B podría inducir a la carcinogénesis, neurotoxicidad, neuroplasticidad, mutaciones y respuesta tardía de las neuronas en el proceso de regulación transcripcional en el cerebro e inducir los efectos pro-cancerígenos de las nitrosamidas (77).

Rodu y col realizaron un estudio comparativo de la cantidad de nitrosamidas en los cigarrillos de Suiza y Estados Unidos, encontraron mayor cantidad de nitrosamidas(4) (El cigarrillo contiene elementos tóxicos como la nitrosamidas que se encuentran en baja proporción en el tabaco verde pero durante el proceso de secado por acción de elementos como nitratos y aminos contenidos en el tabaco, producen un número mayor de nitrosamidas).

Tercera parte, corresponde a métodos quirúrgicos y aspectos relacionados con el implante.

La rehabilitación de pacientes en el maxilar superior que requieren implantes posteriores en ocasiones requiere la elevación de seno maxilar, un procedimiento de rutina en la implantología contemporánea, pero en pacientes fumadores hay reportes de fallas (33-39). Los injertos óseos utilizados como alternativa en la colocación de implantes, según los reportes de varios autores tienen una incidencia de fallas (33,34,58,73).

Los factores de crecimiento contenido en el plasma rico en plaquetas PRP (81-98)L utilizados para lograr una cicatrización más rápida muchas veces son mezclados con injerto de hueso autógeno, alógeno, xenógeno o biomateriales aloplásticos (materiales sustitutos o inductores) (99).por la poca cantidad de hueso disponible y mezclado con el plasma rico en plaquetas, como acelerador de este procedimiento, pero no valoramos el efecto del cigarrillo en este procedimiento.

Los factores de crecimiento liberados por las plaquetas tienen hoy en día muchas aplicaciones dentro de la práctica médico quirúrgica y odontológica, quizás muy recientes pero para la comunidad científica muy esperanzadores concerniente a los procesos regenerativos. El PDGF(factor de crecimiento derivado de las plaquetas) dentro de sus funciones esta: mitogénesis, angiogénesis, activación de los macrófagos, fibronectina, ácido hialuronico y remodelado de la cicatrización El factor de crecimiento transformante TGFβ incluye la familia de las proteínas morfogenéticas BMP, pertenecen a este grupo de reguladores los TGFβ1 e TGFβ2, que están relacionados con la regeneración de tejido conectivo y la regeneración ósea, estimulan la quimiotaxia y mitogénesis de los precursores de osteoblastos y depósitos de una matriz orgánica de osteoblastos en la cicatrización (81).En la práctica clínica se utilizan factores de crecimiento tópico como Reganex ® Orto-Mcneil es el único aprobado por la FDA en uso clínico (100)en sitios de cicatrización activa que según varios autores actúa acelerando su regeneración y maduración (90-98,100-110)pero creemos que el consumo de tabaco podría alterar la función de este y por lo tanto suponer que su efecto no va a ser el deseado.

La cobertura de la superficie de los implantes(74), diseño y rugosidad asume un papel fundamental en la oseointegración y puede influenciar en el comportamiento de la cicatrización y calcificación ósea, los diferentes tipos de tratamientos de superficie del implante comprenden; óxido de titanio, fosfato tricalcico, biovidrio e hidroxiapatita (111-114) es por esta razón que algunos autores sugieren el uso de implantes con superficie tratada con hidroxiapatita en pacientes fumadores (38,39,53,115),

La revisión bibliográfica arrojaron una perdida de implantes del 0-17% (47,53,111).

Discusión.

Los hallazgos de este estudio de revisión de la literatura demuestra que existe una perdida de implantes y aunque encontramos reportes de diversos autores como; Herzberg et al(38), Kan et al(39), Schwartz-Arad et al(53) y Kumar et al(115) sugieren el uso de implantes de superficie tratada, como alternativa en pacientes fumadores no existen evidencias de estudios longitudinales a largo plazo que demuestren que es un mecanismo certero para garantizar la oseointegración de implantes endoóseos en pacientes fumadores, si bien los implantes de superficie tratada(111-114) podrían acelerar la oseointegración, sólo es posible en pacientes bajo otras condiciones propias de una fisiología normal.

Eposito et al(71), en su estudio sugieren evaluar toda una serie de factores como elementos de juicio en la etiopatogénesis de la perdida de implantes dentales debemos añadir a este tipo de investigaciones futuras los efectos tóxicos que aporta el cigarrillo sobre los elementos celulares y que afectan la fisiología de la oseointegración y no podemos evaluarlos de manera individual.

Si bien es cierto que existen muchos estudios sobre el efecto del cigarrillo a nivel químico, molecular y celular todos deben encaminar a esclarecer más su comportamiento nocivo en los mecanismos que intervienen en la cicatrización.

Conclusiones.

1. La literatura aporta al momento de esta revisión elementos contundentes con respecto al efecto nocivo del cigarrillo en la cavidad oral y su relación con la pérdida de implantes y procedimientos realizados para la colocación de estos como son:

Una respuesta inmunológica disminuida(79), hipoxia(22,55,56), alteración de los factores de crecimiento contenido en las plaquetas(90-98,100-110), aceleración del proceso fisiológico de la muerte celular(4), transferencia de calor y posible muerte celular por elevadas temperaturas(74), interferencia en la fase inflamatoria de la cicatrización(79), disminución de la viabilidad y número de fibroblastos y fibras colágenas(68), necesarias en la fase reparativa de la cicatrización(80), prevalencia de una flora bacteriana anaerobia(10,25,45-49), actuando como un factor agravante o secundario en la destrucción ósea y pérdida de tejidos blandos y periodontales.

Con todos estos elementos y el cigarrillo afectando la oxigenación tisular, según Marx et al (44) la oxigenación tisular es un soporte básico en la biología molecular involucrada en la reparación ósea, difícilmente podríamos negar el efecto deletéreo en el proceso de cicatrización y todos los mecanismos involucrados en el mismo necesarios para que se de una oseointegración de un implante dental.

2. Los mecanismos y técnicas utilizados para la reconstrucción del macizo cráneo-facial, que nos permita la colocación de implantes en la región posterior del maxilar como el; ascenso del seno maxilar, asociado con materiales de injerto(99) y plasma rico en plaquetas(90-98,100-110), no cumple su objetivo regenerativo, al presentar alteraciones en los factores de crecimiento transformante y funciones como mitogénesis, angiogénesis entre otros que intervienen en la cicatrización y regeneración(81-98,100-110).
3. No existe un protocolo con un estudio longitudinal a largo plazo como el de Brånemark, que asegure una tasa de éxito con algún tipo de implantes en particular que garantice la oseointegración en pacientes fumadores.

Consideramos de vital importancia en nuestra práctica diaria incluir en el consentimiento informado (Autorización dentro de la Historia Clínica) e informar de los efectos nocivos del cigarrillo en los procedimientos odontológicos relacionados con los implantes(55) y evitar posibles complicaciones de tipo legal y ético, fundamentales en la praxis de todo odontólogo.

Referencias Bibliografías.

1. Fontes P, De Souza F, Rosa L. Correlação entre consumo de tabaco e a incidência de câncer bucal. *Rev Bras Patol Oral*. 2004; 3(3):132-136.
2. Bezerra M, Emerenciano A, Seabra B, Seabra F. Avaliação do hábito de fumar como fator de risco na doença periodontal. *Rev Bras Patol Oral*. 2003; 2(3):18-21.
3. Prado R, Taveira L. Nicotina na carcinogênese química bucal. *Rev Bras Patol Oral*. 2003; 2(4):24-27.
4. Rodu B, Jansson C. Smokeless and Tobacco Oral cancer: A review of the risks and determinants. *Crit Rev Oral Bio Med*. 2004; 15(5):252-263.
5. Kinane D, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *J Periodontol*. 1997; 68(5):467-472.
6. Shimazaki Y, Saito T, Saito T, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y. The influence current and former smoking on gingival bleeding; the Hisayama study. *J Periodontol*. 2006; 77(8):1430-1435.
7. Manasa E, Hertl C, Olbrisch R. Wound healing problems in smokers and nonsmokers after 132 abdominoplasties. *Plast Reconstr Surg*. 2003; 116(6):2082-2087.

8. Kuri M, Nakagawa M, Tanaka H, Hasuo S, Kishi Y. Determination of the duration of preoperative smoking cessation to improve wound healing after head and neck surgery. *Anesthesiology*. 2005; 102(5):883-884.
9. Spear S, Ducic I, Cuoco F, Hannan C. The effect of smoking on flap and donor-site complications in pedicled TRAM breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2005; 116(7):1873-1880.
10. Erley K, Swiec G, Herold R, Bisch F, Peacock M. Gingival Recession Treatment With Connective Tissue Grafts in Smokers and Non-Smokers. *J Period*. 2006; 77(7):1148-1155.
11. Christen A G. The impact of tobacco use and cessation on oral and dental diseases and conditions. *Am J Med*. 1992; 93(suppl 1A):24-31.
12. Lambert PM, Morris HF, Ochi S. The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants. *Ann Periodontol*. 2000; 5(1):79-89.
13. Cesar-Neto J, Benatti BB, Sallum E, Casati M, Nociti FH Jr. The influence of cigarette smoke inhalation and its cessation on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. *J Periodontal Res*. 2006; 41(2):118-123.
14. Galindo P, Fauri M, Avila G, Fernández J, Cabrera A, Sánchez E. Influence of alcohol and tobacco habits on peri-implant marginal bone loss: a prospective study. *Clin Oral Implant Res*. 2005; 16(5):579-586.
15. Cesar-Neto J, Duarte P, Sallum E, Barbieri D, Moreno H Jr, Nociti F Jr. A comparative study on the effect of nicotine administration and cigarette smoke inhalation on bone healing around titanium implants. *J Periodontol*. 2003; 74(10):1454-1459.
16. McDermott N, Chuang S, Woo V, Dodson T. Complications of dental implants: identification, frequency, and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003; 18(6):848-855.
17. Penarrocha M, Palomar M, Sanchis J, Guarinos J, Balaguer J. Radiologic study of marginal bone loss around 108 dental implants and its relationship to smoking, implant location, and morphology. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004; 19(6):861-867.
18. Carlson G, Lindquist L, Jemt T. Long-term marginal periimplant bone loss in edentulous patients. *Int J Prosthodont*. 2000; 13(4):295-302.
19. Lindquist L, Carlsson G, Jemt T. Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow-up study. *J Dent Res*. 1997; 76(10):1667-1674.
20. Nociti F Jr, Cesar-Neto Jr, Carvalho M, Sallum E, Sallum A. Intermittent cigarette smoke inhalation may affect bone volume around titanium implant in rats. *J periodontal*. 2002; 73(9):982-987.
21. Meechan J, Macgregor I, Rogers S, Hobson RS, Bate JP, Dennison M. The effect of smoking on immediate post extraction socket filling with blood and the incidence of painful socket. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1988; 26(5):402-409.
22. Sweet JB, Butler DP. The relationship of smoking to localized osteitis. *J Oral Surg*. 1979; 37(10):732-735.
23. Stein S, Green B, Scarbecz M. Augmented Transforming Growth Factor- β 1 in Gingival Crevicular Fluid of Smokers With Chronic Periodontitis. 2004; 75(12):1619-1626.
24. Jansson L, Hagström K. Relationship Between Compliance and Periodontal Treatment Outcome in Smokers. *J Period*. 2002; 73(6):602-607.
25. Zambon J, Grossi S, Machtei E, Ho A, Dunford R. Cigarette smoking increases the risk for

- subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol.* 1996; 67: 1050-1054.
26. Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, Reijden WA. Smoking Affects the Subgingival Microflora in Periodontitis. *J Period.* 2001; 72(5): 666-671.
 27. Teughels W, Eldere J, Steenberghe D, Cassiman J, Taylor P, Quirynen M. Influence of Nicotine and Cotinine on Epithelial Colonization by Periodontopathogens. *J Period.* 2005; 76(8): 1315-1322.
 28. Haffajee A, Socransky S. Relationship of cigarette to attachment level Profiles. *J Clin Periodontol.* 2001; 28(4): 293-295.
 29. Johnson G, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol.* 2004; 75(2): 196-209.
 30. Preber H, Bergstrom J. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following surgical therapy. *J Clin Period.* 1990; 17(5): 324-328.
 31. Oliveira C, Sallum A, Martorelli de Lima A, Dimitris N, Tatakis D. Coronally Positioned Flap for Root Coverage: Poorer Outcomes in Smokers. *J Period.* 2006; 77(1): 81-87.
 32. Miller P. Root coverage with the free gingival graft. Factors associated with incomplete coverage. *J Periodontol.* 1987; 58; (10): 674-681.
 33. Jones J K, Triplett R G. The relationship of cigarette smoking to impaired intraoral wound healing: a review of evidence and implications for patient care. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 50: 237-39 discussion 239-240.
 34. Woo V, Chiang S, Daher S, Muftu A, Dodson T. Dentoalveolar reconstructive procedures as a risk for implant. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(7): 773-780.
 35. Kan J, Rungcharassaeng K, Kim J, Lozada J, Goodacre C. Factors affecting the survival of implants placed in grafted maxillary sinuses: a clinical report. *J Prosthet Dent.* 2002; 87(5): 485-489.
 36. Wallace S, Froum S. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003; 8(1): 328-343.
 37. Geurs N, Wang I, Shulman L, Jeffcoat M. Retrospective radiographic analysis of sinus graft and implant placement procedures from the academy of Osseointegration consensus conference on sinus grafts. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2001; 21(5): 517-523.
 38. Herzberg R, Dolev E, Schwartz-Arad D. Implant marginal bone loss in maxillary sinus grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006; 21(1): 103-110.
 39. Kan J, Rungcharassaeng K, Losada J, Goodacre C. Effect of smoking on implant success in grafted maxillary sinuses. *J Prosthet Dent.* 1999; 82; (3): 307-311.
 40. Rakowicz-Szulczynska EM, McIntosh DG, Smith ML. Growth factor-mediated mechanisms of nicotine-dependent carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 1994; 15(9): 1839-1846.
 41. Rakowicz-Szulczynska EM, McIntosh DG, Perry M, Smith ML. PDGF AA as mediator in nicotine-dependent carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 1996; 17(9): 1813-1818.
 42. Tonetti M. Cigarette smoking and periodontal disease: etiology and management of disease. *Ann Periodontol.* 1998; 3(1): 88-101.
 43. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol.* 1995; 22(3): 229-

- 234.
44. Marx RE, Ames JR. The use de hyperbaric oxygen therapy in bony reconstruction of the irradiated and tissue deficient patient. *J oral Maxillofac Surg.*1982;40:412-420.
 45. Conz M, Vidigal Jr G, Brito O. Perimplantite.Uma revisão de literatura. *Rev IBI.* 2000;6(1). www.ibi.org.br Descargado 1 de octubre de 2006.
 46. Barboza A, Passeline G, Vendas S,Cavalcanti J. Perimplantite: etiologia, diagnóstico e tratamento. Uma revisão de literatura. *Rev IBI.* 2003;9(1). www.ibi.org.br. Descargado 1 de octubre de 2006.
 47. Gomes S, Piccinin F, Oppermann R, Susin C, Nonnenmacher C, Mutters R, Marcantonio R. Periodontal Status in Smokers and Never-Smokers: Clinical Findings and Real-Time Polymerase Chain Reaction Quantification of Putative Periodontal Pathogens. *J Period.* 2006;77(9)1483-1490.
 48. Gaggl A,Heribert Rainer H, Eveline Grund E, Chiari F. Local Oxygen Therapy for Treating Acute Necrotizing Periodontal Disease in Smokers. *J Period.* 2006;77(1);31-38.
 49. Lee K, Maiden M, Tanner A, Weber H. Microbiota of Successful Osseointegrated Dental Implants. *J Period* 1999; 70(2);131-138.
 50. Carvalho M, Braga B,César-Neto J, Nociti Jr F, Nogueira G, Zaffalon M, Sallum E.Sallum E. Effect of Cigarette Smoke Inhalation and Estrogen Deficiency on Bone Healing Around Titanium Implants: A Histometric Study in Rats. *J Period.* 2006; 77(4):599-605.
 51. August M, Cheng K, Chang Y, Glowacki J. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. *J Oral Maxillofac Surg.*2002;60(1):134.
 52. Gullihorn L, Karpman R, LippielloL.Differential effects of nicotine and smoke condensate on bone cell metabolic activity. *J Ortho Trauma.* 2005;19(1)17-22.
 53. Schwartz-Arad D, Samet , Samet N, Mamlider A. Smoking and Complications of Endosseous Dental Implants. *J period.* 2002;73(2):153-157.
 54. Chuang SK, Wei LJ, Douglass CW, Dodson TB. Risk factors for dental implant failure: a strategy for the analysis of clustered failure-time observations. *JDent Res.* 2002;81(8):572-577.
 55. Mesa F, Nogurerol B.Gingitis I. Sección 2 .Clínica en situaciones especiales tabaco y cambios hormonales. En *Manual SEPA de periodoncia y terapéutica de implantes; Fundamentos y guía práctica.* Echeverria JJ, Blanco J. Editorial Panamericana 2005. Pag28.España.
 56. Fernandes NJ, Almeida TC. Avaliação dos efeitos nocivos do fumo na osseointegração. *Rev IBI.* 1997; 3(3) www.ibi.org.br. Descargado 1 de octubre de 2006.
 57. Marx RE, Garg AK. Bone structure, metabolism and physiologic: its impact on dental implantology. *Implant dentistry.*1998;7(4):267-276.
 58. Levin L, Scharwartz-Arad D. The effect of cigarette smoking on dental implants and related surgery. *Implant Dent.* 2005;14(4):357-361.
 59. Nitzan D, Mamlider A, Levin L, Schwartz-Arad D. Impact of smoking on marginal bone loss. *Int J Oral Maxillofac Implants.*2005;20(4):605-609.
 60. Gruica B, Wang H, Lang NP, Buser D. Impact of IL-1genotype and emoking status on the prognosis of osseointegrated implants.*Clin Oral Implants Res.* 2004;15(4):393-400.
 61. Sham AS, Cheung LK, Jin LJ, Corbet EF. The effects of tobacco use on oral health.

- Hong Kong Med J. 2003;9(4):271-277.
62. Reibel J. Tobacco and oral disease. Update on the evidence, with recommendations. *Med Princ Pract.* 2003;12(1):22-33.
 63. Bain CA, Weng D, Meltzer A, Kohles SS, Stach RM. A meta-analysis evaluating the risk for implant failure in patients who smoke. *Compend Contin Educ Dent.* 2002;23(8):695-699-702,704.
 64. De Bruyn H, Collaert B. The effect of smoking on early implant failure. *Clin Oral Implants Res.* 1994;5(4):260-264.
 65. Kourtis S, Sotiriadou S, Voliotis S, Challas A. Private practice results of dental implants. Part I: survival and evolution of risk factor-Part II: surgical and prosthetic complications. *Implant dent.* 2004;13(4):373-385.
 66. Porter JA, Fraunhofer JA. Success or failure of dental implants? A literature review with treatment considerations. *Gen Dent.* 2005; 53(6):423-432; quiz 433-446.
 67. Moheng P, Feryn JM. Clinical and biologic actors related to oral implant failure: a 2-year follow-up study. *Implant Dent.* 2005;14(3):281-288.
 68. Sadig W, Almas K. Risk factors and management of dehiscence in implant dentistry. *Implant Dent.* 2004;13(2):140-147.
 69. Crews K, Cobb G, Seago D, Williams N. Tobacco and dental implants. *Gen Dent.* 1999;47(5):484-488.
 70. Lemons JE, Laskin DM, Roberts WE, Tarnow DP, Shipman C Jr, Paczkowski C, Lorev RE, English C. Changes in patient screening for a clinical study of dental implants after increased awareness of tobacco use as a risk factor. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55(suppl5):72-75.
 71. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors to failures of osseointegrated oral implant. (II) Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci.* 1998;106(3):721-764.
 72. Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implant and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofacial Implants.* 1993;609-615
 73. Mateos B, Lázaro P. Cicatrización ósea y oseointegración. En *Manual SEPA de periodoncia y terapéutica de implantes; Fundamentos y guía práctica.* Echeverría JJ, Blanco J. Editorial Panamericana 2005. Pag 273-275.
 74. Cullen R. The oral-burne syndrome and its effects on dental implants. *J Oral Impl.* 1998;14(4):219-221
 75. Salvi GE. Influence of risk factor on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2000. 1997;14:173-201.
 76. Traverso A, Gonzales S, Gonzalez K, Rossa JR C, . Effect of cotinine on the viability of fibroblasts. *Acta Odontol. Venez.* 2004;42,(1):13-16.
 77. Mykiss S, Hoffmann E, Tyndale R. regional and cellular induction of nicotine-metabolizing CYP2B1 in rat brain by chronic nicotine treatment. *Biochem Pharmacol.* 2000;59(12):1501-1511.
 78. Bain CA. Implant Installation In the Smoking patient. *Periodontology* 2000. 2003;33:185-193.
 79. Gaetti-Jardim Junior E, Zanoli, T, Pedrini D. Smoking as a risk factor for periodontal diseases: microbiological aspects. *Rev Odontol Univ São Paulo.* 1998;12(4):315-321.

80. Weinstock A..Capitulo 1 . Sección 1. Los tejidos del periodoncio.En Periodontología Clínica de Glickman. Carranza Fermin Jr. Sexta Edición1982.Editorial Interamericana. México.
81. Guerrero JS, Mora JI, Blanco GE. "Plasma rico en plaquetas: Antecedentes, visión actual y perspectivas futuras". Revista Colombiana de Cirugía Oral y Maxilofacial 2004;1(2): 107 - 123.
82. Marx R. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62(4):489-496g
83. Freymiller E, AghalooT. Platelet_rich plasma: Ready or not? J Oral Maxillofac Surg. 2004;62(5):1046-1048
84. OyamaT, Nishimoto S, Tsugawa T, Shimizu F. Efficacy of platelet-rich plasma en alveolar bone grafting. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62(5)
85. Aghaloo T, Le A. Growth factors in implant site development. Oral Maxillofac Surgery Clin N Am. 2004;16:111-125.
86. Kawase T, Okuda K, Wolff L, Yoshie H. Platelet-rich Plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cell in vitro. J priodontol. 2003;74(6):858-864.
87. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P,Nurden A. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration.Thromb Haemost. 2004;91:4-15.
88. Fikret T, Demiralp B. Platelet-rich plasma: A promising innovation in dentistry. J Canadian Dent Assoc. 2003;69(10):664-664g.
89. Sánchez A, Sheridan P, Kupp L.Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. The Int J Oral Maxillofac Implant.2003;18(1):93-103.
90. Carlson N, Roach R. Platelet-rich plasma. Clinical applications in dentistry. JADA. 2002;133:1383-1396.
91. Bhanot S, Alex J. Current applications of platelet gels in facial surgery. Facial Plast Surgery. 2002;18(1):27-33.
92. Hom D, Thatcher G, Tibesar R. Growth factor therapy to improve soft tissue healing. Facial Plastic Surgery. 2002;18(1):41-52.
93. Dugrillon A, Eichler H, Kern S, Klüter H. Autologous concentrated platelet-rich plasma(PRP) for local application in bone regeneration. Int J Oral Maxillofacial Surg. 2002;31:615-619.
94. Schliephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. Int J Oral Maxillofacial Surg.2002;31:469-484.
95. Weibrich G, Kleis W, Kunz-Kostomanolakis M, Loss A, Warner W. Correlation of platelet concentration in platelet-rich plasma to the extraction method, age,sex and platelet count of the donor. The Int J Oral Maxillofacial Implant. 2001;16(5):693-699.
96. Garg A. Bone Induction with and without membranes and using platelet-rich plasma. Oral Maxillofacial Durg Clin N AM. 2001;13(3):437-447.
97. Man D, Plosker H,Winlans-Brown J.The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet_poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. Plastic Reconstrutivew Surg. 2001;107(1)229-239.
98. Marx RE. Platelet-rich plasma(PRP): What is PRP and Ahat is not PRP?.Implant Dentistry.

- 2001;10(4):225-228.
99. Ramos L, Cavalcanti J, Elias C. materias substitutos e indutores teciduais: o que há de real? Rev Ibi2001;7(3).www.ibi.org.br. Descargado el 1 de octubre de 2006.
100. Hom D, Thatcher G, Tibesar R. Growth factor therapy to improve soft tissue healing. Facial Plastic Surgery. 2002;18(1):41-52.
101. Cross KJ, Mustoe TA. Growth factors in Wound healing. Surg Clin N Am. 2003;83(3):531-545.
102. Pierce GF, Mustoe TA, Senior RM, et al. In vivo incisional wound healing augmented by platelet-derived growth factor and recombinant c-sis gene homodimeric proteins. J Exp Med Yanagihara D, Deuel Tf. PDGF-BB, TGF- β 1 and Basic FGF in 988; 167(3):974-987.
103. Mustoe TA, Pierce GF, Morishima C, Deuel TF. Growth factor-induced acceleration of tissue repair through direct and inductive activities in a rabbit dermal ulcer model. J Clin Invest. 1991;87:694-703.
104. Pierce GF, Mustoe TA, Senior RM, Reed J, Griffin GL, Thomason A, et al. In vivo incisional wound healing augmented by platelet-derived growth factor recombinant c-sis gene homodimeric proteins. J Exp Med. 1988; 167(3):974-987.
105. Robson MC, Phillips LG, Thomason A, Robson LE, Pierce GF. Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers. Lancet 1992;339(8784):23-25.
106. Mustoe TA, Cutler NR, Alilman RM, Giode PS, deuel TF, Prause JA, et al. A phase II study to evaluate recombinant platelet-derived growth factor-BB in the treatment of stage 3 and 4 pressure ulcers. Arch Surg 1994;129(2):213-219.
107. Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. J Vasc Surg. 1995; 21(1):71-81.
108. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (Becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. Diabetes Care. 1998;21(5):822-827.
109. Smiel JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, Schwab BH. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patient with nonhealing, lower extremity diabetic ulcer: a combined analysis of four randomized studies. Wound Repair Regen. 1997; 7 (5):335-346.
110. Montesano R, Orci L. Transforming growth factor beta stimulates collagen-Matrix contraction by fibroblast: implications for wound healing. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988;98: 183-188.
111. Cavalcanti JH, Porto E, Nelson C, Gomes D. Tratamiento e caracterização da superfície de implantes osseointegrados. Rev IBI. 1996;2(1):www.inbi.org.br Descargado Oct 1 de 2006.
112. Kasemo B, Lausmaa J. Biomaterial and implant surfaces; A surface Science approach. Int J oral Maxillofac Implants. 1988; 3:274-259.
113. Kasemo B, Lausmaa J. Biomaterial and implant surface; On the role of cleanliness, contamination and preparation procedures. J Biomed Mat Res .1988;22(1):45-48.
114. Giménez J, Casaa Diseño macroscópico de los implantes y su relación con la biomecánica. Pag285-293. En Manual SEPA de periodoncia y terapéutica de implantes; Fundamentos y guía práctica. Echeverría JJ, Blanco J. Editorial Panamericana 2005.

115. Kumar A, Jaffin R, Berman C. The effect of smoking on achieving osseointegration of surface-modified implants: a clinical report. *Int J Maxillofac Implants*. 2002;17(6):816-816.