

128
zej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

RECURSOS BIOLÓGICOS UTILIZADOS
PARA LA REGENERACION OSEA

T E S I S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

LUCIA IRENE DIEGUEZ MARTINEZ

Asesora: C.D. M.O. María Guadalupe Marín G.



FACULTAD DE
ODONTOLOGIA

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Uobo

Ma. Guadalupe Marín G.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

LUCIA IRENE

**A TI SEÑOR
POR ILUMINAR DIA A DIA MI CAMINO.**

**CON TODO MI AMOR Y CARIÑO A MIS PADRES,
SR. LUIS DIEGUEZ G. Y CECILIA MARTINEZ A.
POR DARME TODO SU AMOR, DEPOSITAR EN MI
SU CONFIANZA, POR BRINDARME TODO SU APOYO
POR SER LO MAS IMPORTANTE EN MI VIDA Y UN
EJEMPLO A SEGUIR DE LUCHA Y SUPERACIÓN
CONSTANTE, POR AYUDARME A DAR UN PASO MAS
LOS AMO MUCHAS GRACIAS.**

**A MIS HERMANAS, SANDRA Y ADRIANA.
POR SU PACIENCIA, APOYO , POR EL HECHO DE
ESTAR A MI LADO CON TODO MI CARIÑO.**

**A TI ABUELITA IRENE CON TODO EL AMOR DE MI
CORAZON, DONDE QUIERA QUE ESTES GRACIA POR
HABERME AYUDADO A REALIZAR ESTE SUEÑO. A
MIS ABUELITOS : LUCIA, GUILLERMO Y ENRIQUE
QUE SIEMPRE LOS LLEVO EN MI CORAZÓN.**

**A CESAR, GRACÍAS POR TU AMOR, APOYO, COMPRESION
Y POR TODOS LOS MOMENTOS QUE HEMOS COMPARTIDO
TE QUIERO MUCHO.**

**A CARMEN, ELI, FELI, MARIANA Y VERONICA, CON TODO MI
CARIÑO, POR SU AMISTAD INCONDICIONAL, POR TODAS LAS TRISTEZAS
Y ALEGRÍAS QUE TAL VEZ NO VOLVERAN PERO LLEVARE GUARDADAS
MUY DENTRO DE MI CORAZÓN.**

**A LA C.D. MA. GUADALUPE MARIN GONZALEZ.
POR SU APOYO, AYUDA Y PACIENCIA BRINDADA
PARA LA ELABORACION DE MI TESINA, MUCHISIMAS
GRACIAS Y SOBRE TODO POR DEPOSITAR SU CON-
FIANZA EN MI.**

**A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
POR HABERME DADO LA OPORTUNIDAD DE ESTUDIAR ESTA
CARRERA, GRACIAS.**

RECURSOS BIOLÓGICOS UTILIZADOS PARA LA REGENERACION OSEA.

INTRODUCCION.

I. MEMBRANAS UTILIZADAS PARA LA REGENERACION TISULAR GUIADA ABSORBIBLES Y NO ABSORBIBLES	1
II. USO DE ALOINJERTOS	14
III. PAPEL POTENCIAL DE LAS PROTEINAS MORFOGENETICAS.	24
IV. FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS.	34
CONCLUSIONES.	42
BIBLIOGRAFIA.	44

INTRODUCCION

Uno de los grandes retos en la odontología es lograr la regeneración del hueso alveolar que ha sido destruido por la enfermedad periodontal.

Grandes avances se han tenido para lograr este objetivo. Entre estos tenemos los injertos óseos y otros procedimientos de regeneración.

Entre los avances que se han obtenido con respecto a la regeneración periodontal tenemos:

- 1.-Una mejor obtención y disponibilidad en el material de injerto óseo.
- 2.-Mejores métodos para la completa detoxificación de las superficies radiculares enfermas.
- 3.-Un mejor entendimiento de la función de las células durante la cicatrización de las heridas.
- 4.-Aplicación de los principios de regeneración tisular guiada.
- 5.-El uso de factores de crecimiento para aumentar la cicatrización.

Ha habido algo de controversia con respecto al término de regeneración ya que a menudo se usa inapropiadamente para describir el proceso de reparación en la cicatrización.

Por lo tanto. La regeneración periodontal se define como un proceso por el cual la arquitectura y función del periodonto se restaura completamente.

La reparación del periodonto se define como el re-establecimiento de la continuidad sin su restauración completa en su arquitectura y su función.

Por otro lado la nueva inserción es la unión de tejido conectivo con una superficie radicular que ha sido desprovista de su ligamento periodontal; esta unión ocurre por la formación de nuevo cemento con la inserción de fibras de colágena y la reinsertión es la unión de tejido conectivo con una superficie radicular en la cual esta presente tejido periodontal viable.

En el presente trabajo se revisarán los diferentes recursos biológicos que se utilizan, para lograr la regeneración del aparato de inserción, ya que es el objetivo principal más deseado en la terapia periodontal.

CAPITULO I.

MEMBRANAS UTILIZADAS PARA LA REGENERACION TISULAR GUIADA ABSORBIBLES Y NO ABSORBIBLES

EL principal obstáculo para la cicatrización, la formación de nuevo hueso es que, en contraste con la osteogénesis, la formación del tejido conectivo se presenta más rápidamente. Por lo que el crecimiento del tejido blando puede alterar ó evitar totalmente que tome lugar la osteogenesis en un defecto o un área de la herida, lo cual dara como resultado aberraciones anatómicas y alteraciones funcionales, que en muchas ocasiones requieren de otro procedimiento quirúrgico para su corrección.

En la enfermedad periodontal en la cual ha habido destrucción ósea, una vez que esta ha sido tratada y aún cuando se ha detenido su avance, esto no necesariamente implica que se haya formado nuevo hueso.

Una variedad de sugerencias se han presentado con el propósito de resolver estos problemas. Muchas técnicas se han investigado en experimentos con animales y varias de estas también se han aplicado clínicamente. Por lo que se han tenido variados éxitos con los diferentes métodos para mejorar la cicatrización ósea y la capacidad regenerativa.

El uso de medios físicos para sellar un sitio anatómico - el sito donde se intenta que el hueso se forme, con el fin de evitar que otros tejidos, principalmente el tejido conectivo, interfieran con la osteogénesis, así como la formación directa de hueso se le denomina osteopromoción. (5)

El principio de la osteopromoción comprende una técnica donde se colocan membranas artificiales en el tejido, encerrando el sitio de la osteogénesis y con una fuerte adaptación a las superficies óseas existentes con el fin de:

- 1) Mejorar la cicatrización ósea.
- 2) Dar origen a una completa restitución.
- 3) Mejorar los resultados del injerto óseo.
- 4) Crear nuevo hueso (neogénesis ósea).

Con la colocación de membranas sellando el defecto del tejido subyacente, se crea un medio localmente protegido y puede presentarse la osteogénesis sin perturbaciones. Se evita el crecimiento de otros tipos celulares y de tejidos que rápidamente regeneran, mientras que las células que muestran un potencial osteogénico pueden migrar dentro del área desde los márgenes del hueso adyacente para formar nuevo tejido óseo no alterado.

Las técnicas de membranas para la promoción de la regeneración dentoalveolar se han descrito como la separación de diferentes tipos de tejidos con la colocación de una barrera física. Esta separación da una preferencia local a la proliferación de células de un fenotipo deseable excluyendo los tejidos no deseables de participar en el proceso de cicatrización.(4)

La prevención de la migración apical de las células epiteliales durante los estados iniciales de la cicatrización de la herida periodontal puede permitir la repoblación de la superficie radicular tratado por células del ligamento periodontal que pueden llevar a la creación de una nueva inserción de tejido conectivo. (2)

La separación del tejido es únicamente uno de los muchos factores que interactúan y que influyen para que se lleve a cabo la regeneración. Por lo tanto se ha sugerido que el objetivo de la técnica de membrana regenerativa es el de crear un medio adecuado en el cual pueda maximizarse el potencial biológico natural para la regeneración funcional.(4)

Algunos de los factores más importantes involucrados en la creación de un medio adecuado para la regeneración dentoalveolar incluyen: prevención de la inflamación aguda como resultado a la exposición bacteriana, la estabilidad mecánica del complejo de la herida para permitir, la creación y mantenimiento de un espacio llenado con un coágulo sanguíneo y el aislamiento del espacio regenerativo de tipos de tejido no deseables.

El objetivo del diseño de la membrana es la de incorporar características o rasgos que toman en cuenta estos factores y junto con el procedimiento quirúrgico y el manejo posoperativo logren un medio regenerativo aceptable. Harwick (15), puntualizó que es necesario primero identificar tan preciso como sea posible, los requerimientos que abarcan el ámbito total de la terapia, y entonces incorporar características dentro del diseño de la membrana las cuales permitirán la realización apropiada y adecuada de todas las funciones necesarias.

Recientes publicaciones han discutido la importancia del diseño de las membranas usadas para la regeneración dentoalveolar. Scantlebury (4), describe el desarrollo de la membrana y propone cinco criterios generales que deben de considerarse en el diseño de las membranas para usar en aplicaciones regenerativas en la cavidad bucal. Las membranas usadas para la regeneración ósea, deben mostrar las siguientes características:

- 1) Ser biocompatibles.
- 2) Ser oclusivas.
- 3) Crear un espacio que permita la regeneración.
- 4) Permitir la integridad de los tejidos.
- 5) Fácil manejo clínico.

CONSIDERACIONES GENERALES

Es importante ver a los biomateriales en términos de sus características inherentes así como en gran parte determinar su adaptabilidad para cualquier aplicación dada. Por lo tanto es crucial conocer las ventajas y desventajas inherentes a los materiales específicos.

Los materiales se agrupan en dos amplias categorías: en materiales absorbibles y no absorbibles. Esta nomenclatura no se dirige en las diferencias entre los materiales excepto a un nivel muy general. Por ejemplo, el término absorbible no indica si el material se rompe por hidrólisis (bioabsorción) ó por actividad enzimática (biodegradación).

MEMBRANAS NO ABSORBIBLES.

Se han utilizado membranas de materiales no absorbibles tal como las hojas de silicón, filtros de celulosa acetato de laboratorio, filtros de laboratorio con politetrafluoroetileno expandido (PTFE-e), y otros, aún cuando estos materiales son útiles para obtener los objetivos deseados, también se han observado ciertas limitaciones tales como su fragilidad, incapacidad para integrarse con el tejido circunvecino y la necesidad de removerlas. (2,4,15)

A pesar de las limitaciones de estos materiales específicos, los materiales no absorbibles poseen ciertas ventajas para las aplicaciones dentoalveolares desde el punto de vista clínico y de biomateriales. Los materiales no absorbibles dan al clínico cierto control sobre la duración del tiempo que la membrana permanecerá en el lugar. Esto puede ser ventajoso como lo sugiere la reciente información de que los tiempos de cicatrización pueden variar entre diferentes tipos o tamaños de defectos en particular los defectos óseos del reborde alveolar.

En algunas situaciones, tal como el aumento del reborde alveolar antes de la colocación de implantes dentales, puede ser deseable que la membrana retenga sus características funcionales lo suficiente para que se presente la adecuada cicatrización, y entonces se elimine inmediatamente. Cuando la regeneración se lleva a cabo antes ó en conjunción con la reconstrucción de implantes, un procedimiento quirúrgico para colocar el implante o conectar los aditamentos pone en riesgo la contaminación de una membrana si esta permanece in situ.

Dada la naturaleza inherente del proceso de absorción (degradación), la única manera de lograr una eliminación inmediata de la membrana después de la regeneración es por el uso de una membrana no absorbible y su remoción quirúrgica (2,4,5).

Las primeras membranas diseñadas para la regeneración dentoalveolar estuvieron compuestas de una forma específica de politetrafluoroetileno expandido (PTFE-e), el cual es inerte (o no químicamente absorbible por condiciones fisiológicas) y de esta forma muestra un perfil de biocompatibilidad muy bueno en aplicaciones dentoalveolar

Estas membranas tienen microestructuras porosas específicas para permitir el crecimiento interno y la inserción de un tejido conectivo para la estabilización del complejo de la herida y la inhibición de la migración epitelial. También son adecuadas para dar una separación tisular oclusiva-celular (4).

Hardwick y col (4), se refirieron a la rigidez de la membrana como la capacidad mecánica del material para resistir el colapso. Las primeras membranas específicas diseñadas para la regeneración dentoalveolar se intentaron para poseer un cierto grado de dureza para la función de crear espacio. Sin embargo las características del material de regresar a su forma original hicieron necesario el mantener cierto grado de flexibilidad en la membrana con el fin de permitir una adaptación estrecha con las superficies óseas circunvecinas, y disminuir el potencial de perforación del tejido blando. Este diseño de membrana aún cuando es efectivo en ciertos tipos de defectos, limita el uso de la técnica en defectos donde la morfología del hueso adyacente daría un soporte inadecuado para la membrana. En defectos grandes, ó situaciones donde la arquitectura ósea adyacente no puede dar un soporte adecuado a la membrana, se han utilizado materiales adjuntos para evitar que se colapse la membrana (4,5).

Debido a la necesidad crítica de crear y mantener espacio durante la cicatrización regenerativa, los investigadores han explorado el potencial de las membranas de PTFE-e reforzadas (más resistentes al colapso) realizadas o remodeladas en modelos de defectos grandes o en situaciones donde la anatomía adyacente no permite el soporte de la membrana. Con este fin se han reforzado las membranas PTFE-e incorporandoles un componente laminar de titanio comercialmente puro.

Usando membranas de PTFE-e reforzadas con titanio se ha demostrado más de 4mm de ganancia vértical en la altura del hueso alrededor de los implantes dentales humanos.

Las membranas no absorbibles de PTFE expandido han demostrado ser efectivas en la aplicación clínica del procedimiento de regeneración tisular guiada (RGT) en humanos pero requieren de un segundo procedimiento quirúrgico para la remoción de la membrana. El uso de membranas absorbibles podría eliminar esto y por lo tanto, puede facilitar el uso clínico del procedimiento de regeneración tisular guiada (RGT). (15)

MEMBRANAS ABSORBIBLES

Las membranas no absorbibles requieren de un segundo procedimiento quirúrgico para su remoción después de un período de cicatrización adecuado, debido a que el dispositivo ha cumplido con su función y no se necesita más y debido a que el paciente permanecerá en cierto riesgo por una posible contaminación bacteriana del material si este material permanece en el lugar. Como resultado, se ha enfocado mucha atención al desarrollo de las membranas absorbibles.

Aunque existen numerosos materiales absorbibles, la mayoría de los trabajos se han centrado en la cólagena y los polímeros sintéticos poli-lactide y poli-glicóide, y copolímero.

Los productos terminales de absorción y sus metabolitos a menudo son citados como los principales factores que influyen en la seguridad y efectividad de las membranas absorbibles. La integridad y los efectos de la membrana y los bioproductos intermedios del proceso de absorción deben

considerarse ya que juegan un papel importante en el funcionamiento de la membrana y que los procesos de absorción no deben afectar negativamente los resultados regenerativos.

Koneitthal (4), enlista cuatro estados de absorción del polímero in vivo:

1) La hidratación o la infiltración con agua dentro de la estructura polimérica, ocasiona la lubricación de las cadenas del polímero y esto puede dar como resultado pérdida de la rigidez de la membrana y aumentar el índice de deformación plástica o sobrecogimiento. Esto a su vez afecta la capacidad del material para la creación de espacio.

2) La pérdida de la resistencia, debido a la descomposición inicial del esqueleto principal del polímero, también ocasiona una capacidad disminuida de la creación de espacio.

3) La pérdida de la integridad de la membrana se presenta cuando la pérdida de la resistencia progresa a un punto donde la estructura del material no es más cohesiva y ocasiona el potencial para la ruptura del material en fragmentos. Conforme la estructura física de la membrana cambia, también el perfil de biocompatibilidad del material, y la presencia de partículas o fragmentos pueden producir una respuesta a un cuerpo extraño más pronunciada. Esta respuesta inflamatoria puede comprometer o evitar la formación ósea o aún ocasionar una resorción ósea. Cuando la absorción (degradación) ha progresado al punto de que se pierda la integridad de la masa el material todavía está físicamente presente, pero algunas funciones tales como la creación del espacio y la oclusividad celular pueden estar comprometidas o desaparecer conjuntamente.

4) La pérdida de la masa en el estado final involucra la ruptura del material dentro de sus unidades de componentes, en aminoácidos (colágena) ó monómeros lactide y glicolide. Este estado también involucra reacciones inflamatorias, y puede continuar por un período prolongado de tiempo después de que se ha perdido la integridad mecánica y estructural. El riesgo de complicaciones bacterianas inducidas puede continuar tanto tiempo como el material este físicamente presente.

Por lo tanto, el diseño de la membrana absorbible, debe dirigirse al mantenimiento de las características funcionales por un período de cicatrización adecuado mientras que se disminuye el tiempo de la resistencia total del material con el fin de reducir el riesgo de complicaciones. El registro del tiempo de los estados de absorción son los de mayor importancia en el diseño del material.

La membrana consiste en una película oclusiva unida a una matriz de fibras orientadas al azar en cada superficie. Esta película esta compuesta de copolímero poli-lactide/poli-glicoide (PLA/PGA). La película funciona para unir las fibras y separar los tejidos blandos del defecto. Las fibras están compuestas de poli-glicoide (PGA). La disposición al azar de las fibras y las aperturas de la matriz fibrosa se intentan para aumentar el crecimiento interno de tejido conectivo para la estabilización de la herida y para inhibir la migración apical del epitelio.

La matriz de fibra es el componente estructural primario de la membrana. Por lo tanto, las características de las fibras deben dar una resistencia adecuada para la cicatrización. La evidencia de modelos experimentales de cicatrización de la herida, sugieren que el período de cicatrización para los defectos periodontales esta entre las 2 y 4 semanas.

La resistencia tensil es un indicador de la resistencia a la carga o la capacidad para la creación de espacio en la construcción de la matriz de la fibra de la membrana.

El diseño de la membrana por lo tanto intenta balancear la necesidad de una resistencia mecánica y la integridad durante las fases tempranas de la cicatrización de la herida mientras se disminuye la resistencia total en el tiempo del biomaterial.

La membrana debe mantener ciertas características con el fin de que se presente una regeneración funcional aunque las características de las membranas no se han definido completamente, parece ser más importante mantener la creación del espacio y la separación del tejido al menos hasta que el llenado óseo inicial del espacio del defecto este considerablemente completo. El tiempo será considerado en parte por el tamaño y morfología de la lesión.

La membrana también tendrá que cumplir requerimientos de biocompatibilidad (inicial y durante la absorción) la integración del tejido celular, y manejo clínico. Además dada la naturaleza del proceso de absorción, es probable que una membrana absorbible capaz de mantener su función de la creación de espacio por varios meses permanezca presente en un estado funcional parcial ó completamente por más tiempo después de que la cicatrización ha progresado a un punto donde el material no se necesite más. Si el material permanece in situ por periodos mayores de 1 año, con el material en un estado no funcional, se pueden cuestionar las ventajas de la degradación(4)

Los requerimientos funcionales de la regeneración ósea alveolar demandaran mucha tecnología de biomaterial degradable, particularmente cuando la regeneración se este llevando a cabo en conjunto con la reconstrucción de implantes dentales. Las aplicaciones óseas tales como las apicectomías y las lesiones quísticas. Donde no habrá una comunicación del sitio regenerativo con el medio bucal y donde una segunda intervención quirúrgica no es la rutina, una membrana absorbible apropiada puede ser el material de elección para razones funcionales sólidas.

También se ha establecido la capacidad de las membranas de colágena para evitar la migración apical del epitelio durante los estados iniciales de la cicatrización de la herida periodontal en perros (Piari y col 1988). Los resultados de estos estudios indican que: 1) Las membranas de colágena tienen la capacidad de proveer regeneración del periodonto y 2) estas membranas se incorporan a los tejidos en cicatrización o bien, son absorbibles por estos durante los procesos de cicatrización. Por lo cual se concluyen que las membranas de colágena pueden ser de valor en la terapia periodontal reconstructiva (2).

Warrer y col (15) , evaluarón el uso de membranas bioabsorbibles de ácido poliláctide ó poliuretano para la regeneración después del tratamiento de los defectos periodontales con el procedimiento quirúrgico de regeneración tisular guiada (RGT). En cuatro monos adultos, se inducieron lesiones de periodontitis con el uso de bandas ortodónticas. Después de la debridación se colocaron membranas de ácido poliláctide ó poliuretano circunferencialmente alrededor de los dientes y se dieron tiempos de observación de 1, 4 y 8 meses. Los análisis histológicos mostraron que la

cantidad de nueva inserción de tejido conectivo en los dientes de prueba y control no varió y estuvo restringida a la parte más apical de las lesiones, y concluyen que es necesario que estas membranas que posea todas las propiedades necesarias para la adecuada función.

Caffesse y col (2), hicieron un estudio donde se examinarón las respuestas histológicas e histométricas de dos membranas bioabsorbibles hechas de un copolímero sintético de glicolide y lactide. Se probarón en cuanto a su biocompatibilidad, características de resorción y capacidad para proveer regeneración periodontal. Se usó como control el politetrafluoretileno expandido (PTFE-e). El estudio se hizo en nueve perros. En un cuadrante un sitio recibió membranas tipo I y tipo II, el cuadrante colateral recibió membrana de PTFE-e. El objetivo de este estudio fue el evaluar el uso de dos membranas absorbibles recién creadas hechas de polímeros glicolide y lactide. La absorción de estas membranas va acompañada por hidrólisis y se elimina a través del ciclo de Krebs como dióxido de carbono y agua. En las observaciones histológicas e histométricas de este estudio, las tres membranas fueron efectivas tanto para evitar la migración apical del epitelio, como también para conducir el crecimiento interno de las células del ligamento periodontal, dentro de la cicatrización, resultando la nueva inserción de tejido conectivo, la cual incluyó la formación de nuevo hueso alveolar, nuevo cemento y nuevo ligamento periodontal. La evaluación de el estudio demostró que, a pesar de la temprana resorción de la membrana asociada con una mínima reacción inflamatoria, la neoformación de la inserción del tejido conectivo estuvo considerablemente favorecida con la colocación de membranas absorbibles las cuales evitarón que el epitelio gingival y el tejido conectivo interfirieran

en la cicatrización. La resorción de la membrana comenzó a las 4 semanas y fueron detectados pequeños fragmentos a los 6 meses.

De aquí, que estos hallazgos indican que, desde un punto de vista clínico e histológico, se pueden lograr resultados similares en los procedimientos de regeneración tisular guiada tanto cuando se aplican membranas absorbibles como con las de PTFE-e no absorbibles.

Por lo tanto, en los años recientes el uso de la tecnología de las membranas como fue desarrollado por Karring y Nyman (15) , ha probado ser exitoso para la regeneración de un nuevo aparato de inserción en dientes con problemas periodontales severamente comprometidos.

CAPITULO II.

USO DE ALOINJERTOS.

En el pasado los injertos óseos periodontales han sido controversiales e impredecibles. Los proponentes del injerto óseo argumentan que la mayoría de los estudios de cicatrización muestran un resultado mejor usando materiales de injerto que la sola debridación por colgajo abierto en el manejo de defectos óseos severos (1).

Los estudios desde 1923 dan evidencia de que los injertos óseos pueden usarse exitosamente para restaurar la pérdida de hueso como una consecuencia de la enfermedad periodontal. (11)

Los objetivos de los injertos óseos son:

- *Reducción de la profundidad al sondeo.
- *Ganancia de inserción clínica.
- *Llenado óseo del defecto.
- *Regeneración de nuevo hueso, cemento y ligamento periodontal.

Los tipos de injertos óseos que se utilizan actualmente son los injertos autógenos, aloinjertos y aloplásticos (1).

Los injertos óseos autógenos se toman de una parte del cuerpo del paciente y se transfieren a otra parte. Varios tipos de injertos óseos periodontales incluyen fragmentos de hueso cortical, coágulo óseo, mezcla ósea, hueso del alveolo de reciente extracción y hueso esponjoso medular de origen extrabucal.

El coágulo óseo se obtiene del hueso intrabucal en el sitio quirúrgico y se mezcla con las partículas del hueso con la sangre del paciente. El uso de este material está basado en el razonamiento de que el pequeño tamaño de la partícula predeciblemente se reabsorbe y es reemplazado por el hueso del huésped. También se piensa que los fragmentos mineralizados inducen formación ósea. Entre las desventajas del coágulo óseo tenemos, los problemas de una cantidad desconocida de fragmentos óseos recolectados y las limitaciones con respecto a la cantidad de hueso que puede obtenerse. Por lo cual se diseñó la técnica de mezcla ósea para resolver estos problemas.

La mezcla ósea o hueso intraoral esponjoso se obtiene con un trepanador, cincel ó fresa. Se coloca en una cápsula de amalgama y se tritura dentro de un tamaño de partículas en un rango de 100 a 200µm.

Además de la obtención de hueso del sitio quirúrgico, el hueso de otras fuentes en la cavidad bucal se ha usado exitosamente para injertos óseos periodontales. Los sitios donadores para este hueso incluyen heridas óseas y, sitios de extracción en cicatrización, rebordes edentulos, torus y tuberosidad del maxilar.

Los injertos autógenos de hueso esponjoso y medular iliaco ofrecen el mayor potencial para la inducción del nuevo hueso en el periodonto. Sin embargo, han sido reportados múltiples casos de anquilosis y resorción radicular.

ALOINJERTOS.

Los aloinjertos son injertos transferibles entre miembros genéticamente diferentes de la misma especie. Tres tipos de aloinjertos óseos se están usando en periodoncia. El hueso desmineralizado seco-congelado que se usa más a menudo. El hueso no desmineralizado seco no congelado y el hueso esponjoso congelado de cresta iliaca se usa menos frecuentemente (1).

El conocimiento de que el polvo de la matriz del hueso desmineralizado seco-congelado es capaz de inducir a las células mesenquimatosas a diferenciarse en osteoblastos in vivo, resultó en intentos para usar este tipo de injertos, obtenido de cadáveres, en el defecto periodontal. Los resultados indican que con estos injertos se tienen la capacidad de promover la regeneración del periodonto (1,11).

Urist y col (1), demostraron que la desmineralización y el procesamiento para desecar y congelar el material del injerto óseo cortical aumenta su potencial osteogénico. La desmineralización con ácido hidroc্লórico expone las proteínas óseas inductoras localizadas en la matriz ósea, ya que estas proteínas tienen la capacidad de estimular las células del tallo del huésped a diferenciarse en osteoblasto, los injertos descalcificados seco-congelados óseos (DFBA) son considerados más inductivos que los del hueso no desmineralizado. El hueso no desmineralizado funciona a través de osteoconducción dando un escalafón sobre el cual se forma el hueso nuevo (1)

Los estudios iniciales de Urits, Reddi y Huggins ayudaron a clarificar los eventos que ocurren durante la inducción de la mineralización por DFBA in vitro y in vivo. Tales estudios establecieron que las proteínas/factores presentes en DFBA estimulaban:

- La migración y adherencia de las células en el sitio de la cicatrización
- Proliferación de las células.
- Actividad biosintética por las células;
- Diferenciación celular condroblástica y osteoblástica

Las tecnologías avanzadas permitieron a los investigadores identificar mayores familias de proteínas que tuvieran una actividad osteogénica. Además de las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) muchas otras proteínas asociadas con los tejidos mineralizados se han implicado que juegan un papel importante en la regulación de los tejidos (11).

La cicatrización después del uso de aloinjerto de hueso desmineralizado se siente que sigue una cascada de eventos: La adherencia de los fibroblastos a la matriz extracelular ocurre en el día 1. La proliferación celular y la diferenciación a condroblastos se ve por el día 5. Por el día 7 existen condrocitos con síntesis y secreción de matriz. La invasión vascular, la formación ósea y la mineralización se ven a los días 10 y 12. Por el día 12 se observa la médula.

El uso de DFBA en los defectos periodontales humanos se reportó primeramente por Librin y col. Tres sitios respondieron con 4-10mm de nuevo hueso. En otro estudio, un promedio de 2.4mm de llenado óseo se midió en 27 defectos intraóseos usando DFBA córtica (1).

Los estudios realizados por Shiegeyama (1995) se enfocan en el establecimiento de una actividad biológica de los extractos de proteínas preparados del material de injerto óseo que es obtenido comercialmente, para determinar si estos extractos de proteínas preparados de hueso humano fresco recién obtenidos, ya que los materiales comerciales son procesados en forma diferente que los materiales usados en el laboratorio. Los materiales comercialmente preparados se están usando actualmente para la regeneración del hueso.

En estos estudios se demuestra que el polvo óseo desmineralizado comercialmente preparados (DFBA) retiene proteínas con capacidad biológica como se evaluó *in vitro*. Cuando se compararon con proteínas preparadas de hueso fresco, estas muestran capacidad similar para estimular la adherencia celular, además retienen las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) que tienen un potencial condrogénico/osteogénico. Los resultados indican que el hueso frescamente obtenido contienen BMPs y pueden extraerse de la matriz con ácido clorhídrico (HCL) con guanidina seguida con guanidina EDTA (HCL/EDTA).

El material comercialmente preparado retiene las proteínas que tienen la capacidad de influir la diferenciación celular y, posiblemente en la regeneración de los tejidos *in vivo*. Sin embargo alguna capacidad regenerativa puede perderse como un resultado del procesamiento del tejido (11).

Los aloimplantes son implantes de materiales inertes. Ellos se describen como materiales óseos sintéticos. La hidroxiapatita es actualmente el aloplástico comúnmente más usado.

Se han descrito nuevos métodos para aumentar el éxito en el injerto óseo:

EL DEBRIDAMIENTO RADICULAR es un paso extremadamente importante en los procedimientos de injerto óseo. Una combinación de instrumentos ultrasónicos y manuales comúnmente se usan para asegurar que todos los depósitos duros y blandos, más el cemento alterado se remueva completamente de la superficie radicular.

MODIFICACION DE LA SUPERFICIE para aumentar la regeneración periodontal, estas alteraciones incluyen la desmineralización con ácido cítrico y tetraciclina y el uso de proteínas de adherencia y factores de crecimiento, ya que existe evidencia de que algunos de estos agentes puede aumentar enormemente la predecibilidad de los injertos óseos.

La regeneración tisular guiada usando membranas y colgajos reposicionados coronalmente también se mantiene prometedor para aumentar el éxito del injerto óseo(1).

BANCOS DE HUESO

Los bancos de hueso han aumentado enormemente las opciones para el terapeuta periodontal en el manejo de defectos óseos severos. Los procedimientos de injertos óseos no están ya limitados por el hueso autógeno disponible. Aproximadamente 40,000 injertos óseos periodontales obtenidos de bancos de hueso se realizan anualmente. La posibilidad de transmitir enfermedad con aloinjertos óseos es muy improbable si el material se procura y procesa de acuerdo a los protocolos del banco de tejido. Si se utilizan, la observación médica y social, la prueba de anticuerpos, las

pruebas directas a antígenos, las pruebas serológicas, el cultivo bacteriano, autopsia y estudios de seguimiento de los injertos del mismo donador, las oportunidades de transferir una enfermedad son aproximadamente de 1 a 2 millones, el mayor procesamiento disminuye el riesgo de 1 a 8 millones.

Algunos bancos de tejido usan radiación y óxido de etileno para esterilizar los injertos óseos y por lo tanto disminuyen la probabilidad de transmitir una enfermedad. Sin embargo estos pasos son controversiales ya que se reportó que la irradiación del aloinjerto de hueso destruye la inducción ósea, pero no existe un total acuerdo en este hallazgo.

Los pasos para el procesamiento de los aloinjertos óseos para el uso dental por lo general incluyen lo siguiente:

- El hueso córtical es obtenido de una manera estéril de un donador con 12 horas de muerto. Se prefiere sobre hueso esponjoso ya que es menos antigénico y contiene más proteínas inductivas de hueso.

- El hueso se corta en partículas de 0.5-5mm y se sumerge en 100% de etanol por una hora. Dentro del primer minuto de este tratamiento se inactivan los virus. El etanol penetra completamente en el hueso córtical.

- El hueso se congela disminuyendo aun más el riesgo de transmisión de enfermedad.

- El hueso se tritura en partículas de tamaño de 250 a 800um. Este rango en el tamaño de partícula demuestra que promueve la osteogénesis, mientras que las partículas más pequeñas que 150 um inducen una respuesta del macrófago.

-El hueso es de nuevo sumergido en etanol.

-El hueso puede o no ser desmineralizado.

-El aloinjerto se congela y deseca para permitir el almacenamiento a largo plazo y reducir la antegenecidad.

Por lo tanto los aloinjertos óseos parecen ser extremadamente seguros,

Los injertos óseos periodontales tienen el potencial de regenerar completamente el periodonto destruido por la enfermedad periodontal. Sin embargo, al presente la regeneración completa es impredecible.

Cuando los resultados de varios estudios humanos se promedian juntos, la cantidad de llenado óseo del defecto original es cerca del 60%, la ganancia promedio de inserción es de 2.68mm. Por lo cual el éxito de los injertos óseos puede aumentar con métodos mejorados con la aplicación de los principios de regeneración tisular guiada y factores de crecimiento para aumentar la cicatrización (1).

Los intentos para lograr la regeneración de los tejidos destruidos por la enfermedad periodontal han evolucionado desde el debridamiento radicular y el curetaje del tejido blando a varias formas de injerto de reemplazamiento, un conjunto de técnicas de exclusión epitelial, de acondicionamiento de las superficies radiculares y más recientemente la repoblación celular selectiva del defecto vía la regeneración tisular guiada .

Los análisis histológicos del material humano basado en el presente criterio para buscar la nueva inserción del tejido conectivo a una superficie radicular previamente enferma, incluye el acondicionamiento con ácido cítrico, injertos óseos, aloinjertos óseos descalcificados seco congelados

(DFBA) y regeneración tisular guiada. Sin embargo cuando se establecen para la regeneración del completo aparato de inserción, solo los injertos óseos, y un procedimiento combinado de aloinjertos óseos y regeneración tisular guiada actualmente estas últimas llenan el nuevo criterio histológico.

Las técnicas actualmente utilizadas gozan de un sitio clínico diseminado que incluyen injertos óseos, acondicionamiento radicular con ácido cítrico ó posiblemente tetraciclina (TTC). Colgajo reposicionado coronalmente (CRC) y regeneración tisular guiada (RTG).

El injerto óseo y regeneración tisular guiada frecuentemente son usados como procedimientos independientes. Ambos gozan de ciertas ventajas, como el llenar completamente los objetivos del tratamiento para defectos específicos. Sin embargo en la práctica clínica existen un conjunto de problemas que caen en la zona gris de predictabilidad para ambas técnicas, tal como los defectos de dehiscencias, pérdida horizontal de inserción, varios defectos de furcación, defectos intraóseos, y áreas con consideraciones estéticas.

El injerto óseo tiene el problema de la proliferación epitelial atenuando la extensión de la cementogénesis en el defecto.

En vista de la única exclusión epitelial proporcionada por las membranas de politetrafluoroetileno expandido y el potencial aumentado para la formación ósea con injertos óseos osteoconductivos, parecería lógico el combinar las técnicas para lograr más resultados óptimos.

Los injertos óseos con los materiales altamente osteogénicos tales como DFBA han demostrado osteogénesis y cementogénesis.

La decisión del uso de injertos óseos, regeneración tisular guiada ó una técnica combinada depende de la naturaleza del defecto, la relativa predicibilidad de cada procedimiento en la experiencia clínica, la naturaleza del cuidado posoperatorio, el potencial de las complicaciones posoperativas y el tiempo, esfuerzo y costos involucrados en varios modos de terapia. En general usamos procedimientos combinados de DFBA solo en defectos de crateres óseos selectivo anterior y 3 paredes estrecho ó fosas intraóseas y el uso aislado de la regeneración tisular guiada solo en defectos intraóseos angostos, furcaciones clase II con un componente intraradicular vértical poco profundo.

La regeneración de los tejidos perdidos de soporte permanece como un objetivo primario en la terapia periodontal. Las técnicas regenerativas también son el único procedimiento que muestra mejoría y estabilización en los defectos de furcación, incluyendo terapia no quirúrgica, terapia de inserción del tejido y terapia resectiva. Se pueden anticipar que este procedimiento de tratamiento aumentara el éxito conforme se tenga información para un mayor aumento en la dinámica cicatrización. (10)

CAPITULO III.

PAPEL POTENCIAL DE LAS PROTEINAS MORFOGENETICAS.

El hueso es un tejido dinámico con una capacidad substancial en la regeneración, formación y resorción. Esta involucrado en la regulación del calcio sérico, y es capaz de remodelarse con el fin de responder a los cambios de tensión física colocados en él, tratando de reparar microfracturas y fracturas esenciales dentro de sus estructura.(16)

Debido a las diferentes capacidades de cicatrización que tienen los tejidos periodontales, la regeneración periodontal ha emergido como uno de los objetivos de la terapia periodontal y se ha convertido en el área principal de las recientes investigaciones.

Se ha propuesto el uso de factores de crecimiento con efectos estimuladores en la migración y proliferación celular y en la síntesis de los componentes de la matriz por células para promover la regeneración periodontal. (3)

Se sabe que la matriz ósea contiene un gran número de factores de crecimiento (16). Los factores de crecimiento por lo general son moléculas polipeptídicas presentes en forma natural cuya función como potentes mediadores biológicos es la de regular las diversas actividades de la cicatrización de la herida, tal como la proliferación, quimiotaxis, diferenciación de varios tipos celulares y síntesis de los componentes de la matriz. Por lo cual se ha propuesto su aplicación para promover la regeneración periodontal. (3)

Estos factores incluyen:

- 1) Factores de crecimiento ácidos y básicos de fibroblastos (FGGb y FGFa).
- 2) Factores de crecimiento como insulina I y II, (IGF-I, IGF-II).
- 3) Factores de crecimiento de transformación beta (TGF- β s).
- 4) Factores de crecimientos derivados de plaquetas (PDGFs).
- 5) Proteínas morfogenéticas óseas (BMPs).

Los factores de crecimiento más encontrados dentro de la matriz ósea, se ha visto que tienen efectos en uno ó más tipos de células óseas.

Los factores de crecimiento insulina tipo I y II (IGF-I e IGF-II), ambas son hechas por células óseas así como por otros tipos de células in vitro, estas aumentan la colágena de tipo I y la síntesis de la matriz por el osteoblasto y también disminuye la degradación de la colágena. Estos también son mitogénicos para los precursores de osteoblastos.

Los factores de crecimiento ácidos y básicos de fibroblastos (FGFs), por lo general son mitogénicos ya que se ha demostrado que estimulan la replicación de los osteoblastos así como también su población progenitora.

De las varias formas de derivados de plaquetas (PDGF), que existen, únicamente el derivado de plaquetas de cadena A (PDGF-AA), es producido por las células óseas. A diferencia de otros factores de crecimiento, no únicamente aumenta la proliferación de las células osteoprogénitoras sino también la actividad de resorción del hueso en cultivos de órganos in vitro,

El factor de crecimiento de transformación beta (TGF- β), es abundante en la matriz ósea y tiene efectos complejos en una variedad de tipos celulares óseos. In vitro, tiene efectos bifásicos en las células óseas y puede aumentar o disminuir la proliferación. Primordialmente aumenta la síntesis de matriz por los osteoblastos. El factor de crecimiento de transformación beta (TGF- β), reside dentro de la matriz ósea en una forma latente. Debido a que puede activarse localmente y tiene efectos tanto en las células que forman y reabsorben hueso, es una molécula candidato para ser involucrada en el mecanismo de acoplamiento del remodelado óseo.

Aún cuando los factores de crecimiento, han demostrado tener efectos en las células in vitro, un procedimiento alterno ha llevado al descubrimiento de una familia de factores de proteínas. Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs). La capacidad del hueso para inducir nuevo cartilago y formación de hueso cuando se implanta ectópicamente dentro de un animal se ha conocido por algún tiempo y esta capacidad se ha demostrado subsecuentemente y reside en un componente de proteína extractable de la matriz ósea. (16)

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), son al presente una familia de 8 proteínas relacionadas las cuales parecen ser parte de la super familia del factor- β de crecimiento de transformación (13). Cada una de estas proteínas esta presente dentro del extracto óseo. Las secuencias de aminoácidos de estas proteínas como se deduce por las clonas de DNA, indican que siete de las ocho proteínas, llamadas proteínas morfogenéticas óseas de la dos a la ocho (BMP-2 a BMP-8), se relacionan una con la otra.

Estas proteínas morfogenéticas óseas, tienen características estructurales similares: una secuencia líder secretoria hidrofóbica, una zona madura que contiene el componente activo de la molécula: dentro de esta zona residen siete residuos de cisteína posicionados similarmente a las de los otros miembros de la super familia de TGF- β de factores de crecimiento y diferenciación.

Las relaciones entre las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), han llevado a organizarlas en tres grupos basados en sus homologías de secuencias de aminoácidos. Las BMP-2 y BMP-4 son proteínas estrechamente relacionadas, siendo casi idénticas en sus siete cisteínas, y mostrando más variabilidad en las regiones amino-terminales de las proteínas maduras. Similarmente las proteínas BMP-5 a la BMP-8 comparten un gran ideal de homología de secuencia y forma otro subgrupo de proteínas morfogenéticas óseas (BMPs). Estos dos subgrupos (BMP-2/BMP-5 a BMP-8) están más estrechamente relacionadas con las otras que con la proteína BMP-3 (osteogenina), la cual por sí misma forma el tercer subgrupo de BMP:

Las proteínas morfogenéticas óseas residen en la superfamilia de el factor de crecimiento de transformación beta (TGF- β), comprenden una superfamilia basadas su secuencias de aminoácidos. De hecho están relativamente distanciadas en relación con los propios TGF- β s y tienen actividades biológicas bien distintas.

Las BMP, son proteínas dimericas glicosiladas. Ya que las proteínas individuales de BMP se sintetizan por células. Estas se dimerizan y se vuelven glicosiladas. Debido a la naturaleza dimerica de las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), es posible que existan tanto la forma homodimérica y heterodimérica. (16)

La organización de las proteínas BMPs ha permitido el análisis de sus actividades in vivo.

La proteína BMP-2 va a ser usada como representativo de las actividades de la familia de BMP. La BMP-2 recombinante humana (rhBMP-2), se ha producido usando un sistema de expresión celular de hámster chinos (CHO). Esto facilita la purificación de la homogenicidad de esta proteína y sus pruebas en diversas situaciones in vivo.

Un sistema comúnmente usado y el único utilizado durante la purificación del hueso bovino es la implantación de proteínas morfogenéticas (BMP) combinada con una matriz portadora en un sitio subcutáneo en ratas. A varios momentos se removieron los implantes y se analizaron histológicamente para ver la presencia de cartilago y hueso recién formado.

En este sistema la proteína BMP-2 con recombinante humano (rhBMP-2), ha demostrado la capacidad de inducir una secuencia completa de osificación endocondral y resulta en la inducción local de tejido de cartilago el cual se renueva y reemplaza por hueso y médula ósea. La implantación en cantidades aumentadas de rhBMP-2 resulta en una formación concurrente de cartilago y hueso. Estos resultados sugieren que esta puede influenciar el camino directo de la formación ósea (hueso

intramembranoso) así como la secuencia endocondral. Usando esto como un sistema de prueba, se ha encontrado que la mayoría de las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), incluyendo BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, inducen hueso en una manera similar.

La proteína BMP-2 con recombinante humano (rhBMP-2), también ha demostrado que es efectivo cuando se implanta en grandes defectos óseos en diferentes especies. (16)

Brevemente el rhBMP-2 puede inducir la formación ósea en fémur de roedores y ovejunos, defectos segmentales de mandíbula en perros, además de defectos craneales en roedores y canes. El hueso regenerado se integra con el hueso circunvecino existente. Las evidencias radiográficas, histológicas y biomecánicas sugieren similitud con el hueso normal. (13,14,16)

Ya que la regeneración del hueso alveolar y del cemento parecen ser ilusorios después de la terapia peridontal reconstructiva, la implantación quirúrgica de rhBMP-2 parece ser una alternativa atractiva. (13)

Se han examinado los efectos de las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), en varios tipos celulares *in vitro* con el fin de entender su mecanismo de acción. La mayoría de estos estudios se han enfocado a las células de las líneas osteoblásticas y condroblásticas. Las BMPs se ha demostrado que afectan la diferenciación de las células dentro de la línea de los condrocitos.

Además de la diferenciación de las células en la línea de condrocitos, las proteínas morfogenéticas óseas han demostrado que directamente diferencian las células del fenotipo del osteoblasto. Ambas células primarias y las líneas celulares derivadas de varias fuentes anatómicas de los precursores óseos se han demostrado que responden a las BMPs.

Por lo cual la acción de las BMPs son diferenciar las células formadoras de cartilago y hueso. Las actividades vistas *in vitro* reflejan muchos aspectos que se observan con la implantación del BMPs en los sistemas de pruebas ectópicas de ratas y sugieren que las BMPs pueden estar involucradas en el proceso complejo de inducción ósea endocondral. Debido a este modo de acción, las proteínas BMP-2 recombinante humano (rhBMP-2), cicatrizan defectos óseos de una manera biológicamente diferente a otros factores de crecimiento los cuales se han usado para aumentar la masa ósea.

Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs) y de transformación beta (TGF- β), afectan a las células ya diferenciadas ó a las células formadoras de hueso presentes en este mismo (hueso), causando que estas se dividan y/o aumentando la secreción de moléculas de matriz extracelular. Afectando células del hueso por si mismo, estas tienen de alguna manera capacidad limitada para la regeneración.

Por otro lado, el recombinante humano de la proteína BMP-2 (rhBMP-2) afectará las células precursoras, principalmente las células del medio medular y el tejido blando circunvecino al sitio del defecto, para así infiltrarse en el área del defecto, y diferenciarse a cartilago y células óseas.

Por lo tanto, la proximidad del hueso existente es menos que un factor de la regeneración y las rhBPM-2 teóricamente pueden regenerar una cantidad ilimitada de hueso.

La capacidad de las células embriogénicas a responder a las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) por la diferenciación de las células de cartilago y óseas sugiere que las BMPs están involucradas en el desarrollo del sistema esquelético embriológico. Esto apoyado por el hecho de que BMP, RNAm se han localizado en los sitios de formación esquelética en el esqueleto embrionario.

Las BMPs comprenden una familia de proteínas con una, actividad única: La capacidad de inducir formación de tejidos de cartilago y óseos cuando se implanta dentro de un sitio de tejido blando. Los estudios biológicos de las BMPs in vitro e in vivo indican que estas funcionan diferenciando células que forman hueso y cartilago. Este concepto sugiere que las proteínas BMP-2 con recombinante humano (rhBMP-2) pueden tener un tremendo potencial terapéutico en la reconstrucción dental y periodontal. La necesidad de reemplazamiento del hueso alveolar perdido debido a la enfermedad periodontal se ven ampliamente realizados. (16)

Sigurdsson y col (12,13,14), evalúan el potencial biológico de una membrana de (PTF-e) que provee espacio y el rhBMP-2 para estimular la regeneración periodontal. Se observó una regeneración clínica significativa de hueso y cemento con ambos procedimientos. La regeneración ósea fue más extensa en los tratados con proteínas BMP-2 con recombinante humano

(rhBPM-2), que en los defectos tratados con membranas. El hueso regenerado bajo la membrana apareció denso con muchas osteonas primarias, mientras que el hueso estimulado con rhBMP-2 tuvo una apariencia entrelazada con espacios medulares amplios. Para ambas condiciones, el trabeculado óseo estuvo limitado con células parecidas a osteoblastos y osteoide, sugiriendo una aposición continua de hueso.

Las fibras del ligamento periodontal orientadas funcionalmente no fueron frecuentes en ambas condiciones experimentales, sin embargo, cuando están presentes aparecieron más obvias en los defectos tratados con membranas que en los tratados con proteína BMP-2 con recombinante humano (rhBPM-2).

Otro hallazgo importante que puede relacionar la regeneración periodontal extensa es la reducida resorción radicular observada en ambas condiciones experimentales.

Aún cuando la provisión de espacio revelo un potencial natural significativo para el cemento, tal potencial, una vez obtenida apropiadamente y aplicada a la clínica, podría revolucionar no solamente en la práctica en periodoncia sino también en la práctica de la odontología como un todo.

Sigurdsson y col (16), sugieren que la colocación de rhBMP-2 contenida en un artefacto no solamente puede regenerar la altura del hueso alveolar pérdida, sino también el aparato de inserción periodontal. Otras posibles aplicaciones de las rhBMP-2 pueden ser la ayuda en la colocación de los implantes dentales. Esto puede involucrar el aumento del reborde en los procedimientos de la elevación del seno para la colocación de implantes, ó en la colocación dentro de los alveolos ó alrededor de implantes para

acelerar su integración ósea. Son necesarios mayores estudios para evaluar el potencial de este compuesto osteoinductivo.

Concluimos que la proteína morfogenética ósea dos con recombinantes humano (rhBMP-2), tiene un potencial importante para la estimulación de la regeneración periodontal y puede abrir completamente nuevas dimensiones en la terapia constructiva. (13)

CAPITULO IV.

FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS.

Los factores de crecimiento polipéptidos son una clase de mediadores biológicos naturales que regulan la proliferación, diferenciación, movilidad y síntesis de matriz de casi todos los tipos celulares. Estas propiedades demostrables in vitro, han llevado a la propuesta de que tales factores juegan papeles importantes en la regeneración periodontal.

Dos de estos factores los mejores caracterizados, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento como insulina (IGF-1) interactúan sinérgicamente para acelerar la cicatrización de las heridas de la piel.

La aplicación tópica de esta combinación estimula un aumento en el DNA, en la síntesis de colágena y en proteínas no colagenosas lo cual resulta una duplicidad de volumen del tejido conectivo dentro de la herida durante la primera semana de cicatrización. (6,7)

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) es un potente mitogénico para las células de origen mesenquimatoso. Los dímeros activos de proteína del factor derivado de plaquetas (PDGF), pueden ser producidos por la combinación de polipéptidos PDGF de cadena-A y PDGF de cadena-B, en cualquiera de las tres isoformas identificadas, AA, BB, ó AB. Estas isoformas tienen afinidades de unión únicas para las subunidades receptoras

de factor crecimiento derivado de plaquetas (PDGF α y β) encontradas en la membrana celular.

Es necesario la presencia tanto de la proteina dimera PDGF como las subunidades de receptor apropiadas para la respuesta celular del factor de crecimiento en sus isofomas AB y BB (PDGF-AB y PDGF-BB), se liberan en sitios de la herida por las plaquetas y los macrófagos, se ha demostrado que estimulan la mitogénesis y proliferación de las células derivadas del mesénquima. Además, se ha demostrado que el daño induce una expresión endógena del gen, de PDGF-cadena A en las células del músculo liso. Y el gen de PDGF-cadena-B en los fibroblastos y las células epiteliales en el sitio de la herida.

La adición exógena de PDGF en combinación con el factor de crecimiento como insulina (IGF-1), ha mejorado la cicatrización en las heridas dérmicas y ha aumentado la regeneración del aparato de inserción en las heridas periodontales.

La IL-1 (interlucina 1) es un segundo factor de crecimiento que regula la respuesta biológica al daño, demostrando su intervención en la inflamación, proliferación y angiogénesis. La interlucina (IL-1), es sintetizada por una amplia variedad de células incluyendo los fibroblasto gingivales. En estudios *in vitro* han demostrado la IL-1 para mejorar la proliferación de condrocitos, fibroblastos y células del músculo liso. En los tejidos, en el sitio donde hay enfermedad periodontal activa se ha demostrado la presencia de niveles aumentados de IL- β .

El factor de crecimiento de transformación beta (TGF- β), es el tercer factor de crecimiento que ha demostrado una influencia en el proceso de la cicatrización de la herida. El TGF- β es liberado en los sitios de la herida por las plaquetas y los macrófagos. Además el tejido óseo proporciona uno de los sitios más grandes de almacenamiento para el TGF- β , es un modulador multifuncional de la proliferación celular. Se ha demostrado que estimula ó inhibe la proliferación en diferentes tipos celulares, y dentro del mismo tipo de célula dependiendo de las condiciones in vitro.

La liberación de múltiples factores de crecimiento en el sitio de la herida permite la interacción entre los factores de crecimiento y proporciona mecanismos regulatorios potenciales en el proceso de la cicatrización de la herida. Se ha demostrado el potencial de el factor crecimiento transformación beta TGF- β para alterar la respuesta proliferativa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), en varios tipos celulares.

Sin embargo usando las células fibroblásticas dérmicas humanas, la exposición al TGF- β , antes con la estimulación con PDGF mejoró la proliferación y se asoció con un aumento en la expresión del receptor α del PDGF.

En un estudio usando células proliferantes como osteoblasto derivados del ligamento periodontal, el factor de crecimiento de transformación beta y la interleucina 1 (TGF- β e IL-1) mostraron que mejoraban la síntesis de DNA en una marca sinérgica. Efectos sinérgicos similares se encontraron en la estimulación de la síntesis de prostaglandinas, usando principalmente células osteoblásticas de rata.

Por lo que las respuestas fisiológicas tanto para el PDGF y el IL-1 parecen ser reguladas por TGF- β en una manera de célula - específica.

El potencial de involucración del factor derivado de plaquetas (PDGF), interleucina 1 (IL-1), y el factor de crecimiento de transformación beta (TGF- β), individualmente, y combinados debe considerarse en la regulación de la respuesta proliferativa de las células del ligamento periodontal en la cicatrización de una herida periodontal.(8)

El factor de crecimiento epidérmico (EGF), produce un ligero aumento en la proliferación quimiotáctica de las células fibroblásticas del ligamento periodontal pero demuestra un efecto inhibitorio en sus síntesis de colágena. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) también estabiliza el fenotipo fibroblástico del ligamento periodontal, funcionando como regulador negativo de su diferenciación a células que forman tejidos mineralizados tal como los cementoblastos y osteoblastos. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) puede considerarse como un mediador débil para la formación del ligamento periodontal, pero puede ser valioso clínicamente para controlar la anquilosis durante la regeneración periodontal.

Por otro lado, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) ó el factor de crecimiento como insulina tipo I (IGF-I) solos demostrarán potentes efectos quimiotácticos así como mitogénéticos en las células fibroblásticas del ligamento periodontal. Además la combinación del PDGF-BB e IGF-I reveló un mayor aumento en la proliferación de las células fibroblásticas in vitro (3).

Lynch y col (7), demostraron que el PDGF y IGF-I en combinación estimulan más la regeneración del tejido periodontal en las lesiones que cruzan actualmente en periodontitis en perros que las IGF-I a la simple cirugía.

El PDGF no es detectable en plasma humano. Por lo tanto, la presencia de este en las heridas probablemente dependa de la síntesis local y la liberación por plaquetas y macrófagos y la capacidad de los componentes de la matriz local para unir y retener el PDGF en una forma activa (8).

Oates y col (8). En una investigación para caracterizar los efectos interactivos del factor de crecimiento derivado de plaquetas en sus isoformas AA y BB (PDGF-AA y PDGF-BB), la interleucina I (IL-I), el transformador beta (TGF- β) en la mitogénesis de células como fibroblastos derivados del ligamento periodontal humano, demostraron que en las células del ligamento periodontal PDGF-AA y PDGF-BB, son las principales mitogénicas para estas células in vitro. El TGF- β -I, demostró ser un mitógeno relativamente débil para las células del ligamento periodontal, pero específicamente modula la respuesta celular de ambas isoformas del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). La interleucina uno (IL-1 β) no es mitogénico para este tipo celular bajo las condiciones examinadas y de hecho, es inhibitorio de la mitogénesis de las células del ligamento periodontal a altas concentraciones.

Considerando todos estos hallazgos los factores de crecimiento particularmente el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento derivado de insulina (IGF-I), pueden facilitar y quizás mejorar la reparación periodontal estimulando la formación de tejidos mesenquimales incluyendo colágena, cemento y hueso.

Se ha demostrado que PDGF y IGF-I son potentes mitógenos y agentes quimiotácticos para los fibroblastos y los osteoblastos. Por lo tanto cuando se aplican in vivo, ellos pueden estimular la migración de estas células dentro del área, así como también promover su proliferación. Además estos factores de crecimiento parecen ser capaces de estimular los procesos metabólicos de las células llevando a una formación de colágena y hueso (7).

Lynch y col (6,7) demostraron que la combinación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento derivado de la insulina uno (IGF-I) aumentan la reparación de las heridas de tejido blando. Las observaciones iniciales después de la aplicación de PDGF y IGF-I fueron hechas en dientes con periodontitis en perros beagle. Se aplicó un gel acuoso con 3µg de PDGF e IGF-I en las superficies radiculares de los dientes después de la debridación a colgajo abierto. Las muestras se tomaron dos semanas después del tratamiento. Los dientes tratados mostraron cantidades importantes de formación de nuevo hueso y cemento. Una capa cercana de osteoblastos limitaba el nuevo hueso formado. Estos resultados sugieren que la aplicación in vitro de la combinación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento derivado de insulina uno (IGF-I) puede aumentar la regeneración de las estructuras periodontales.

Rutherford y col (1992), demostraron que la regeneración del cemento, ligamento, hueso y nueva inserción se logró introduciendo mezclas combinadas de factor de crecimiento derivado de insulina, dentro de lesiones

debridadas en monos con periodontitis experimentales. Se observó que los factores de crecimiento humanos recombinados inducen regeneración de los tres tejidos que comprenden el periodonto y la formación de una nueva inserción en primates. (9)

Cho y col (1995), hicieron un estudio cuyo objetivo fue el desarrollar una terapia regenerativa efectiva capaz de lograr una regeneración periodontal en defectos de furcación clase III. Esto lo hicieron combinando tres procedimientos terapéuticos. El primero, la lesión se protegió por una membrana de politetrafluoroetileno expandido que evito la migración de los fibroblastos gingivales así como las células osteogénicas de los colgajos mucoperoosteales. Segundo, se uso un factor de crecimiento derivado de plaquetas en su isoforma BB (PDGF-BB) el cual tiene potentes efectos quimiotácticos y mitogénicos en los fibroblastos del ligamento periodontal, para promover la migración de los fibroblastos y su proliferación de la superficie radicular. Tercero, la superficie radicular, desmineralizada con ácido cítrico. Se eligió como el sitio primario para la aplicación de factor de crecimiento en su isoforma BB (PDGF-BB). La superficie radicular desmineralizada parecía que tenia la capacidad de dar una liberación sostenida del factor de crecimiento aplicado. Esto pareció facilitar la rápida repoblación de los fibroblastos del ligamento periodontal en la superficie radicular y la formación de nuevo ligamento periodontal en los estados tempranos de reparación, lo cual contribuyó a completar la regeneración periodontal sin resorción radicular y anquilosis en los estados posteriores. Con la combinación de estos procedimientos, desarrollamos una terapia referida como terapia de regeneración tisular guiada modulada por el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y una terapia regenerativa

modulada por el factor de crecimiento derivado de plaqueta en su isorforma BB (PDGF-BB). La terapia de regeneración tisular guiada modulada con (PDGF-BB) efectivamente reproduce y promueve la regeneración de los tejidos periodontales en defectos de furcación. La liberación sostenida de PDGF-BB desde la superficie radicular puede también contribuir a la rápida repoblación de los fibroblastos y la síntesis de los componentes de la matriz extracelular en la herida, por lo tanto, llenando el espacio de la herida con nuevo tejido conectivo fibroso en la fase temprana de cicatrización. Esto pareció proteger los defectos de cicatrización de la infiltración de los productos bacterianos dentro del área y la inflamación, por lo tanto, dando una condición estable para el mayor remodelamiento llevando a una completa regeneración periodontal. Por lo que, la terapia de regeneración tisular guiada modulada por el factor de crecimiento en su isoforma BB (PDGF-BB) puede ser una terapia efectiva capaz de promover la regeneración periodontal para defectos de furcación clase III. (3)

Se demuestra que la aplicación a corto plazo de los factores de crecimiento en una combinación de PDGF-BB e IGF-L pueden significativamente aumentar la formación del aparato de inserción periodontal durante las fases tempranas de cicatrización de la herida después de la cirugía. (5).

CONCLUSIONES

La regeneración periodontal ha emergido como uno de los objetivos de la terapia periodontal, por lo cual se ha convertido en el área principal de las investigaciones.

Se han intentado numerosos procedimientos regenerativos con ayuda de diversos materiales.

Las membranas absorbibles y no absorbibles, utilizadas mediante la aplicación clínica para la regeneración tisular guiada, la cual nos da la separación de los tejidos durante la cicatrización para dar un medio biológico aceptable y así poder lograr una mejor regeneración funcional.

Las características de los biomateriales y el diseño de las membranas juegan un papel importante.

Las membranas no absorbibles requieren de un segundo procedimiento quirúrgico para su remoción, estos materiales simplifican ciertos aspectos del desarrollo, producción y el tratamiento clínico regenerativo para algunas aplicaciones. Las membranas absorbibles tienen consideraciones específicas y limitaciones con respecto a la selección del material, diseño y aplicación clínica.

El uso de estas membranas han demostrado que tienen un potencial biológico substancial para la regeneración periodontal.

Los aloinjertos tienen el potencial de regenerar el periodonto destruido por la enfermedad periodontal. Los recientes desarrollos relacionados con los injertos óseos pueden enormemente aumentar la

predecibilidad en el futuro. Entre estos desarrollos tenemos métodos mejorados para la destoxificación radicular, un mejor entendimiento de la cicatrización de la herida, la aplicación de los principios de regeneración tisular guiada y el uso de factores de crecimiento.

Las proteínas morfogenéticas óseas comprenden una familia de proteínas con una actividad única: la capacidad de inducir formación de tejidos de cartilago y óseos cuando se implantan en un sitio de tejido blando, la proteína morfogenética ósea con recombinante humano (rhBMP-2) en estudios con animales , sugiere que puede tener un potencial terapéutico en la regeneración periodontal.

Se ha propuesto también el uso de factores de crecimiento para promover la regeneración periodontal. El factor de crecimiento derivado de plaquetas sólo ó en combinación con el factor de crecimiento de insulina tipo uno, han demostrado que son potente mitógenos y agentes quimiotácticos para los fibroblastos y osteoblastos, así como también pueden facilitar y mejorar la regeneración periodontal estimulando la formación de tejidos mesenquimales incluyendo colágena, hueso y cemento.

En la actualidad más estudios sobre los factores de crecimiento estan en proceso. Sin embargo estas observaciones iniciales indican que los factores de crecimiento biológico pueden tener un potencial significativo para la regeneración periodontal.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Brunsvold MA., Mellonig JT "Bone graft and periodontal regeneration"
Periodontology 2000 Vol. 1 1993, 80-91.
- 2.- Caffesse RG., Nasjleti CE., Morrison EC., Sánchez R. "Guided tissue
regeneration: comparison of bioabsorbable and nonbioabsorbable
membranes. Histologic and histometric study in dogs" J Periodontol
1994;65:583-591
- 3.- Cho M. Lin WL., Genco RJ. "Platelet-derived growth factor-modulated
guided tissue regenerative therapy" J.Periodontol 1995;66:522-530.
- 4.- Hardwick R., Hayes BK., Elyn C. "Devices for dentoalveolar
regeneration: An up-to-date literature review" J. Periodontol 1995;66:495-
505
- 5.- Linde A., Alberius P., Dahlin C., Bjurstan K., Sunetin Y.
"Osteopromotion: A soft-tissue exclusion principle using a membrane for
bone healing and bone neogenesis" J. Periodontol 1993;64:1116-1128.
- 6.- Lynch SE., Williams RC., de Castilla GR, et al. "The effects of short-
term application of a combination of a platelet-derived and insulin-like
growth factors on periodontal wound healing" J. Periodontol 1991;62:458-
467.

- 7.- Lynch SE., Williams R., Polson AM. "A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration" J. Clin Periodontol 1989;16:545-548.
- 8.- Oates TW., Rouse CA., Cochran DL., "Mitogenic effects of growth factors on human periodontal ligament cells in vitro" J Periodontol 1993;64:142-148
- 9.- Rutherford RB., Niekrash CE., Kennedy JE., Charette MF."Platelet-derived and insulin-like growth factor stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys" J Periodontol Res 1992;27:285-290
- 10.-Schallhorn RG., Mc Clain PK: "Periodontal regeneration using combined techniques" Periodontology 2000 Vol 1. 1993 109-117.
- 11.- Shigeyama Y., D'Errico JA., Stone R., Somerman MJ., "Comercially-prepared allograft material has biological activity in vitro" J. Periodontol 1995;66:478-487.
- 12.-Sigurdsson TJ., Harwick R., Bogle GC., Winkesjö UME. "Periodontal repair in dogs: space provision by reinforced ePTFE membranes enhances bone and cementum regeneration in large supraalveolar defects" J. Periodontol 1994;65:350-356.

13.-Sigurdsson TJ, Lee MB, Kubota K., Turek TJ., Wozney JM., Wiskejö UME "Periodontal repair in dogs; Recombinant human bone morphogenetic protein-2 significantly enhances periodontal regeneration" J. Periodontol 1995;66:131-138.

14.-Sigurdsson TJ, Tatakis D.N., Lee M.B; Wiskejö UME "Periodontal regenerative potential of espace-providing expanded polytetrafluoroethylene membranes and recombinant human bone morphogenetic proteins" J. Periodontol 1995;66:511-521.

15.-Warren K., Karring T., Nyman S., Gogolewski S. "Guided tissue regeneration using biodegradable membranes of polylactic acid or polyurethane" J Clin Periodontol 1992;19:633-640

16.-Wozney JM."The potential role of bone morphogenetic proteins in periodontal reconstruction". J. Periodontol 1995;66:506-510.