



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

REGENERACIÓN ÓSEA EMPLEANDO VIDRIO
BIOACTIVO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ANGÉLICA GARCÍA CASTILLO

TUTOR: Esp. ARTURO FLORES ESPINOSA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

A mis padres.

Si tuviera que pagarles por cada cosa que han hecho por mí, no me alcanzaría ninguna fortuna en el mundo porque han sido muy buenos. Gracias a su apoyo y a sus esfuerzos estoy aquí y soy quien soy.

Ni un millón de gracias me alcanzarían para agradecerles por el esfuerzo que hacen a diario para que no me falte nada. Vi desde pequeña como se esforzaron por darme lo mejor, así que, ahora me toca a mí darles lo mejor de mí. Ustedes significan mucho para mí y haré todo lo posible para que siempre se sientan orgullosos de mí.

Los quiero con todo mi corazón.

A mi hermana.

Siempre me aconsejaste y me mostraste el mejor camino a seguir. Gracias por ser mi guía y por impulsarme cuando tenía miedo de seguir mis metas y mis sueños.

Gracias por ser mi apoyo, por siempre estar a mi lado y por ser mi hermana.

A mis amigos.

En mí solo puede haber gratitud hacia ustedes, V, D, C, S y M, porque me han apoyado durante todo este tiempo y me acompañan en este camino que elegí para mi vida. Quiero agradecerles por estar junto a mí en los momentos que más requerí de su ayuda, son unas grandes amigas y un gran amigo. Me lo han demostrado con hechos.

Aunque no lo diga, recuerdo cada gesto amable, cada favor y cada sonrisa que alegró mi vida. Gracias por hacer de mi vida la mejor, estaré eternamente agradecida con ustedes.

Los quiero mucho.

A mi tutor Esp. Arturo Flores.

Gracias por su amabilidad, por su paciencia y por las horas que ha dedicado a mi trabajo.

Por lo que aprendí y lo que gané. Por lo que perdí y lo que estoy por vivir. Gracias.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS	7
3. PERIODONTO SANO	8
3.1. Encía	9
3.2. Ligamento Periodontal	20
3.3. Cemento Radicular	27
3.4. Hueso Alveolar	32
4. TERAPIA REGENERATIVA EN PERIODONCIA	42
4.1. Clasificación de las técnicas de la terapia regenerativa	43
4.1.1. Nueva inserción sin emplear material de injerto	43
4.1.2. Nueva inserción empleando material de injerto	44
4.1.2.1. Procedimientos quirúrgicos para la regeneración por medio de injertos	45
4.1.2.2. Clasificación de los materiales para injertos	47
5. BIOMATERIALES	50
5.1. Definición	50
5.2. Bioactividad	51
5.2.1. Mecanismos de bioactividad	51
5.3. Clasificación de los biomateriales	54
5.3.1. Biocerámicas	55
5.3.1.1. Criterios de selección de las biocerámicas para aplicaciones médicas	56
5.3.1.2. Biocompatibilidad	56
5.3.2. Clasificación de las biocerámicas	57



6. INGENIERIA DE TEJIDOS	62
6.1. Andamios en la ingeniería de tejido óseo	62
6.1.1. Definición	62
6.1.2. Características de un andamio ideal	63
6.1.3. Materiales para la construcción de un andamio	64
6.2. Andamios de vidrios bioactivos	65
6.2.1. Definición	65
6.2.2. Historia	67
6.2.3. Tipos de vidrios bioactivos	69
6.2.4. Formas de fabricación	71
6.2.5. Estructura atómica del BG	77
6.2.6. Composición química de vidrios bioactivos	78
6.2.7. Propiedades de los vidrios bioactivos	83
6.2.8. Bioactividad de los vidrios bioactivos	86
6.2.8.1. Respuestas del vidrio bioactivo a las células	92
6.2.8.2. Osteoconductividad y osteoinductividad	93
6.2.9. Limitaciones	98
6.2.10. Momento determinante para su comercialización	99
7. USO DEL VIDIRO BIOACTIVO EN PERIODONCIA	101
8. CONCLUSIONES	103
9. FUENTES DE INFORMACIÓN	104

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, los enfoques regenerativos en Periodoncia han aumentado las opciones de tratamiento de los pacientes y han mejorado su pronóstico.

Los injertos de sustitución ósea son la única modalidad de terapia para la cual existe evidencia histológica, en los seres humanos, de la regeneración de nueva inserción compuesta de nuevo hueso, cemento y ligamento periodontal en el defecto óseo.

Los autoinjertos son el estándar ideal para el tratamiento de defectos óseos, pero la oferta limitada y morbilidad de la zona donante son problemas significativos, los aloinjertos óseos son alternativas pero son caros y sufren de riesgos potenciales como la transmisión de enfermedades y la respuesta inmune del huésped, por lo tanto, los biomateriales sintéticos son los sustitutos óseos ideales.

Los biomateriales deben ser biocompatibles y poseer características como un comportamiento bioinerte, bioactividad, bioestabilidad y biodegradabilidad.

Un material bioactivo representa un material que sigue un proceso de dos pasos a partir de su implantación dentro del cuerpo. En el primer paso se somete a reacciones superficiales específicas, especialmente con fluido corporal simulado y durante el segundo paso se forma una capa similar de HA, que es responsable de las interacciones dentro del tejido duro y blando.

Los vidrios bioactivos son un tipo de cerámicas bioactivas que se han utilizado clínicamente para la producción de andamios dedicados a la regeneración ósea.

El primer vidrio bioactivo se sintetizó hace 40 años por Hench et al. en la Universidad de Florida. En 1969, Hench et al., descubrieron que ciertas

composiciones de vidrio tenían una excelente biocompatibilidad así como la capacidad para unirse a hueso.

Estos materiales han sido diseñados para aplicaciones clínicas específicas como la reparación de defectos óseo periodontales, reconstrucción maxilofacial, tratamientos terapéuticos de zonas afectadas por tumores, ortopedia y otorrinolaringología.

Una característica importante de los vidrios bioactivos, que les permite ser empleados en el hueso a través de la ingeniería de tejidos, es su capacidad para mejorar la revascularización, la adhesión de osteoblastos, la actividad enzimática y la diferenciación de células madre mesenquimales.

El vidrio ha demostrado la ausencia de efectos citotóxicos, genotóxicos o respuesta inmune. Sus características superficiales y de humectabilidad favorecen la adhesión, crecimiento, diferenciación de los osteoblastos y organización del tejido a través del material, mediante el reclutamiento de células madre mesenquimales y osteoprogenitoras para que posteriormente proliferen y se diferencien hacia la línea osteogénica. Además, mediante el control de la composición química y la liberación de iones al medio se pueden generar las señales bioquímicas adecuadas para promover los procesos morfogénicos; de esa forma las células son inducidas a diferenciarse de una forma predeterminada y, así, regenerar por si mismas el tejido deseado de acuerdo con los procesos fisiológicos.

Las últimas investigaciones apuntan a que el vidrio bioactivo presenta un enorme potencial para la fabricación de un andamio ideal para la regeneración del tejido óseo.

2. OBJETIVOS

- ⊕ Definir el concepto de un biomaterial.
- ⊕ Exponer la importancia de la terapia regenerativa en periodoncia.
- ⊕ Conocer el efecto de los vidrios bioactivos cuando son empleados en la terapia regenerativa periodontal.
- ⊕ Especificar el resultado que produce el uso de vidrios bioactivos en los tejidos periodontales.

3. PERIODONTO SANO

La función principal del periodonto es unir el diente al tejido óseo y conservar la integridad de la superficie de la mucosa masticatoria de la cavidad bucal. El periodonto establece una unidad funcional, biológica y evolutiva que experimenta modificaciones con la edad, resiste las fuerzas generadas por la masticación y está sujeto a alteraciones morfológicas y funcionales, así como a modificaciones producidas por alteraciones del medio bucal. ^(1,2)

Está conformado por los siguientes tejidos (Fig. 1), que dan soporte y protección al diente:

- Encía
- Ligamento periodontal
- Cemento radicular
- Hueso alveolar ⁽¹⁾

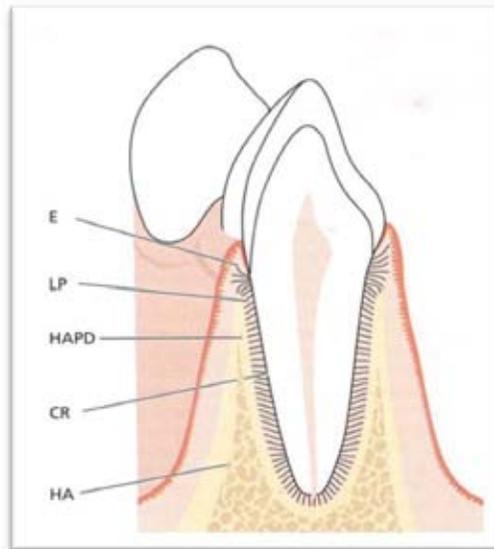


Fig. 1 Periodonto Sano. Encía (E), Ligamento Periodontal (LP), Cemento Radicular (CR) y Hueso Alveolar (HA). ⁽¹⁾

3.1. Encía

Es la parte de la mucosa bucal masticatoria que tapiza los rebordes alveolares, rodeando el cuello de las piezas dentarias (porción cervical hasta un nivel coronal a la unión amelocementaria) a las que se adhiere a través de la unión dentogingival. Se continúa con la piel de los labios y con la mucosa del paladar y de la faringe. ^(3,1,2)

Adquiere su forma y textura finales con la erupción de los dientes. (Fig.2)

La membrana mucosa se compone de:

- La mucosa masticatoria (encía y recubrimiento del paladar duro).
- La mucosa especializada (dorso de la lengua).
- Mucosa tapizante (recubre el resto de la cavidad bucal). ^(4,1,2)



Fig. 2 Encía ⁽⁴⁾

3.1.1. Topografía

En sentido coronario, la encía termina en el margen gingival libre, delimitado clínicamente por un contorno festoneado alrededor de los dientes. En sentido apical se continúa con la encía adherida al periostio, la cual sigue la mucosa alveolar (tapizante) de la que se encuentra separada por el límite mucogingival o línea mucogingival. ^(1,3)

Anatómicamente, por la firmeza de su fijación, la encía se divide en dos:

- a) Encía libre o marginal.
- b) Encía adherida o insertada: ^(1,2,3)

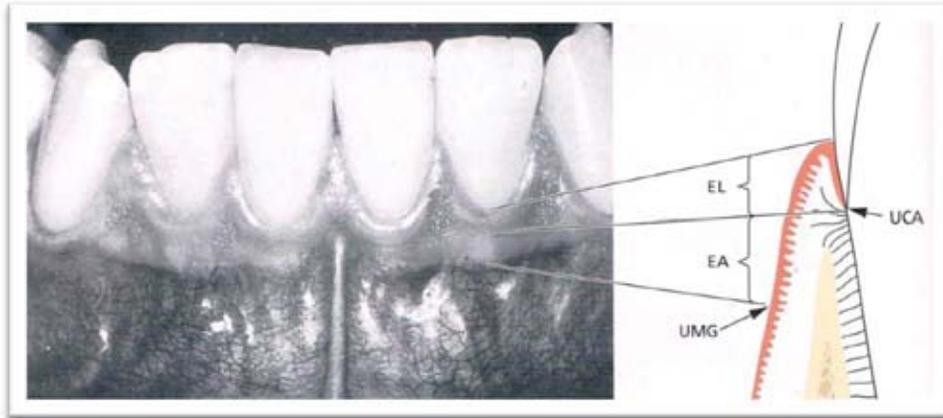


Fig. 3 Encía libre (EL), encía adherida (EA), unión mucogingival (UMG). ⁽¹⁾

- a) Encía libre o marginal.

Es la región de la mucosa que no está unida al hueso alveolar subyacente, se extiende desde el margen gingival en sentido apical hasta el surco apical libre que está ubicado a un nivel que se corresponde con el límite cementoamantino. Comprende el tejido gingival y las zonas vestibular y lingual/palatina de los dientes y la encía interdental (papilas interdentes).

El margen gingival libre está rodeado de tal manera que se forma un surco entre el diente y la encía. ^(1,3)

Surco gingival. Surco poco profundo alrededor del diente conformado, por una parte, por la superficie dental y por la otra por el revestimiento epitelial del margen libre de la encía (Fig.4). La profundidad clínicamente normal, en humanos, es de 2 a 3 mm. ⁽²⁾

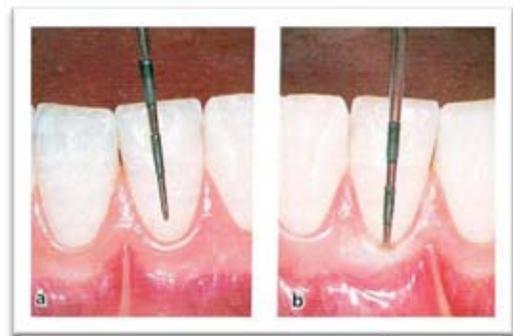


Fig. 4 Surco gingival. ⁽¹⁾

La encía libre que se extiende entre diente y diente se encuentra determinada por los puntos de contacto entre ellos, la anchura de las superficies interproximales y el curso de la unión cementoadamantina. En la zona anterior la papila dental tiene forma piramidal, mientras que en la zona posterior suelen tener forma de “col” (más aplastadas en sentido vestibulo lingual).^(1,2,3)



Debido a la presencia de las papilas interdientarias, el margen gingival libre sigue un curso festoneado a lo largo de los dientes (Fig.5).⁽¹⁾

Fig. 5 Margen gingival libre.⁽¹⁾

b) Encía adherida o insertada.

Es la región de la mucosa que se encuentra unida al periostio del hueso alveolar, se extiende desde el surco gingival libre o marginal hasta la unión mucogingival (Fig.6).⁽³⁾

En sentido coronal, está señalada por el surco gingival libre o, cuando este surco no está presente, por un plano horizontal ubicado en el nivel del límite cementoadamantino. Se extiende en dirección apical hacia la unión mucogingival, donde se comunica con la mucosa alveolar (revestimiento). Está firmemente adherida al hueso alveolar y cemento subyacentes por medio de fibras conectivas y es relativamente inmóvil.⁽¹⁾



Fig. 6 Encía adherida. (GG) Línea de la encía libre.⁽¹⁾

3.1.2. Características clínicas

Los aspectos clínicos varían de acuerdo a la estructura de cada región.

El color depende de:

- El grosor del epitelio está en relación con el grado de queratinización. Cuando la encía es ortoqueratinizada es mayor el espesor del epitelio y, en consecuencia, es más pálido.
- La irrigación del corion, depende del tejido conectivo existente en la región y de la vascularización de dicho tejido.
- La presencia de células que contienen pigmentos, la población de melanocitos y la síntesis de melanina, será responsable de la mayor o menor pigmentación existente. ^(2,3)

El aspecto depende de la textura del corion, de la presencia de papilas conectivas-coriales. Éstas pueden ser delomorfias (levantan el epitelio que la reviste) o adelomorfias (no levantan el epitelio). De ahí que su aspecto pueda ser liso o rugoso. ⁽³⁾

La consistencia es firme y elástica, excepto en el margen libre móvil. La naturaleza colagenosa de la lámina propia y su proximidad con el mucoperiostio del hueso alveolar, determinan la firmeza de la encía insertada. ⁽²⁾

Clínicamente en la encía sana se presentan las siguientes características:

- La encía libre tienen un color rosado coral, superficie lisa, brillante y consistencia blanda o móvil.
- La encía adherida tiene un color rosa pálido, consistencia firme y aspecto rugoso, por lo que se llama de cáscara de naranja.
- La encía adherida se continúa por medio de la unión mucogingival con la mucosa alveolar, que es móvil y de color rojo más oscuro. ⁽³⁾

3.1.3. Estructura histológica

La encía está compuesta por el epitelio escamoso estratificado suprayacente y el núcleo central subyacente de tejido conectivo. Aunque la naturaleza del epitelio es predominantemente celular, el tejido conectivo es menos celular y está compuesto, esencialmente, por fibras de colágeno y sustancia fundamental. ⁽²⁾

Epitelio bucal:

La encía libre comprende todas las estructuras tisulares ubicadas de forma coronal a una línea horizontal ubicada en el nivel del límite cementoadamantino.

El epitelio que recubre la encía libre se diferencia de la siguiente manera (Fig.7):

- Epitelio bucal. Mira hacia la cavidad bucal.
- Epitelio del surco. Mira hacia el diente sin ponerse en contacto con la superficie del esmalte.
- Epitelio de unión. Permite el contacto entre la encía y el diente. ⁽¹⁾

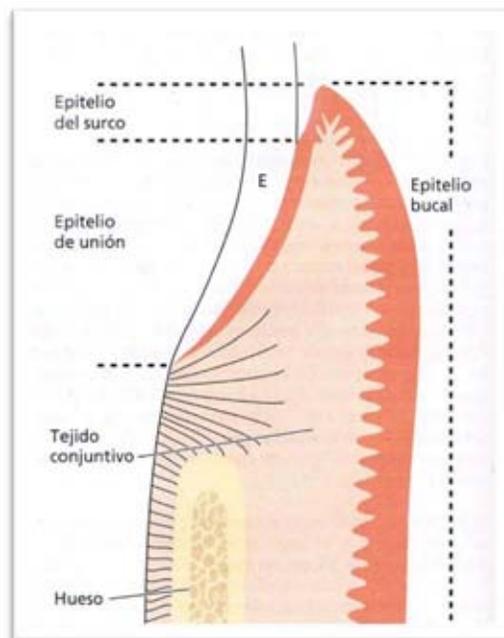


Fig. 7 Epitelio bucal. ⁽¹⁾

El límite entre el epitelio bucal y el tejido conectivo subyacente sigue un curso ondulado. Las porciones de tejido conectivo que se proyectan en el epitelio reciben el nombre de papilas de tejido conectivo y están separadas entre sí por las papilas dérmicas o crestas epiteliales (plexo epitelial o rede de crestas). La presencia de estas crestas es una característica morfológica del epitelio bucal. ⁽¹⁾

El epitelio bucal que recubre la encía libre es un epitelio queratinizado, estratificado, escamoso que, según el grado de diferenciación de las células productoras de queratina, puede ser dividido en los siguientes estratos celulares (Fig.8):

1. Capa basal (estrato basal o estrato germinativo)
2. Capa espinocelular (estrato espinoso).
3. Capa celular granular (estrato granuloso).
4. Capa celular queratinizada (estrato córneo). ⁽¹⁾

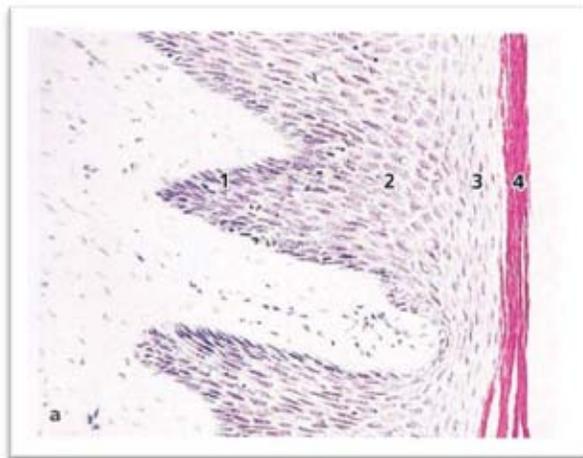


Fig. 8 Estratos del epitelio bucal. ⁽¹⁾

El epitelio bucal cuenta con diversos tipos celulares como queratinocitos, melanocitos (sintetizan pigmentos), células de Langerhans (participan en el mecanismo de defensa de la mucosa bucal), células de Merkel (tienen funciones sensitivas) y células inflamatorias. ⁽¹⁾

Epitelio dentogingival:

Durante las últimas fases de la erupción dental, las células del epitelio reducido del esmalte son reemplazadas por epitelio de unión. Éste se continúa con el epitelio bucal y provee la fijación entre el diente y la encía.

El epitelio de unión es más ancho en su porción coronal y se adelgaza hacia la unión cementoadamantina. El límite entre el epitelio de unión y el tejido conjuntivo subyacente no presenta crestas epiteliales, excepto cuando está inflamado. Se renueva continuamente mediante división celular en la capa basal.

La interfaz del epitelio de unión y el esmalte estructuralmente es muy similar a la interfaz epitelio-tejido conjuntivo, por lo tanto, el epitelio de unión está fijado al diente por hemidesmosomas. ⁽¹⁾

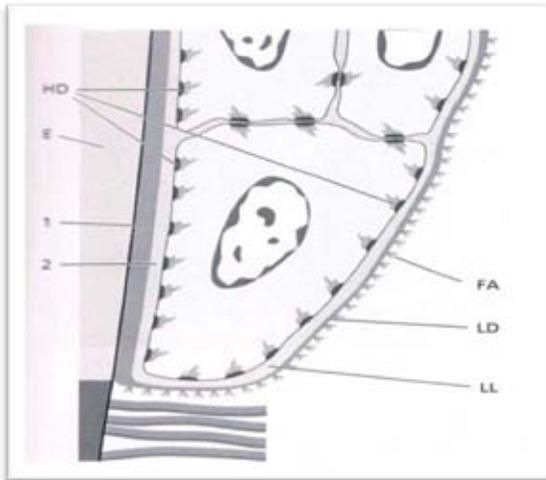


Fig. 9 Epitelio dentogingival. ⁽¹⁾

(Fig.9) La zona electrodensa (1) entre el epitelio de unión y el esmalte representa una continuación de la Lámina Densa (LD) de la membrana basal en el lado del tejido conjuntivo. De manera similar, la zona electrolúcida (2) puede considerarse una continuación de la Lámina Lúcida (LL). No hay Fibras de Anclaje (FA) fijadas a la estructura similar a la lámina densa adyacente al esmalte. ⁽¹⁾

Tejido conjuntivo:

Es el componente tisular predominante en la encía, sus componentes principales son: fibras colágenas (60%), fibroblastos (5%), vasos y nervios (35%), incluidos en sustancia fundamental amorfa (matriz).⁽¹⁾

Los tipos de células presentes son:

- *Fibroblastos*. Se encargan de la producción de fibras e intervienen en la síntesis de la matriz del tejido conectivo.
- *Mastocitos*. Produce algunos componentes de la matriz, sustancias vasoactivas, que pueden afectar la función del sistema microvascular y controlar el flujo de la sangre a través del tejido.
- *Macrófagos*. Tienen diferentes funciones fagocíticas y de síntesis.
- *Células inflamatorias*.
 - Granulocitos neutrófilos.
 - Linfocitos.
 - Plasmocitos.⁽¹⁾
- Las fibras que se encuentran en el tejido conjuntivo pueden clasificarse en:
 - *Fibras colágenas*. Constituyen el componente esencial del periodonto.
 - *Fibras de reticulina*. Están presentes en las interfaces tejido conjuntivo-epitelio y endotelio-tejido conjuntivo.
 - *Fibras de oxitalano*. Son escasas en la encía. Su función se desconoce.
 - *Fibras elásticas*. Se asocian a los vasos sanguíneos.⁽¹⁾

Estas fibras pueden clasificarse, de acuerdo con su inserción y trayectoria en los tejidos (Fig.10), en los siguientes grupos:

- *Fibras circulares*. Son haces de fibras que trascurren por la encía libre y circundan al diente.
- *Fibras dentogingivales*. Están incluidas dentro del cemento de la porción supraalveolar de la raíz y se proyectan desde el cemento hasta el tejido gingival de la superficie vestibular, lingual e interproximal.
- *Fibras dentoperiósticas*. Están incluidas dentro del cemento de la porción supraalveolar de la raíz, transcurren en dirección apical sobre la cresta ósea vestibular y lingual y terminan en el tejido de la encía adherida.
- *Fibras transeptales*. Se extienden entre el cemento supraalveolar de dientes contiguos. ⁽¹⁾

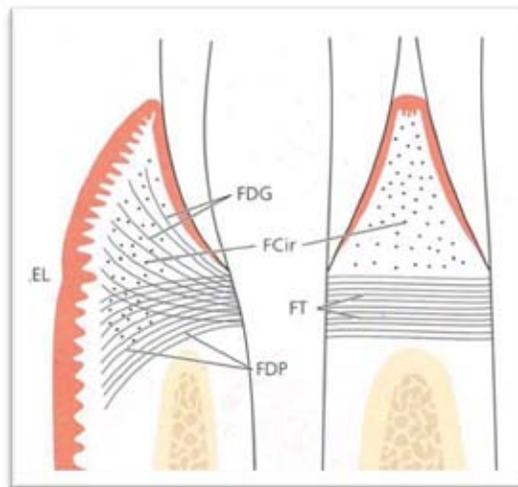


Fig. 10 Grupos de fibras. Fibras circulares (FCir), Fibras Dentogingivales (FDG), Fibras Dentoperiósticas (FDP), Fibras Transeptales (FT). ⁽¹⁾

Matriz:

Es el medio en el que están incluidas las células del tejido conjuntivo, es esencial para el desarrollo normal de sus funciones tisulares. Dentro de ella se produce el transporte de agua, electrolitos, nutrientes y metabolitos desde las células del tejido conjuntivo y hacia él. ⁽¹⁾

Sus componentes principales son complejos macromoleculares de proteínas e hidratos de carbono, que se clasifican en proteoglucanos y glucoproteínas.

Los proteoglucanos actúan como un filtro molecular y desempeñan un papel en la regulación de la migración celular en el tejido. ⁽¹⁾

3.1.4. Vascularización

El aporte sanguíneo al periodonto llega por tres vías:

- a) Vasos supraperiósticos: de la mucosa alveolar y paladar
- b) Vasos del ligamento periodontal: que se anastomosan con los vasos sanguíneos supraperiósticos.
- c) Vasos del hueso alveolar: que dan ramas para la papila y para el ligamento periodontal.

En la encía libre, los vasos supraperiósticos se anastomosan con los vasos provenientes del ligamento periodontal y del hueso. ⁽³⁾

Los vasos supraperiósticos, en su trayecto hacia la encía libre, emiten finas ramas que forman un plexo subepitelial, que a su vez envía asas capilares a cada una de las papilas conectivas interdigitadas con las invaginaciones epiteliales, tanto en la encía libre como en la adherida. Por debajo del epitelio de unión y del epitelio del surco existe un plexo llamado dentogingival, que consiste en una fina red vascular que corre paralela a la membrana basal de dichos epitelios y no presenta asas capilares en condiciones normales. ⁽³⁾

3.1.5. Vasos linfáticos

El sistema linfático es difícil de identificar con el MO por la delgadez de la pared de los vasos que en los capilares está representada por la capa endotelial.

La linfa del área labial y lingual de la encía de la región incisal drena en los ganglios linfáticos submentonianos.⁽³⁾

La encía vestibular del maxilar superior y la vestibular y lingual de la zona de los molares inferiores drenan en los ganglios submandibulares.

La encía palatina drena en los ganglios cervicales profundos, mientras que la linfa de la región gingival correspondiente a los terceros molares va hacia los ganglios yugulodigástricos.⁽³⁾

3.1.6. Inervación

La encía esta inervada por las ramas terminales del nervio trigémino, representado por las ramas: labiales superiores (del nervio infraorbitario), dentario superior y palatino anterior, sublingual (terminal del nervio lingual), dentario inferior y mentoniano.⁽³⁾

3.2. Ligamento Periodontal

El ligamento periodontal es una delgada capa de tejido conectivo fibroso, muy vascularizado y celular que rodea los dientes, se une al cemento radicular y con la lámina dura del hueso alveolar propio. En sentido coronal se continua con la lámina propia de la encía y está separado de esta por los haces de fibras colágenas que conectan la cresta del hueso alveolar con la raíz (fibras de la cresta alveolar).⁽¹⁾

Está incluido en el espacio periodontal, entre las raíces de los dientes y el hueso alveolar (Fig.11). Se comunica por conductos vasculares (conductos de Volkmann) en el hueso alveolar propio con los espacios medulares del hueso alveolar.⁽¹⁾



Fig. 11 Espacio del ligamento periodontal.⁽¹⁾

3.2.1. Componentes estructurales del ligamento periodontal

Como todo tejido conectivo denso, está constituido por células, fibras, y sustancia fundamental amorfa. Además, posee vasos y nervios.⁽³⁾

Elementos celulares

Se han identificado cuatro grupos de células en el ligamento periodontal:

- Células de tejido conectivo
- Células de restos epiteliales
- Células del sistema inmunitario
- Células relacionadas con los elementos neurovasculares.⁽²⁾

Las células del tejido conectivo incluyen fibroblastos, cementoblastos y osteoblastos. Los fibroblastos aparecen como células ovoidales o elongadas y se orientan a lo largo de las fibras principales. Estas células sintetizan colágeno y tienen la capacidad de fagocitar fibras de colágeno “antiguas” y degradarlas por medio de hidrólisis enzimática. Los fibroblastos regulan el metabolismo del colágeno en un proceso de degradación intracelular de colágeno que no afecta la acción de la colagenasa. También se observan osteoblastos y cementoblastos, además de osteoclastos y odontoclastos, en la superficie cementaria y ósea del ligamento periodontal. ⁽²⁾

Los restos epiteliales forman un entramado en el ligamento periodontal y aparecen como grupos aislados de células o como bandas entrelazadas. Disminuyen con la edad mediante degeneración y desaparición o debido a una calcificación (cementículos). Se ha informado que contienen factores de crecimiento de los queratinocitos y que son positivos para el receptor de neutrofina, tirosina cinasa A. Proliferan cuando se estimulan y participan en la formación de quistes periapicales y radiculares laterales. ⁽²⁾

Las células de defensa incluyen neutrófilos, linfocitos, macrófagos, mastocitos y eosinófilos. Estas células, al igual que otras relacionadas con los elementos neurovasculares, son similares a las de otros tejidos conectivos. ⁽²⁾

Sustancia fundamental

Contiene gran proporción de sustancia fundamental, que llena los espacios entre las fibras y las células. Está conformada por dos componentes principales: glucosaminoglicanos (ácido hialurónico y los proteoglicanos) y glucoproteínas (fibronectina y laminina). También incluye un alto contenido de agua (70%). ⁽²⁾

3.2.2. Fibras del ligamento periodontal

Las fibras principales del ligamento periodontal se dividen en seis grupos (Fig.12):

- Fibras de la Cresta Alveolar (FCA)
- Fibras Horizontales (FH)
- Fibras Oblicuas (FO)
- Fibras Apicales (FA)
- Fibras Transeptales
- Fibras Interradiculares. ⁽²⁾

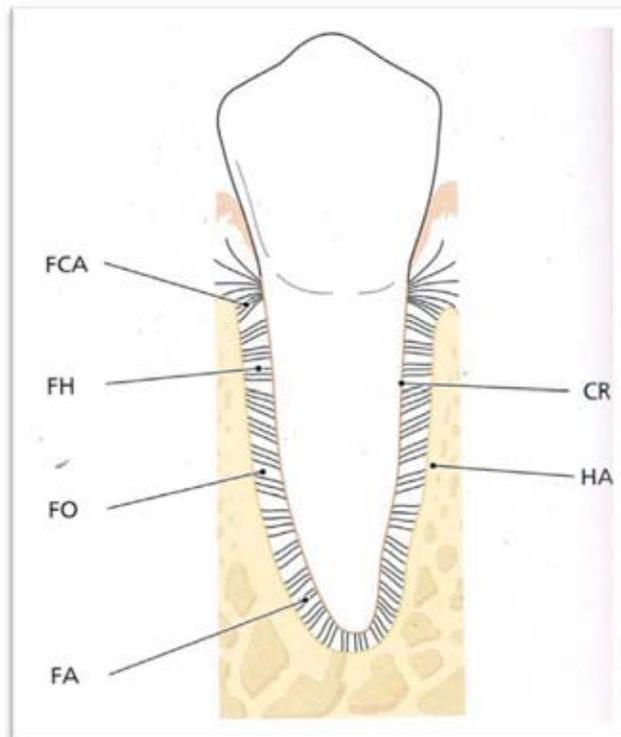


Fig. 12 Principales fibras del ligamento periodontal. ⁽¹⁾

Grupo de la Cresta Alveolar. Se extienden de forma oblicua, desde el cemento justo por debajo del epitelio de unión hasta la cresta alveolar (Fig.13). Las fibras también van del cemento sobre la cresta alveolar hacia la capa fibrosa del periostio que cubre el hueso alveolar. Estas fibras evitan la extrusión del diente y resisten los movimientos laterales de éste. ⁽²⁾

Grupo Horizontal. Se extienden en ángulos rectos al eje longitudinal del diente, desde el cemento hasta el hueso alveolar (Fig.13).

Grupo Oblicuo. Se extienden desde el cemento en dirección frontal oblicua hasta el hueso (Fig.13). Dan soporte a la mayor parte de la tensión masticatoria vertical y la transforman en tensión en el hueso alveolar.

Grupo Apical. Irradian de manera irregular desde el cemento hasta el hueso en el fondo del alveolo (Fig.13). ⁽²⁾

Grupo Transeptal. Se extienden en sentido interproximal sobre la cresta del hueso alveolar y se insertan en el cemento de los dientes adyacentes. Se reconstruyen aun después de la destrucción del hueso alveolar debida a la enfermedad periodontal. Se considera que estas fibras pertenecen a la encía, porque no se insertan en el hueso.

Grupo Interradicular. Se extienden hacia fuera desde el cemento hasta el diente en las zonas de furcación de los dientes multirradiculares (Fig.13). ⁽²⁾

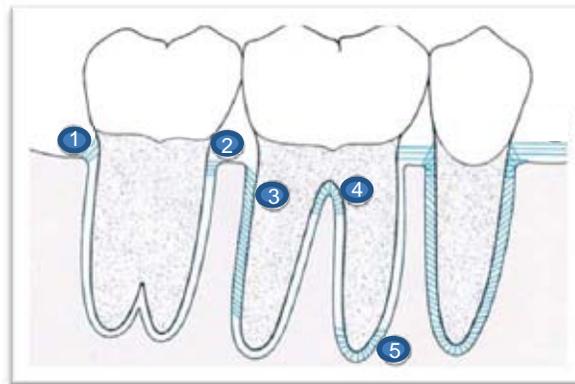


Fig. 13 Trayecto de los haces fibrosos. (1) Fibras Crestoalveolares, (2) Fibras Horizontales, (3) Fibras Oblicuas, (4) Fibras Interradiculares, (5) Fibras Apicales. ⁽⁴⁾

Las fibras principales, insertadas en el cemento, tienen un diámetro menor pero son más numerosas que las insertadas en el hueso alveolar.

El ligamento periodontal contiene pocas fibras elásticas (elastina inmadura: oxitalán y eluanina) asociadas a los vasos sanguíneos. ⁽¹⁾

Las fibras oxitalánicas corren paralelas a la superficie de la raíz, en dirección vertical, y se doblan para insertarse en el cemento en el tercio cervical de la raíz. Regulan el flujo vascular. Se ha descrito una red elástica en el ligamento periodontal integrada por muchas laminillas de elastina con fibras periféricas de oxitalán y fibras de eluanina. ⁽¹⁾

Estas estructuras colágenas experimentan un remodelado continuo para adaptarse a las necesidades fisiológicas y como respuesta a diferentes estímulos. ⁽²⁾

Además de estos tipos de fibras, se han descrito fibras pequeñas de colágeno relacionadas con las fibras principales de colágeno, más grandes. Estas fibras corren en todas direcciones, formando el llamado *plexo indiferenciado de fibras*. ⁽²⁾

3.2.3. Funciones del ligamento periodontal

Las funciones del ligamento periodontal se dividen en:

- Físicas.
- Formativas y de remodelación.
- Nutricionales y sensoriales. ⁽²⁾

■ *Funciones físicas.* Son las siguientes:

- Provisión de un estuche de tejido blando para proteger a los vasos y nervios de lesiones causadas por fuerzas mecánicas.
- Trasmisión de fuerzas oclusivas al hueso.
- Unión del diente con el hueso.
- Mantenimiento de los tejidos gingivales en relación adecuada con los dientes.
- Resistencia al impacto de fuerzas oclusivas (absorción del impacto).⁽²⁾

■ *Funciones de formación y remodelación.*

Las células del ligamento periodontal y el hueso alveolar se exponen a fuerzas físicas como respuesta a la masticación, la parafunción, el habla y el movimiento ortodóntico del diente.

Las células del ligamento periodontal participan en la formación y resorción del cemento y el hueso, lo que ocurre en el movimiento fisiológico del diente, en la acomodación del periodonto a fuerzas oclusivas y en la reparación de las lesiones.

El ligamento periodontal se encuentra bajo remodelación constante. Las células y fibras viejas se degradan y se reemplazan con nuevas, y se observa actividad mitótica en los fibroblastos y las células endoteliales.⁽²⁾

■ *Funciones nutricional y sensorial.*

Proporciona nutrientes al cemento, al hueso y la encía por medio de los vasos sanguíneos, y también aporta drenaje linfático.

Es un tejido altamente vascularizado y esto proporciona amortiguación hidrodinámica a las fuerzas aplicadas. Cuenta con abundantes inervaciones

de fibras nerviosas sensoriales capaces de transmitir sensaciones táctiles de presión y de dolor por medio de las vías trigeminales. ⁽²⁾

3.2.4. Vascularización e inervación

El ligamento periodontal esta ricamente innervado e irrigado, con un aporte linfático abundante.

Las estructuras vasculares y nerviosas están contenidas en el tejido intersticial.

Cuenta con una rica red de arteriolas y capilares, así como anastomosis arteriovenosas y estructuras glomerulares. El plexo vascular es más evidente en las proximidades del hueso que hacia el cemento. ⁽³⁾

Las venas drenan la sangre por vasos en dirección axial hacia la zona apical. Los vasos linfáticos siguen el recorrido venoso, llevando la linfa desde el ligamento hacia el hueso alveolar, drenando la linfa hacia los ganglios de cabeza y cuello.

La inervación sensorial del ligamento periodontal proviene de los nervios maxilar superior y dentario inferior. Los pequeños nervios acompañan a los vasos sanguíneos. ⁽³⁾

3.3. Cemento Radicular

El cemento es un tejido mineralizado especializado que recubre las superficies radiculares. No encierra vasos sanguíneos ni linfáticos, no posee inervación, no experimenta reabsorción ni remodelado fisiológico, se caracteriza por estar depositándose continuamente durante toda la vida. Consta de fibras colágenas incluidas en una matriz orgánica. Su contenido mineral, principalmente hidroxiapatita, es de alrededor del 65% en peso, poco más que el hueso. ⁽¹⁾

Derivado de la capa celular ectomesenquimática del folículo dentario que rodea al germen dentario. Desde el punto de vista estructural es parecido al hueso, ya que su dureza y composición química son similares; además ambos crecen por aposición, poseen laminillas y cuando el cemento presenta células, éstas se alojan en lagunas. Ambos proporcionan un sitio de anclaje o inserción a las fibras periodontales. No obstante, poseen características que los diferencian:

- El cemento cubre y protege la superficie dentinaria de la raíz del diente.
- El cemento no está vascularizado y carece de inervación propia.
- El cemento no tienen la capacidad de ser remodelado y es más resistente a la resorción que el hueso. ⁽³⁾

Cumple distintas funciones, se insertan en él las fibras periodontales dirigidas a la raíz y contribuye al proceso de reparación consecutivo a un daño en la superficie radicular. ⁽¹⁾

3.3.1. Componentes estructurales del cemento

Está formado por elementos celulares (especialmente cementoblastos y cementocitos) y por una matriz extracelular calcificada. ⁽³⁾

Células

- *Cementoblastos*: están adosados a la superficie del cemento, en el lado del ligamento periodontal (zona cementógena del periodonto). Se pueden encontrar en un estado activo o inactivo.

En las raíces en desarrollo suele haber una capa continua de cementoblastos activos en toda su extensión pero en los dientes con raíces completamente formadas se encuentran a partir del tercio medio o sólo en el tercio apical, es decir, en la zona donde hay deposición de cemento secundario. ⁽³⁾

Sus funciones son sintetizar tropocolágeno que formará las fibras colágenas intrínsecas, y proteoglucanos o glucosaminoglucanos para la matriz extracelualr.

- *Cementocitos*: una vez que los cementoblastos quedan incluidos en el cemento mineralizado, se les denomina cementocitos. Éstos se alojan en cavidades denominadas cementoplastos, cementoceles o lagunas.
- *Otras células* (cementoblastos u osteoclastos): tienen la capacidad de causar resorción de los tejidos duros. Se localizan en la proximidad de la superficie externa cementaria y presenta características similares a los osteoclastos. ⁽³⁾

Matriz extracelular

Contiene aproximadamente 46 a 50% de materia inorgánica, 22% de materia orgánica y 32% de agua.

El principal componente inorgánico está representado por fosfato de calcio, que se presenta como cristales de hidroxiapatita.

Además de fosfatos de calcio, hay también carbonatos de calcio y oligoelementos, entre los que podemos mencionar: sodio, potasio, hierro, magnesio, azufre y flúor.⁽³⁾

La matriz orgánica está formada por fibras de colágeno, principalmente, de tipo I, que constituyen 90% de la fracción proteínica de este tejido.

Existen dos clases de fibras: intrínsecas y extrínsecas.

Los cementoblastos elaboran fibras intrínsecas, mientras que las extrínsecas son haces de fibras del ligamento periodontal.

La sustancia fundamental está integrada por proteoglicanos, glucosaminoglucanos (el condroitín sulfato es el GAG más abundante en el cemento) y glucoproteínas que son básicamente semejantes a las de la materia orgánica ósea.⁽³⁾

3.3.2. Tipos de cemento

Se conocen dos tipos distintos de cemento (Fig.14):

1. Cemento primario o cemento acelular:

Es el primer cemento que se forma. Se forma conjuntamente con la raíz y la dentina radicular (en presencia de la vaina epitelial de Hertwig) antes de que el diente alcance el plano oclusivo.

No contiene células.

Las fibras de Sharpey constituyen la mayor parte su estructura y su papel principal es dar soporte al diente. ^(1,2)

2. Cemento secundario o cemento celular:

Este cemento si contiene células (cementocitos) en espacios individuales (lagunas) que se comunican entre sí a través de un sistema de canalículos conectados, se deposita sobre el primario a lo largo del periodo funcional del diente. Es más irregular y está menos calcificado que el acelular.

Se forma después de la erupción dentaria (cuando el diente alcanza el plano oclusivo). ^(1,2)

Las fibras de Sharpey ocupan una porción más pequeña del cemento celular y están separadas por otras fibras que están ordenadas de forma paralela a la superficie radicular o al azar. ⁽²⁾

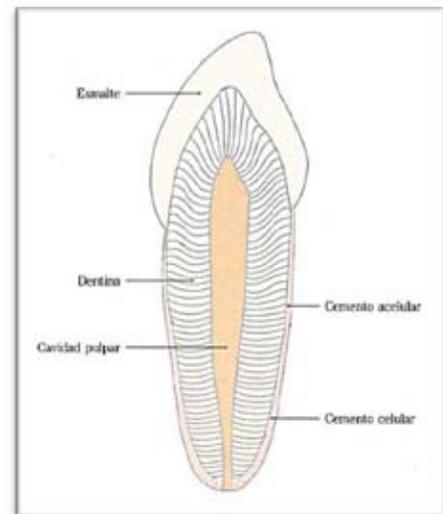


Fig. 14 Diagrama de los tipos de cemento. ⁽³⁾

Ambos son producidos por los cementoblastos que cubren la superficie radicular. ⁽¹⁾

Los cementocitos residen en lagunas del cemento celular. Se comunican entre sí por una red de prolongaciones citoplasmáticas que corren por los canalículos del cemento. Los cementocitos se comunican con los cementoblastos de la superficie. La presencia de los cementocitos permite el transporte de nutrientes a través del cemento y contribuye al mantenimiento de la vitalidad de este tejido mineralizado.

El cemento no contiene nervios ni vasos sanguíneos o linfáticos. No tiene periodos alternos de reabsorción y aposición, y aumenta su espesor durante toda la vida mediante el depósito de capas nuevas sucesivas. Durante este proceso de aposición gradual, la porción precisa de las fibras principales, que se ubica adyacente a la superficie radicular, se va mineralizando. ⁽¹⁾

3.3.3. Propiedades físicas

Color. Presenta un color blanco, más oscuro y opaco que el esmalte, pero menos amarillento que la dentina.

Dureza. Es menor que la de la dentina y del esmalte. Es similar a la del hueso laminar, al ser ambos tejidos equivalentes fisicoquímicamente y estructuralmente.

Permeabilidad. Es menos permeable que la dentina, a pesar de su mayor contenido de sustancia orgánica y su menor densidad. No obstante, el cemento es un tejido permeable.

Radioopacidad. Es semejante a la del hueso compacto. Depende del contenido mineral. ⁽³⁾

3.4. Hueso Alveolar

La apófisis alveolar, o proceso alveolar, es aquella parte del maxilar y la mandíbula que forma y sostiene los alveolos de los dientes. Se desarrolla conjuntamente con el desarrollo y erupción de los dientes y se reabsorbe gradualmente cuando estos se pierden.

Dicho proceso óseo está formado en parte por células del folículo dentario (hueso alveolar propio) y por células que son independientes del desarrollo dentario. Junto con el cemento radicular y con el ligamento periodontal, el hueso alveolar constituye el aparato de inserción de los dientes. ⁽¹⁾

3.4.1. Estructura anatómica del hueso alveolar

El proceso alveolar puede describirse de la siguiente manera (Fig.15):

1. Una tabla externa de hueso cortical formada por hueso haversiano y laminillas óseas compactadas.
2. La pared interna del alveolo, integrada por hueso compacto delgado llamado hueso alveolar. Desde el punto de vista histológico, contiene una serie de aperturas (lámina cribiforme) que permite la unión del ligamento periodontal y el hueso esponjoso, mediante los paquetes neuovasculares.
3. Trabéculas esponjosas, entre las dos capas compactas, que actúan como hueso alveolar de soporte. El tabique interdental consta de hueso esponjoso de soporte envuelto en un borde compacto. ⁽²⁾

El proceso alveolar se divide en áreas separadas a partir de su base anatómica, pero funciona como una unidad. Casi toda la porción vestibular y lingual de los alveolos están formadas por hueso compacto; el hueso esponjoso rodea la cortical alveolar en las zonas apical, apicolingual e interradicular. ⁽²⁾

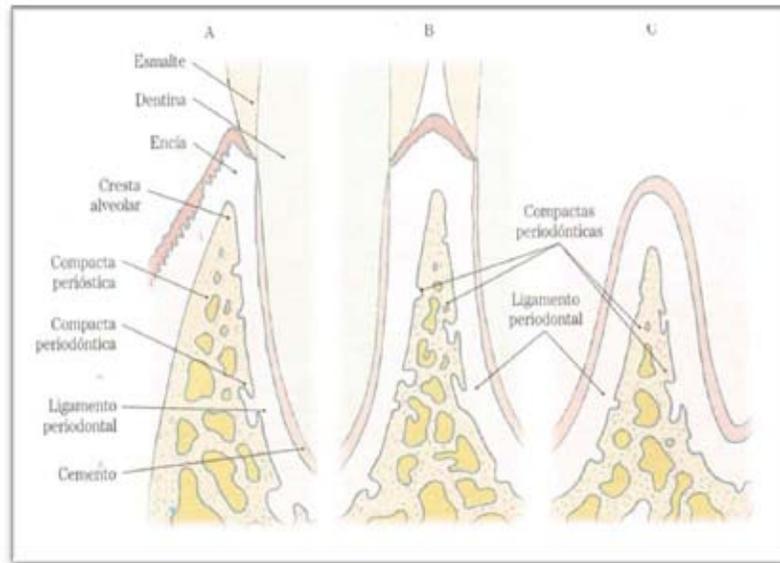


Fig. 15 Estructura anatómica de los procesos alveolares.
 (A) Tabala vestibular o lingual. (B) Tabique interdentario.
 (C) Tabique interradicular.⁽³⁾

La anatomía del hueso alveolar varía entre pacientes y tiene implicaciones clínicas importantes. La altura y el grosor de las tablas óseas vestibular y lingual se ven afectadas por la alineación de los dientes, por el ángulo entre la raíz y el hueso y por las fuerzas oclusivas.⁽²⁾

Pared del alveolo

Consta de hueso laminar denso; parte de él posee una organización en sistemas haversianos y hueso fascicular.

Hueso fascicular es el hueso adyacente al ligamento periodontal que contiene un gran número de fibras de Sharpey. Se caracteriza por laminillas delgadas en capas paralelas a la raíz, con líneas de aposición interpuestas. Se localiza dentro de la cortical alveolar.⁽²⁾

La porción esponjosa del hueso alveolar consta de trabéculas que rodean espacios medulares de forma irregular, revestidos por una capa de células endostáticas delgadas y planas. La matriz de las trabéculas esponjosas consta de laminillas organizadas de forma irregular separadas por líneas

aumentadas y de resorción que indican actividad ósea previa, con un sistema haversiano ocasional. ⁽²⁾

El hueso esponjoso se encuentra de manera predominante en los espacios interradicular e interdental y, en cantidades limitadas, en sentido vestíbulo lingual, excepto en el paladar. ⁽²⁾

Periostio y endostio

Todas las superficies óseas están cubiertas por capas de tejido conectivo osteogénico diferenciado. Al tejido que cubre la superficie externa del hueso se le denomina periostio, mientras que el tejido que recubre las cavidades óseas internas se le denomina endostio.

El periostio consta de una capa interna compuesta por osteoblastos rodeada de células osteoprogenitoras (tienen la capacidad de diferenciarse en osteoblastos), y una capa externa rica en vasos sanguíneos, nervios y está compuesta por fibras de colágeno y fibroblastos. Los fascículos de fibras periósticas de colágeno penetran el hueso, fijando el periostio al hueso. El endostio está compuesto por una sola cantidad de tejido conectivo. La interna es la capa osteogénica y la externa es la capa fibrosa. El cambio de tamaño del hueso es el resultado del equilibrio entre las actividades osteoblásticas y osteoclásticas del periostio. ⁽²⁾

El hueso es el tejido periodontal menos estable, porque su estructura está en constante flujo. Sufre de una remodelación interna por medio de la resorción y formación, que es regulada por influencias locales y sistémicas. Las influencias locales incluyen necesidades funcionales sobre el diente y cambios relacionados con la edad en las células óseas. La remodelación del hueso alveolar afecta su altura, contorno y densidad, y se manifiesta en las siguientes tres áreas: adyacente al ligamento periodontal, en relación al

periostio de la lámina vestibular y lingual, y a lo largo de la superficie endóstica de los espacios medulares.⁽²⁾

3.4.2. Células óseas

Los **osteoblastos**, son células responsables de sintetizar los componentes de la matriz orgánica del hueso y controlar su mineralización (por depósito de minerales como calcio y fosfato que se transformarán en hidroxapatita).

Los osteoblastos están presentes en las siguientes áreas:

1. En la superficie de las trabéculas óseas del hueso esponjoso.
2. En la superficie externa del hueso cortical que conforma los maxilares.
3. En las paredes alveolares del lado del ligamento periodontal.
4. En la porción interna del hueso cortical del lado de los espacios medulares.⁽¹⁾

Carecen de la capacidad para migrar y reproducirse.

Se pueden transformar en dos tipos de células diferentes: células de revestimiento óseo y osteocitos (células atrapadas en una matriz ósea mineralizada, llamada laguna).

Los **osteocitos** participan en la regulación de la homeostasis del calcio en la sangre y perciben la carga mecánica y señalizan esta información para otras células del hueso a través de las prolongaciones que emiten hacia los *canalículos* que se irradian desde las lagunas. Esta red también les permite obtener oxígeno y nutrientes a los osteocitos a través de la sangre y eliminar los productos de desecho metabólicos.^(1,2)

Los **osteoclastos** se encargan de iniciar y mantener la resorción ósea.⁽¹⁾

3.4.3. Composición química

El hueso está integrado por dos tercios de materia inorgánica y un tercio de matriz orgánica.

La porción inorgánica está compuesta por calcio y fosfato, junto con hidroxilo, carbonatos citrato y vestigios de otros iones (sodio, magnesio y flúor). Las sales minerales (contenido mineral del hueso) se encuentran en forma de cristales de hidroxiapatita de tamaño ultramicroscópico y constituyen casi dos terceras partes de la estructura ósea (60%).⁽²⁾

La matriz orgánica está formada por colágeno tipo I (90%), con pequeñas cantidades de proteínas no colagenosas (osteoclastina, osteonectina, proteína morfogenética, fosfoproteínas y proteoglicanos). La osteopontina y la sialoproteína ósea son proteínas de adherencia celular (importantes para la adherencia de los osteoclastos y osteoblastos). Los factores paracrinos (citosinas, quimosinas y factores de crecimiento) afectan al control local de las condensaciones mesenquimatosas que se presentan al inicio de la organogénesis.⁽²⁾

3.4.4. Vascularización e irrigación

La irrigación sanguínea de los procesos alveolares proviene de las arterias maxilares superiores e inferiores. Sus ramas terminales denominadas arterias perforantes, atraviesan por numerosos forámenes la lámina compacta cribiforme y pasan al ligamento periodontal.⁽³⁾

Las unidades óseas (osteones), son unidades estructurales y metabólicas. La nutrición del hueso está asegurada por la incorporación de vasos sanguíneos al tejido óseo. Éstos rodeados por laminillas óseas, constituyen el centro de un osteón. El conducto principal (contiene principalmente el vaso sanguíneo) de un osteón recibe el nombre de conducto de Havers.⁽¹⁾

3.4.5. Remodelación ósea

El hueso alveolar se forma durante el crecimiento fetal por medio de la osificación membranosa (con depósitos minerales en pequeños focos de la matriz mesenquimática que rodea el germen dentario). Estas pequeñas zonas mineralizadas aumentan de tamaño, se fusionan, se reabsorben y se remodelan hasta que se constituye una masa continua de hueso en torno a los dientes erupcionados. ^(1,2)

El crecimiento óseo se da por aposición de una matriz orgánica depositada por los osteoblastos. El depósito óseo de los osteoblastos se equilibra mediante la resorción de los osteoclastos durante la remodelación y renovación de tejido. El número de osteoblastos disminuye con la edad pero nunca se ha notado un cambio notable en el número de osteoclastos. ⁽²⁾

3.4.5.1. Proceso de remodelación ósea

Una vez que se formó el hueso el nuevo tejido mineralizado comienza a ser reformado y renovado por medio de procesos de resorción y de depósito (modelado y remodelado).

El modelado representa un proceso que permite el cambio en la arquitectura inicial del hueso. ⁽¹⁾

El remodelado representa una modificación que ocurre dentro del tejido mineralizado sin una alteración de la arquitectura del tejido. Ocurre para reemplazar el hueso viejo por hueso nuevo e involucra dos procesos: resorción ósea y depósito (formación) de hueso. Ambos procesos están acoplados en tiempo y se caracterizan por la presencia de unidades óseas multicelulares (UOM).

Una UOM se integra por un frente de osteoclastos que residen sobre una superficie de hueso recién reabsorbido, un compartimento que contiene vasos y pericitos y una capa de osteoblastos presentes en una matriz orgánica neoformada (Fig. 16).⁽¹⁾

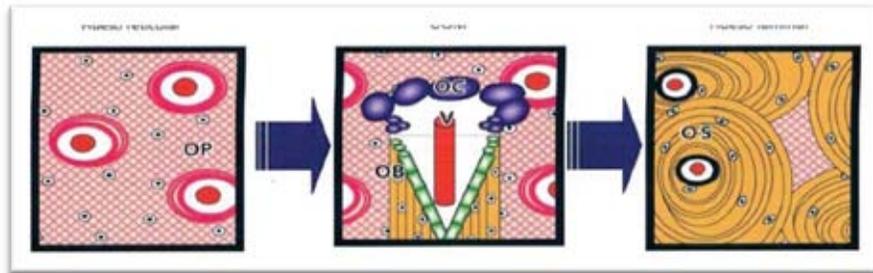


Fig. 16 Dibujo esquemático descriptivo de la transición del hueso reticular a hueso laminar, es decir, del remodelado.⁽¹⁾

Los estímulos locales y la secreción de hormonas como la hormona paratiroidea, la hormona del crecimiento, la leptina y la calcitoina intervienen en el control del remodelado óseo.⁽¹⁾

Ciclo del remodelado óseo. Los preosteoclastos son reclutados para que vayan a sitios de resorción e inducidos a diferenciarse en osteoclastos activos y a formar hoyos de resorción. Después de un periodo de resorción activa los osteoclastos son sustituidos por células mononucleares transitorias. Por medio del proceso de acoplamiento son reclutados preosteoblastos, los cuales se diferencian en células con secreción activa de matriz y formación de hueso. Algunos osteoblastos quedan atrapados dentro de la matriz y se convierten en ostocitos (Fig. 17).⁽¹⁾

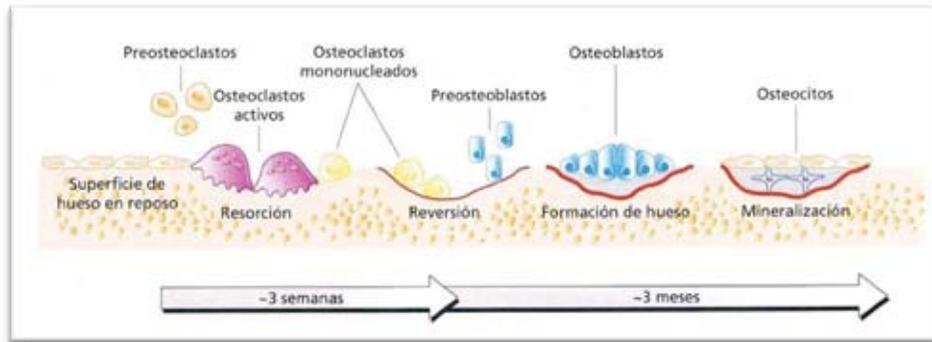


Fig. 17 Ciclo del remodelado óseo. ⁽¹⁾

El hueso contiene 99% de los iones de calcio del cuerpo y, por ello, es la principal fuente de liberación de calcio cuando disminuyen sus niveles en sangre. La disminución de calcio en sangre está mediada por los receptores en las células principales de las glándulas paratiroides, que liberan la hormona paratiroidea (PTH). La PTH estimula a los osteoblastos para que liberen interleucinas-1 y 6, las que, a su vez, estimulan a los monocitos para que migren hacia el área ósea. El factor inhibidor de leucemia (LIF), secretado por los osteoblastos, coalesce a los monocitos y los convierte en osteoclastos multinucleados, que luego resorben el hueso, liberando iones de calcio a partir de hidroxapatita en la sangre. Esta liberación normaliza el nivel de calcio en la sangre. ⁽²⁾

Un mecanismo de retroalimentación de los niveles normales de calcio en la sangre detiene la secreción de PTH. Mientras tanto, los osteoclastos ya resorbieron la matriz orgánica junto con la hidroxapatita. La degradación del colágeno a partir de la matriz orgánica libera varios sustratos osteogénicos, que se unen de forma covalente al colágeno y esto, a su vez, estimula la diferenciación de los osteoblastos, que al final depositan hueso. A esta interdependencia entre osteoblastos y osteoclastos en la remodelación se le denomina *acoplamiento*. ⁽²⁾

Otro mecanismo de resorción ósea incluye la creación de un medio acidógeno en la superficie del hueso, lo que produce la disolución del componente mineral del hueso. Este evento se produce a partir de diferentes circunstancias, como una bomba de protones a través de la membrana celular del osteoclasto, tumores óseos o presión local, que se traslada a través de la actividad secretoria del osteoclasto.⁽²⁾

3.4.6. Proceso de cicatrización ósea

Está regulada por factores de crecimiento y otras citocinas en una secuencia de acontecimientos similar a la reparación de heridas cutáneas. Este proceso es impulsado por mecanismos celulares y moleculares controlados por la familia de genes del TGF- β (factor transformador de crecimiento beta).

Las BMP (proteínas morfogenéticas del hueso) inducen la formación de hueso y cartílago por estimulación de los eventos celulares de las células progenitoras mesenquimáticas. Sin embargo, solo un subgrupo (BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7 y la BMP-9) tienen actividad osteoinductora,⁽¹⁾

Otros factores de crecimiento producidos por células osteoénicas, plaquetas y células de la inflamación participan en la cicatrización del hueso, entre ellos: IGF-I y II, TGF β -1, PDGF Y FGF-2.

El ambiente ácido que se forma durante el proceso inflamatorio lleva a la activación de factores de crecimiento latentes, que contribuyen a la quimioatracción, migración, proliferación y diferenciación de las células mesenquimáticas en osteoblastos.⁽¹⁾

La cicatrización de un tejido dañado conduce a la formación de un tejido diferente al original en cuanto a la morfología o la función (reparación).

La cicatrización del tejido óseo incluye tanto fenómenos de regeneración como de reparación, lo que depende de la naturaleza de la lesión.⁽¹⁾

Existen factores que pueden interferir sobre la formación de hueso:

- Falta de proliferación vascular en la herida.
- Estabilización incorrecta del coágulo y tejido de granulación en el defecto.
- Crecimiento dentro de la lesión de tejido no óseo o tejido fibroso.
- Contaminación bacteriana. ⁽¹⁾

La curación de una herida incluye cuatro fases:

1. Coagulación de la sangre.
2. Limpieza de la herida.
3. Formación de tejido.
4. Modelado y remodelado tisular. ⁽¹⁾

4. TERAPIA REGENERATIVA EN PERIODONCIA

El resultado final de la periodontitis es la pérdida del aparato de inserción periodontal por eso, la meta de la terapéutica es lograr la regeneración de la inserción periodontal perdida.

Después de la terapia antiinfecciosa que comprende el raspado y alisado radicular (con acceso quirúrgico si es necesario, la eliminación de patógenos subgingivales), algunos sitios requieren un tratamiento periodontal adicional para aumentar el soporte dental o para proporcionar contornos que puedan ser mantenidos en salud. ⁽⁵⁾

La terapia periodontal está dirigida a detener la progresión de la enfermedad mediante el control de la infección y la regeneración del aparato de inserción del diente, a través de procedimientos diseñados para restaurar las partes del aparato de sostén del diente ofrece una alternativa si los dientes se tienen que preservar, logando como resultados: ^(6,1,5)

- *Regeneración:* Reconstrucción de la parte perdida o lesionada de forma que la arquitectura y la función de los tejidos perdidos o lesionados quedan completamente restauradas. Consiste en la reconstrucción por medio de la formación de un nuevo aparato de inserción (cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar). ^(1,5)

- *Reparación:* Curación de una herida por medio de un tejido que no restaura completamente la estructura o función de la parte. ⁽⁵⁾

La anatomía de la lesión es muy importante en el pronóstico del éxito del tratamiento.

Para diferenciar entre reparación y regeneración se debe distinguir entre nueva inserción y reinserción del periodonto.⁽⁵⁾

■ *Nueva inserción:* Reunión de tejido conectivo en una superficie radicular desprovista de su ligamento. Esta reunión puede ocurrir por medio de la formación de nuevo cemento con fibras de colágena insertadas en una superficie radicular privada de su ligamento periodontal, debido a la enfermedad periodontal o a medios mecánicos.^(1,5)

■ *Reinserción:* Reunión de tejido blando circundante (tejido conectivo y epitelio) a una superficie radicular con el tejido ligamentario periodontal preservado (viable), no involucra la formación de cemento nuevo.^(1,5)

La nueva inserción con regeneración periodontal es el resultado ideal del tratamiento, porque genera la obliteración de la bolsa y la reconstrucción del periodonto.⁽²⁾

4.1. Clasificación de las técnicas de la terapia regenerativa

Las técnicas de la terapia regenerativa se subdividen en dos tipos:

1. Nueva inserción sin emplear material de injerto.
2. Nueva inserción empleando material de injerto.⁽²⁾

4.1.1. Nueva inserción sin emplear material de injerto

La reconstrucción periodontal se logra sin el uso de injertos en defectos de tres paredes, en los abscesos periodontales y endodónticos.

Es más probable que exista una nueva inserción cuando el proceso destructivo se da con mayor rapidez, después de un tratamiento por complicaciones por abscesos periodontales y después del tratamiento de las lesiones ulcerativas necrosantes.⁽²⁾

- Eliminación del epitelio de unión y el epitelio de la bolsa. Forman una barrera para el éxito del tratamiento, su presencia interfiere con la aposición del tejido conectivo y el cemento, limitando la altura a la que pueden insertarse las fibras periodontales en el cemento. Método para eliminar este tejido:
 - Curetaje.
 - Agentes químicos.
 - Técnicas quirúrgicas.
- Prevención o limitación de la migración epitelial.
 - Regeneración guiada de tejido.
- Biomodificación de la superficie radicular.
 - Ácido cítrico.
 - Fibronectina.
 - Tetraciclina.
- Mediadores biológicos.
- Proteínas de la matriz del esmalte. ⁽²⁾

4.1.2. Nueva inserción empleando material de injerto

Los materiales para los injertos se evalúan con base en su efecto inductor, es decir, su potencial osteogénico, osteoinductivo u osteoconductor. ^(2,5)

- *Osteogénesis*: Formación o desarrollo de nuevo hueso por parte de las células (osteoblastos) contenidas en el injerto trasplantado. Ocurre cuando las células del injerto sobreviven al trasplante y contribuyen en el proceso de reparación. ^(7,2,5)
- *Osteoinducción*: Proceso químico en que las moléculas del injerto (proteínas óseas morfogenéticas) convierten las células vecinas en osteoblastos, lo que a su vez crea hueso. Las células madre residentes son inducidas a formar hueso nuevo. Ocurre cuando dos o más tejidos de diferente naturaleza o propiedades se relacionan

íntimamente, dando como resultado alteración en el curso del desarrollo de los tejidos. ^(2,5,7)

- *Osteoconducción*: Efecto físico en que la matriz del injerto forma un andamio que favorece la penetración de células externas al injerto y la formación de hueso nuevo por las células comprometidas, cercanas al material de relleno, el cual es inerte. Ocurre con el crecimiento interno de capilares de tejido conectivo nuevo. ^(2,5,7)

4.1.2.1. Procedimientos quirúrgicos para la regeneración por medio de injertos

La preparación del sitio de injerto empieza con el examen y diagnóstico inicial del paciente. ⁽⁵⁾

En todas las técnicas de injerto se requiere de una terapia antiinfecciosa y procedimientos auxiliares para suprimir la flora periodontal y eliminar la inflamación.

El objetivo al diseñar un colgajo es preservar el suficiente tejido para cubrir de manera total el injerto y el hueso alveolar. La técnica que mejor se adapta es el colgajo de espesor total que conserva la papila. ^(2,5)

La retracción del colgajo debe ser adecuada para exponer la raíz para el desbridamiento y la extensión total del defecto óseo. Con la remoción completa del tejido de granulación, se puede visualizar la lesión permitiendo el alisado radicular. El desbridamiento minucioso de la lesión permite la inspección del lado óseo del defecto. Después, el material de injerto se inserta en el sitio ya preparado. El colgajo se sutura en su lugar cubriendo completamente el sitio. Las suturas de colchones verticales u horizontales funcionan manteniendo el material de sutura lejos del injerto. ⁽⁵⁾

Pronóstico

Se relaciona con el número de paredes de hueso que rodean la lesión infraósea, la cantidad de superficie radicular expuesta, la cobertura del colgajo y la eliminación de la infección radicular y los depósitos. ⁽⁵⁾

Cuidados posoperatorios

Instruir al paciente en las técnicas de cuidados en el hogar es importante; estos pacientes se deben revisar con frecuencia (una vez a la semana) durante el primer mes posoperatorio.

El uso de enjuagues bucales de clorhexidina dos veces al día ayudará en la fase de cicatrización.

Ocurre una mejor reparación de la lesión cuando el paciente está protegido por antibióticos, es por ello que, se recomienda su uso. El hielo y el uso de antiinflamatorios (AINEs) pueden ser útiles en la reducción de la inflamación y en el control del dolor y exudados. ⁽⁵⁾

Cicatrización de la herida

A los tres días inicia la revascularización y la formación de tejido conectivo nuevo. En la primer semana ocurre actividad celular en el área descortada y se presentan algunas vacías en el material del injerto, lo que sugiere la muerte de osteocitos. En la segunda semana hay actividad osteoblástica y osteoclastica, comenzando con la cementogénesis y osteogénesis. Durante la tercer semana se observa la cementogénesis y la osteogénesis adyacente a los espacios vasculares de la médula, lo que sugiere una diferenciación de tejido conectivo primitivo laxo en formas celulares adecuadas. ⁽⁵⁾

Al mes los restos del injerto parecen revestirse junto a una inserción de tejido conectivo laxo al diente. En el primer mes se observa reducción en la inflamación y en el segundo aparece nuevo cemento con fibras embebidas

del ligamento nuevo en formación. A los tres meses aparece orientado de modo funcional, adherido tanto al hueso como al cemento. ⁽⁵⁾

4.1.2.2. Clasificación de los materiales para injertos

Los diversos materiales de injertos e implantes usados hasta ahora pueden ser ubicados en las siguientes categorías:

- Injertos autógenos (autoinjerto): son injertos transferidos de una posición a otra dentro del mismo individuo. Este tipo de injertos comprende hueso cortical o hueso esponjoso y medular, y se cosechan de sitios donantes bucales o extrabucales.
 - Hueso de sitios intrabucales.
 - Coágulo óseo.
 - Mezcla ósea.
 - Trasplantes de médula ósea esponjosa.
 - Deslizamiento óseo.
 - Hueso de sitios extrabucales.
 - Autoinjertos iliacos. ^(1,2,7)

- Aoinjertos: injertos de hueso homólogo transferidos entre miembros de la misma especie genéticamente diferentes. Se ha usado hueso esponjoso y medular viable, hueso esponjoso y medular esterilizado y hueso congelado.
 - Aoinjerto óseo no descalcificado liofilizado.
 - Injerto óseo descalcificado liofilizado.

Induce la formación de hueso y cemento por medio de factores de diferenciación: proteínas morfogenéticas de hueso. ^(1,2,7)

- Xenoinjertos: injertos de hueso heterólogo, es decir, tomados de un donante de otra especie. Hueso de origen animal desproteínizado. ⁽¹⁾

- Materiales aloplásticos: materiales para implantes inertes utilizados como sustitutos de los injertos de hueso. Entre estos materiales tenemos:
 - Esclerótica
 - Duramadre
 - Cartílago
 - Yeso de París
 - Materiales plásticos
 - Biomateriales de fosfato de calcio
 - Hidroxiapatita.
 - Fosfato de tricálcico.
 - Vidrio bioactivo: Consta de sales de sodio y calcio, fosfatos y dióxido de silicón; para sus aplicaciones dentales, se utiliza en forma de partículas irregulares que miden 90 a 170 μm , o de 300 a 355 μm . Cuando este material entra en contacto con los líquidos del tejido, la superficie de las partículas se recubre con hidroxicarbonato de apatita, incorpora proteínas orgánicas sólidas como el sulfato de condroitina y glucosaminoglicanos y atrae osteoblastos que forman hueso con rapidez.
 - Materiales derivados del coral. ^(1,2)

Los reportes de estudios han demostrado resultados clínicos positivos con materiales cerámicos sintéticos para injertos similares a los obtenidos con otros materiales de injertos. ⁽⁵⁾

Las razones para usar injertos óseo o materiales aloplásticos es la suposición de que el material puede contener células óseas neoformadoras (osteogénesis), o puede servir como andamiaje para la neoformación ósea

(osteoconducción) que podrían estimular tanto la neoformación de hueso alveolar como la formación de una nueva inserción. ^(8,1)

Tabla 1 Ventajas y desventajas de los materiales para injertos.

INJERTOS	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Autólogo	Económico No transmite enfermedades Osteoinducción Osteoconducción Si se trasplantan osteoblastos vitales, puede haber osteogénesis.	Limitada disponibilidad Morbilidad áreas dadoras No se puede almacenar Recolección extraoral requiere anestesia general Requiere de un área quirúrgica secundaria.
Homólogo	Gran disponibilidad Almacenable Osteoinductor leve Osteoconductor	Puede transmitir enfermedades Proceso de elaboración costoso Posee poder antigénico Riesgo muy pequeño, pero persistente, de infecciones por VIH y enfermedad de Creutzfeld-Jaco.
Heterólogo	Elaboración industrial Osteoconductor por excelencia Nula reacción inflamatoria	Posible transmisión de EEB (Encefalopatía espongiforme bovina) Proceso de elaboración costoso No posee osteoinducción
Aloplásticos	No transmite enfermedades Osteoconducción Disponibilidad ilimitada Fácil manejo Alto nivel de calidad Almacenamiento sencillo	Costo elevado No posee osteoinducción Reacción de cuerpo extraño



5. BIOMATERIALES

Los materiales sintéticos biocompatibles son utilizados para reemplazar los tejidos dañados, sin embargo, no tienen propiedades químicas, biológicas o físicas lo suficientemente similares al tejido original, provocando complicaciones que en ocasiones requieren de un retratamiento para poder remediarlo. Por ello, es necesario utilizar materiales activos que sean capaces de interactuar con los tejidos vecinos, mejorando la recuperación del tejido.⁽⁹⁾

5.1. Definición

Los materiales naturales o hechos por el hombre, que se utilizan para reemplazar o complementar las funciones de los tejidos vivos, son conocidos como biomateriales. En la Conferencia de Consenso de la Sociedad Europea de Biomateriales, en 1986, se dio una definición más precisa de lo que es un biomaterial: "un material no viable utilizado en un dispositivo médico, pensado para interactuar con los sistemas biológicos".^(10,11)

Por lo tanto, puede decirse que un material bioactivo es un material sintético diseñado para inducir una actividad biológica específica cuando se implanta en el cuerpo (tejido vivo), conduciendo a la formación de una capa similar a HA que es la responsable de la formación de un enlace firme.⁽¹²⁾

Los biomateriales deben poseer características como un comportamiento bioinerte, bioactividad, bioestabilidad y biodegradabilidad.⁽¹¹⁾

5.2. Bioactividad

La bioactividad es la capacidad que tiene el material de interactuar químicamente con los tejidos (duros y blandos) del organismo.

Un material es considerado bioactivo si logra una respuesta biológica específica en la interfaz del material, dando como resultado una unión entre el material y los tejidos. ⁽¹³⁾

Esta actividad biológica sigue un proceso de dos pasos a partir de su implantación dentro del cuerpo. En el primer paso, se somete a reacciones superficiales específicas, especialmente con fluido corporal simulado (SBF) y durante el segundo paso, se forma una capa similar de HA, que es responsable de las interacciones dentro del tejido duro y blando.

La capacidad de un material para formar una capa superficial similar a HA cuando se sumerge en un fluido corporal simulado *in vitro* se toma como una indicación de su bioactividad. ⁽¹²⁾

5.2.1. Mecanismos de bioactividad

La deposición ósea en una superficie del implante es similar al proceso dentro de tejido vivo. Las primeras etapas implican la deposición de la osteopontina (proteína responsable de la adhesión de osteoblastos sobre una superficie del implante). La superficie del implante es entonces colonizada por células progenitoras osteoblásticas, que se diferencian en osteoblastos y, a su vez, secretan una matriz de colágeno. La formación de minerales dentro de la matriz es mediada por la osteocalcina y la osteopontina y conduce a la formación de hueso maduro. La superficie del implante puede formar una capa biológicamente activa de hidroxycarbonato apatito (HCA), responsable de la unión interfacial. ⁽¹⁰⁾

Esta capa de HCA puede ser formada mediante los siguientes mecanismos.

- Formación de una capa superficial rica en sílice.

Esta teoría fue promovida por Hench para explicar el comportamiento de los vidrios bioactivos, se basa en las composiciones que contienen cantidades específicas de P_2O_5 , SiO_2 , Na_2O y CaO .

La bioactividad es una función de las reacciones químicas entre los iones lixiviados por el vidrio y los iones presentes en el ambiente biológico circundante. ⁽¹⁰⁾

Las porosidades superficiales del vidrio bioactivo pueden proporcionar algún anclaje mecánico. Incluso es posible que pueda existir un acoplamiento genético de los osteoblastos locales que rigen la respuesta biológica del tejido huésped para ser bioactivo. A fin de que el hueso nuevo se forme es necesario que las células osteoprogenitoras sufran mitosis, requiriendo los estímulos químicos correctos de su entorno local para inducir el ciclo celular. Se cree que la formación de una capa superficial de HCA es beneficiosa pero no crítica para la prestación de este estímulo químico. El fenómeno clave es la velocidad controlada de liberación de iones, en particular las concentraciones adecuadas de iones de silicio y calcio solubles. ⁽¹⁰⁾

- Precipitación directa de apatita.

La presencia de una fase cristalina que contiene apatita dentro del biomaterial implantado actúa como un sitio de nucleación para una mayor deposición de apatita que conduce a una unión interfacial con el hueso vivo. Esta teoría podría utilizarse para explicar la unión interfacial entre un implante y el hueso, en ausencia de una capa superficial rica en sílice. ⁽¹⁰⁾

5.2.1.1. Clases de la bioactividad

Los materiales bioactivos utilizados para la regeneración de tejidos deben poseer una cinética de liberación química controlada que se sincronice con la secuencia de los cambios celulares que ocurren en la reparación de heridas. Si las velocidades de disolución son demasiado rápidas, las concentraciones iónicas son demasiado altas para ser eficaces. Si las tasas son demasiado lentas, las concentraciones son demasiado bajas para estimular la proliferación y diferenciación celular. ⁽¹⁴⁾

Existen dos clases de materiales bioactivos:

Clase A. La bioactividad conduce tanto osteoconducción y osteoproducción como consecuencia de reacciones rápidas sobre la superficie del vidrio bioactivo. Las reacciones superficiales implican la disolución iónica de concentraciones críticas de iones solubles de Si, Ca, P y Na que dan lugar a ambas respuestas intracelulares y extracelulares en la interfase del cristal con su entorno fisiológico. ⁽¹⁴⁾

Clase B. La bioactividad se produce sólo cuando la osteoconducción está presente, es decir, la migración de hueso a lo largo de una interfaz, debido a reacciones más lentas, la superficie de liberación iónica es mínima y sólo las respuestas extracelulares se producen en la interfaz. ⁽¹⁴⁾

5.3. Clasificación de los biomateriales

Los biomateriales cubren un amplio espectro de materiales, incluyendo naturales o sintéticos, orgánicos o inorgánicos, metales, polímeros, cerámicas.⁽¹⁰⁾

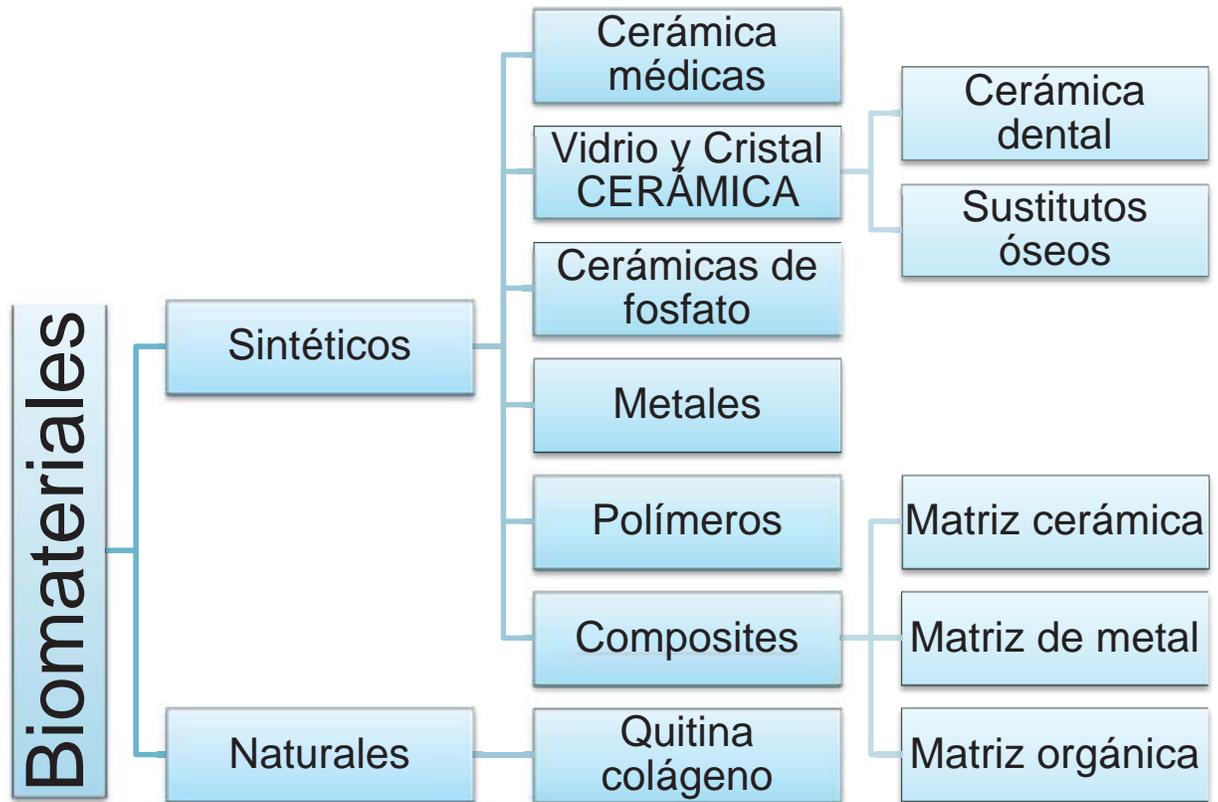


Tabla 2 Clasificación de los biomateriales.⁽¹⁰⁾

5.3.1. Biocerámicas

Los materiales cerámicos que pueden ser usados como implantes en el cuerpo humano reciben el nombre de “biocerámicas”. Estas cerámicas se utilizan con fines reconstructivos como un sustituto óseo. ⁽¹⁰⁾

Según Hench et al., las cerámicas bioactivas son capaces de promover una respuesta biológica específica en la interfase del material, lo que resulta en la formación de una unión entre los tejidos y el material. ⁽¹⁵⁾

Conforme vamos envejeciendo, la densidad ósea disminuye porque los osteoblastos se vuelven cada vez menos productivos en la fabricación de hueso nuevo y la reparación de microfracturas.

El gran desafío que enfrenta el uso de biocerámica en el cuerpo es para reemplazar los tejidos duros enfermos con un material que pueda funcionar para los años restantes de la vida del paciente. ⁽¹⁰⁾

Las primeras actividades en este campo, hace 50 años, se enfocaban a la selección de materiales sintéticos para la fabricación de implantes para uso en la medicina y la odontología. Tabla 3.

Actualmente, existe una tendencia creciente hacia biomateriales que están diseñados para producir una interacción bien definida con el entorno biológico, siendo un ejemplo los vidrios bioactivos, que estimulan la formación de hueso nuevo. ⁽¹⁰⁾

Tabla 3 Aplicaciones clínicas de las biocerámica. ⁽¹⁰⁾

Aplicación	Materiales cerámicos
Soporte de carga ortopédica.	Alúmina, zirconia parcialmente estabilizada.
Ortopedia dental.	Vidrios bioactivos, cerámica de vidrio, alúmina, zirconia parcialmente estabilizada.
Implantes dentales.	Alúmina, hidroxiapatita, vidrios bioactivos.
Ocupar espacio temporal de hueso.	Fosfato tricálcico.
Reborde alveolar.	Cerámica de vidrio bioactivo, alúmina.
Cirugía de la columna.	Cerámica de vidrio bioactivo, la hidroxiapatita.
Reconstrucción maxilofacial.	Vidrios bioactivos, cerámica de vidrio.

5.3.1.1. Criterios de selección de las biocerámicas para aplicaciones médicas

5.3.1.2. Biocompatibilidad

La biocompatibilidad se refiere a las acciones de los biomateriales cuando se ponen en contacto con los tejidos vivos y cómo estos materiales son capaces de integrar y reaccionar con el tejido circundante. Puede definirse como: "La capacidad de un material para funcionar en una aplicación específica en presencia de una respuesta de huésped apropiada".

Todos los nuevos vidrios desarrollados con fines médicos deben poseer esta característica de compatibilidad biológica con los tejidos vivos. ⁽¹⁰⁾

Una gama de pruebas pueden llevarse a cabo para establecer la biocompatibilidad de un biomaterial. Estas incluyen ensayos *in vitro* para la citotoxicidad, prueba microbiana para determinar si se inhiben con materiales o estimulan el crecimiento de microorganismos, genotoxicidad/mutagenicidad y de carcinogenicidad para evaluar posibles reacciones sistémicas. También existe una gama de ensayos *in vivo* que incluye pruebas de implantación en animales para evaluar la respuesta del tejido local basado en las respuestas histológicas, pruebas de toxicidad sistémica como DL50 (dosis letal para el 50% de la prueba en animales después de la ingestión oral), de sensibilización y/o pruebas de irritación para determinar reacciones específicas locales.⁽¹⁰⁾

La evaluación preclínica de la citotoxicidad de los biomateriales se lleva a cabo según los métodos descritos en la norma ISO 7405: 1997. Estas pruebas implican la producción de una monocapa de células sobre la superficie del material y el seguimiento de la respuesta celular.⁽¹⁰⁾

5.3.2. Clasificación de las Biocerámicas

Al considerar biocerámicas, una clasificación basada en la interacción con el entorno biológico es la más adecuada.

Cuando una biocerámica se implanta dentro del cuerpo humano, el tejido reacciona hacia el implante en una variedad de maneras, dependiendo del tipo de material. Ningún material extraño colocado dentro de un cuerpo vivo es completamente compatible.⁽¹⁰⁾

Ningún material sintético puede ser considerado como inerte, ya que como todos los materiales, producirán algún tipo de una respuesta del tejido vivo. Estos materiales serán reconocidos como extraños y pueden iniciar una gama de diversas respuestas en los tejidos. El mecanismo de interacción del tejido depende de la respuesta que genera a la superficie del implante.

Cuatro tipos de interacciones de las biocerámicas en el tejido se muestran en la Tabla 4. ⁽¹⁰⁾

Tabla 4 Respuestas tisulares a los materiales biocerámicos. ⁽¹⁰⁾

1. Si el material es tóxico, el tejido circundante muere.
2. Si el material no es tóxico y biológicamente pasivo, se encapsula con tejido fibroso o hueso.
3. Si el material no es tóxico y bioactivo, se forma hueso interfacial.
4. Si el material no es tóxico y se disuelve, el tejido que lo rodea lo reemplaza.

Materiales Bioactivos y Biopasivos (bioinerte)

Los biomateriales de primera generación fueron seleccionados para ser tan bioinertes como fuera posible y de este modo minimizar la formación de tejido fibroso en la interfaz con los tejidos del huésped.

Los biomateriales que iniciaban una respuesta del huésped corrían el riesgo de dañar los tejidos adyacentes, resultando en encapsulación fibrosa del implante o conducir a necrosis y secuestro del implante. Esto por lo general es una respuesta a los biomateriales ligeramente irritantes. ⁽¹⁰⁾

Cuando un implante está en estrecha proximidad al hueso, es decir, una estrecha aposición de hueso nuevo a la superficie del implante, se define como osteointegración.

- *Osteointegración.* Contacto directo entre el hueso y el implante, es decir, el anclaje directo de un implante por la formación de tejido óseo alrededor del implante sin el crecimiento de tejido fibroso en la interfaz de hueso-implante. ⁽¹⁰⁾

Los biomateriales utilizados para la reparación ósea pueden ser clasificados como osteoconductivos y osteoinductores.

- *Osteoconducción.* Permite el crecimiento de hueso en su superficie o hacia los poros, de tal manera que se ajusta estrechamente a la superficie de un material. Los materiales osteoconductivos proporcionan una superficie interfacial que permite la migración de hueso y provoca una respuesta a lo largo de la interfaz de implante/tejido.⁽¹⁰⁾

Los biomateriales que contienen una fase de apatita son osteoconductivos.

- *Osteoinducción.* Las células indiferenciadas pluripotentes son estimuladas para desarrollar en el linaje de células formadoras de hueso, proceso por el cual se induce la osteogénesis. Los materiales osteoinductores estimulan a las células madre osteogénicas locales o células osteoprogenitoras a proliferar en las proximidades del material implantado y depositar hueso nuevo, independiente del sitio de implantación.⁽¹⁰⁾

Una respuesta interfacial deseable es cuando se forma un vínculo a través de la interfaz entre el implante y el tejido. Tal biomaterial se conoce como bioactivo. La bioactividad permite al biomaterial formar una fuerte unión con el hueso, lo que conduce a lograr una mayor estabilidad a largo plazo. Este tipo de reacción interfacial requiere que el material tenga una reactividad química controlada.

El biomaterial debe disolverse a una velocidad controlada que coincida con la tasa de deposición de tejido nuevo logrando un estado de equilibrio dinámico. Los productos de degradación del biomaterial se degradan en componentes excretables o son digeridos por los macrófagos.⁽¹⁰⁾

En general, las biocerámicas pueden ser clasificadas de acuerdo a su respuesta en el tejido como pasivas, bioactivas o reabsorbibles.⁽¹⁰⁾

5.3.2.1. Cerámicas Biopasivas

Un material se describe como biopasivo cuando muestra una falta de reacción con el medio ambiente biológico.⁽¹⁰⁾

Estas biocerámicas no promueven respuesta biológica entre el material y el hueso, las que se acercan más al concepto de ser biopasivas son la alúmina y la zirconia.

La reacción del entorno biológico depende de las circunstancias locales. Si el implante se coloca en estrecha proximidad al hueso y se deja reposar, el hueso llenará el espacio entre el implante y el hueso viejo con el hueso recién formado, lo que resulta en estrecha aposición de hueso nuevo a la superficie del implante, sin embargo, si hay excesiva movilidad del implante, entonces es más probable que se forme una cápsula fibrosa.⁽¹⁰⁾

5.3.2.2. Cerámicas Bioactivas

Son cerámicas que promueven una respuesta específica en la interfaz del material, lo cual resulta en la formación de un enlace químico entre los tejidos y el material.

Estos materiales tras ser implantado dentro del cuerpo humano interactúan con el hueso circundante para fomentar la formación de hueso nuevo, así como la formación de un enlace interfacial con el hueso nuevo.⁽¹⁰⁾

Las más destacadas son los vidrios bioactivos, la hidroxiapatita y las vitrocerámicas bioactivas.

Las cerámicas bioactivas se han descrito como osteoconductoras, lo que significa que éstas facilitan la formación de nueva estructura ósea. Sin

embargo, la dependencia del tiempo, la resistencia y el mecanismo de fijación serán diferentes para cada material cerámico.

Los diferentes tipos de fijación que pueden ser inducidos en el tejido, dependiendo de la biocerámica utilizada, se muestran en la Tabla 5. ⁽¹⁰⁾

Tabla 5 Tipos de inserción de tejido para la cerámica bioactivos. ⁽¹⁰⁾

Tipos de inserción de tejido para las cerámicas bioactivas	
Apego biocerámico de tejido	Biocerámicas
Implantes porosos de fijación por crecimiento óseo (fijación biológica)	Hidroxiapatita porosa
Conecte mediante unión química con el hueso (fijación bioactiva)	Los vidrios bioactivos y vitrocerámicos

5.3.2.3. Biocerámicas Reabsorbibles

Están diseñadas para degradarse gradualmente en el entorno biológico y ser reemplazadas por tejido nuevo (hueso nuevo). En este caso, la interfaz es un hervidero de actividad, con hueso nuevo que se establece como se disuelve la biocerámica. Esta situación es similar a la situación natural donde el hueso viejo está siendo reemplazado por hueso nuevo. La tasa de reabsorción de la biocerámica tiene que coincidir con la formación de nuevo hueso. Es importante que los productos de degradación de la biocerámica puedan ser metabolizados sin causar ninguna reacción adversa local o sistémica. ⁽¹⁰⁾

Entre las biocerámicas reabsorbibles más conocidas se encuentra el trifosfato de calcio y los corales.

6. INGENIERÍA DE TEJIDOS

En las últimas dos décadas la ingeniería de tejidos ha surgido como un enfoque prometedor para la reparación y regeneración de tejidos y órganos dañados o perdidos como resultado de lesiones traumáticas, enfermedades o envejecimiento. Los tejidos como la piel, el hueso y el cartílago se han regenerado con éxito. El enfoque tiene el potencial de superar el problema de la escasez de los tejidos vivos y órganos disponibles para el trasplante.

A pesar de que los autoinjertos son el estándar para el tratamiento de defectos óseos, su oferta limitada y la morbilidad de la zona donante son problemas significativos. Una alternativa serían los aloinjertos óseos pero son caros y sufren riesgos como la respuesta inmune del huésped adverso. Es por eso que los biomateriales serían sustitutos óseos ideales.⁽⁸⁾

6.1. Andamios en la ingeniería de tejido óseo

Un factor fundamental en la ingeniería de tejido óseo es el diseño de estructuras porosas llamadas andamios, capaces de orientar y promover el proceso de regeneración de los tejidos.⁽¹⁶⁾

6.1.1. Definición

Un andamio es una estructura de soporte temporal para las células, que guía su proliferación y diferenciación en un tejido u órgano de la forma y dimensiones deseadas y que debe someterse a degradación durante la neogénesis de ese tejido.⁽¹²⁾

Su principal objetivo es reproducir la arquitectura del hueso natural proporcionando un soporte mecánico para el hueso, actuar como una matriz extracelular artificial para apoyar a las células y liberar moléculas de

señalización para activar las vías específicas, que controlan el patrón y la extensión de la formación de hueso. ⁽¹⁶⁾

Su arquitectura es crítica para proporcionar células con un microambiente optimizado para sintetizar el nuevo tejido y para permitir el flujo o difusión de nutrientes entre las células y el medio ambiente circundante. ⁽¹²⁾

6.1.2. Características de un andamio ideal

Diseñar el andamio ideal significa equilibrar la necesidad de gran porosidad interconectada para el crecimiento del tejido, el transporte de nutrientes y, al mismo tiempo, controlar la angiogénesis y las propiedades mecánicas requeridas (la rigidez, la fuerza y resistencia de la fractura). ⁽⁸⁾

Los andamios deben imitar la morfología, estructura y función del hueso con el fin de optimizar la integración con los tejidos circundantes. Sin embargo, la variabilidad en las propiedades de la arquitectura y mecánicas del hueso, junto con las diferencias en la edad, el estado nutricional, actividad (carga mecánica) y estado de la enfermedad de los individuos, proporcionan un gran desafío en el diseño y fabricación de andamios para los sitios con defectos específicos. ⁽⁸⁾

Las propiedades de los andamios dependen de la composición y la microestructura de los materiales.

Están obligados a ser biocompatibles, bioactivos y bioreabsorbibles. ⁽¹⁷⁾

El andamio ideal debe:

- Ser biocompatible (no tóxico) y debe promover la adhesión celular y la proliferación.
- Mostrar, después de cultivo *in vitro* de tejidos, propiedades mecánicas que sea comparables a las del tejido a ser reemplazado.

- Tener una arquitectura porosa para permitir la proliferación celular, la vascularización y la difusión de nutrientes entre las células sembradas dentro de la matriz y los alrededores.
- Degradarse a una velocidad que coincida con la producción de nuevo tejido, en productos no tóxicos que puedan ser reabsorbidos o excretados por el cuerpo.
- Ser capaz de ser procesado económicamente en formas y dimensiones anatómicas relevantes y ser esterilizado para su uso clínico.
- Se le pueden incorporar factores de crecimiento para guiar la regulación de las funciones celulares durante la regeneración de tejido u órgano.⁽¹²⁾

6.1.3. Materiales para la construcción de un andamio

Los andamios son contruidos a partir de materiales poliméricos biodegradables, sintéticos o naturales.

Pero para la regeneración de huesos de soporte de carga, el uso de soportes poliméricos biodegradables es difícil debido a su baja resistencia mecánica. Se han hecho intentos para reforzar los polímeros biodegradables con una fase inorgánica biocompatible, comúnmente hidroxiapatita (HA).⁽¹²⁾

Es por ello que los andamios fabricados a partir de materiales inorgánicos (materiales biocerámicos a base de fosfato de calcio y vidrio bioactivo) pueden proporcionar una mayor resistencia mecánica que los andamios poliméricos.^(11,12)

6.2. Andamios de vidrio bioactivo

6.2.1. Definición

Los vidrios bioactivos son un grupo de vidrios de superficie reactiva que se utilizan como materiales de andamiaje para la reparación ósea. Estos vidrios liberan iones en el medio ambiente local, que pueden desencadenar una serie de respuestas biológicas. La respuesta más deseable es para estimular la formación de hueso nuevo por la liberación de iones de sodio, calcio y fosfato. ^(8,10)

Una característica importante de los vidrios bioactivos, que les permite trabajar para aplicaciones en ingeniería de tejido óseo, es su capacidad para mejorar la revascularización, la adhesión de osteoblastos, la actividad enzimática y la diferenciación de células madre mesenquimales, así como células osteoprogenitoras. ⁽¹¹⁾

Parámetros deseados de los vidrios bioactivos para funcionar como un biomaterial adecuado:

1. Biocompatibilidad. No debe ser tóxico, debe promover la proliferación celular, además de la adhesión celular.
2. Para hacer andamios, casi todos los biovidrios requieren un tratamiento de calor térmico que conduce a la nucleación y crecimiento de fases cristalinas embebidas en una matriz de vidrio. Estas fases cristalizadas no deben inducir efecto citotóxico u obstaculizar cualquier proceso bioactivo dentro de las células o tejidos.
3. Cuando estos vidrios están en contacto con SBF, se debe formar una capa de hidroxiapatita.

4. No debe presentar ninguna respuesta inflamatoria, demostrar citotoxicidad o inmunogenicidad. Debe degradarse en productos no tóxicos, que puedan ser reabsorbidos o excretados por el cuerpo.
5. Debe poseer propiedades mecánicas para soportar cualquier tipo de presión o tensión con el fin de prevenir cualquier fallo estructural durante la manipulación del material y durante las actividades normales de rutina del paciente.
6. Debe poseer porosidad interconectada controlable para apoyar la vascularización con el fin de dirigir a las células a crecer en la estructura física requerida. Es necesaria una porosidad típica de 90% a lo largo con un diámetro de poro de al menos 100 μm para la vascularización adecuada del tejido.
7. Debe tener una estructura tridimensional porosa para la proliferación celular, la vascularización y la difusión de nutrientes. Esto proporciona un microambiente regulado para la nueva síntesis de tejido. ⁽¹¹⁾

Los vidrios bioactivos se usan en una amplia variedad de aplicaciones, principalmente en las áreas de reparación y regeneración ósea, a través de la ingeniería de tejidos. Las aplicaciones incluyen:

- Materiales de injerto óseo sintéticos para ortopedia cráneo facial, maxilofacial y la reparación periodontal.
- Andamios porosos para la ingeniería de tejidos de hueso.
- El tratamiento de la hipersensibilidad de la dentina y la promoción de la remineralización del esmalte. ⁽¹⁰⁾

6.2.2. Historia

El interés en la utilización de las cerámicas para implantes comenzó en la década de los 60's. Las investigaciones sobre las cerámicas como posible materia prima para la producción de prótesis, generaron el apareamiento de nuevos biomateriales y el descubrimiento científico de que era posible la creación de implantes que no serían rechazados por el organismo. Fue así que en 1971, Larry Hench y sus colegas de la Universidad de Florida, descubrieron una clase especial de cerámicas sintéticas que tenía como propiedad principal la capacidad de unirse al tejido óseo. Estas cerámicas fueron definidas por el autor como biocerámicas. ⁽¹⁵⁾

En su trabajo inicial, Hench et al., citó a Carlisle. Según este autor, el sílice tiene un papel fundamental en el inicio del proceso de mineralización ósea. Basado en este hecho, el autor presentó un grupo de materiales cerámicos definidos como cerámicas de vidrio bioactivo, compuestos principalmente por óxido de sílice (SiO_2), óxidos de calcio, fosfato y óxido de sodio. ⁽¹⁵⁾

La hipótesis en la que se basaron para elaborarlo fue:

"El cuerpo humano rechaza materiales metálicos y poliméricos sintéticos mediante la formación de tejido cicatricial debido a que los tejidos vivos no están compuestos de tales materiales. Los huesos contienen un componente de fosfato de calcio hidratado, hidroxiapatita (HA) y, por lo tanto, si un material es capaz de formar una capa de HA *in vivo* no puede ser rechazada por el cuerpo". ⁽¹⁴⁾

De las diversas composiciones de vidrio bioactivo formuladas y evaluadas, la más efectiva era la compuesta de 45% de SiO_2 , 24.5% de CaO , 24.5% de Na_2O y 6% de P_2O_5 . La nomenclatura usada por el autor para definir esa composición química fue 45S5. En esta fórmula de 45% de iones formadores

de red, S representaría el óxido de sílice (SiO_2) y el número 5 la proporción molar de calcio y fosfato (Ca/P) en la estructura. ^(15,16)

Al final de los años 80's, las investigaciones fueron dirigidas hacia los estudios con la fórmula particulada de vidrio bioactivo 45S5. Se constató que había un gran potencial para el uso clínico de esta fórmula, principalmente para el relleno de los defectos óseos de formas irregulares causados por enfermedades locales o sistémicas, malformaciones congénitas o traumatismos. Creando así, el primer vidrio bioactivo para ser comercializado con el nombre de Bioglass[®] (registrado por la Universidad de Florida), también conocido como vidrio 45S5. ^(18,10,15)

Los biomateriales de primera generación se basaron en el principio de reducir al mínimo la respuesta biológica al cuerpo extraño, eran seleccionados para ser bioinertes y de este modo minimizar la formación de tejido de cicatrización (cápsula fibrosa fina) en la interfaz con los tejidos del huésped. ⁽¹⁹⁾

La segunda generación de biomateriales fue desarrollada para ser bioactivos, provocando una acción controlada y la reacción en el entorno fisiológico. Al ser descubiertos los vidrios bioactivos, se presentó por primera vez una alternativa de biomateriales, para crear una unión interfacial entre el implante con los tejidos del huésped. ⁽¹⁹⁾

Los materiales de la tercera generación son diseñados para estimular las respuestas celulares específicas a nivel de la biología molecular. La regeneración de tejidos usando las propiedades de activación génica de Bioglass[®], proporcionan la tercera generación de los biomateriales. ⁽¹⁹⁾

6.2.3. Tipos de vidrios bioactivos

En la actualidad hay varios tipos de vidrio bioactivo: los silicatos convencionales, vidrios basados en fosfatos y vidrios basados en borato. ⁽¹⁸⁾

6.2.3.1. Vidrio bioactivo Silicato

Desde el informe de sus propiedades de unión al hueso, el vidrio bioactivo (Bioglass[®]), ha sido el vidrio más ampliamente investigado para aplicaciones biomédicas. ⁽¹²⁾

La razón para el éxito clínico de Bioglass[®] es su capacidad para degradarse en solución acuosa, liberar iones de calcio y fosfato y formar una capa superficial de hidroxicarbonato de apatita para permitir la formación de un vínculo con el hueso. ⁽²⁰⁾

Ninguna otra composición de vidrio bioactivo se ha encontrado que contenga mejores propiedades biológicas que la composición original de Bioglass 45S5. Las características fundamentales responsables de la bioactividad de vidrio 45S5 son su bajo contenido en SiO₂ y alto en Na₂O y CaO y que tiene una alta CaO/P₂O₅ relación, lo cual lo hace altamente reactivo a medios acuosos y le da la característica de ser bioactivo. ^(10,12,18)

Un vidrio bioactivo de silicato designado 13-93 se basa en la composición del 45S5, pero tiene un mayor contenido de SiO₂ y modificadores de red adicionales (K₂O y MgO).

En el cultivo de células *in vitro* no mostraron una diferencia marcada en la proliferación y función diferenciada osteoblástica entre discos densos de 45S5 y 13-93 vidrio. Sin embargo, 13-93 de vidrio se degrada y se convierte en un material similar a HA más lentamente que 45S5 vidrio. ⁽¹²⁾

6.2.3.2. Vidrio bioactivo Borato

Los vidrios de borato también son bioactivos. Debido a su durabilidad química inferior, algunos vidrios bioactivos de borato se degradan más rápido y se convierten más completamente a un material similar a HA cuando se compara con vidrio bioactivo 45S5. La conversión de vidrio bioactivo de borato a HA parece seguir un proceso similar al del vidrio 45S5, pero sin la formación de una capa rica en SiO_2 .

Se han demostrado su apoyo en la proliferación celular y la diferenciación *in vitro*. También se ha demostrado que sirven como un sustrato para la liberación de fármacos en el tratamiento de la infección ósea.⁽¹²⁾

Una preocupación asociada con este tipo de vidrio bioactivo es la toxicidad del boro cuando se libera en la solución en forma de iones de borato (BO_3)³. En condiciones de cultivo *in vitro* convencionales, se observaron que algunos vidrios de borato son tóxicos para las células, pero la toxicidad disminuyó en condiciones "dinámicas" de cultivo.

La facilidad de fabricación y la capacidad de controlar la velocidad de degradación de estos vidrios a base de borato los hace útiles para promover la regeneración de hueso. Mediante el control de la composición del vidrio, debería ser posible hacer que coincida la velocidad de degradación del vidrio bioactivo a base de borato con la tasa de regeneración ósea. Otra posibilidad es explotar la flexibilidad de la composición del vidrio de modo que también puede servir como una fuente de muchos de los elementos menores conocidos para favorecer el crecimiento del hueso, tales como Zn, Cu, F, Mn, Sr y B, a medida que el vidrio se degrada *in vivo*, estos elementos son liberados en una proporción biológicamente aceptable.⁽¹²⁾

6.2.3.3. Vidrio bioactivo Fosfato

Los vidrios de fosfato también se han desarrollado para uso biomédico. Como sus iones constituyentes están presentes en la fase mineral orgánica del hueso, estos vidrios tienen una afinidad química con el hueso. La solubilidad de estos vidrios se puede controlar mediante la modificación de su composición, por lo tanto, estos vidrios pueden tener potencial clínico adicional como materiales reabsorbibles. ⁽¹²⁾

6.2.4. Formas de fabricación

En general, los poros interconectados generales con un diámetro medio de 100 micras o mayor y la porosidad abierta de > 50% se considera que son los requisitos mínimos para permitir el crecimiento tisular y la función en andamios porosos.

Una variedad de métodos se han utilizado para fabricar andamios de vidrio bioactivo, incluyendo sol-gel, la unión térmicamente de partículas, fibras o esferas, la replicación de espuma de polímero, la congelación de suspensión y la fabricación de forma libre sólida. ⁽⁸⁾

6.2.4.1. Procesamiento sol-gel

La preparación de los andamios de vidrio bioactivo por el proceso sol-gel implica una síntesis química en la que se emplean precursores de sílice para formar y aglomerar nanopartículas dentro de un gel a temperatura ambiente con la ayuda de un agente tensoactivo, seguido por reacciones de condensación y gelificación.

El gel se somete a continuación a procesos de envejecimiento para fortalecerlo, de secado para eliminar el líquido sub-producto y de sinterización para formar andamios tridimensionales porosos. El vidrio es

formado después de secar y calentar este gel, que es una red húmeda y orgánica de enlaces covalentes de sílice. ^(8,9)

Los andamios tienen una arquitectura jerárquica de poro, que consta de macroporos interconectados (10-500 micras) y mesoporos (2-50 μm). Esta arquitectura jerárquica de poros es beneficiosa para estimular la respuesta del andamio a las células, debido a que imita la estructura jerárquica de los tejidos naturales y simula un entorno fisiológico (Fig.18). ⁽⁸⁾

Debido a los nanoporos en la red de cristal, estos andamios tienen gran área superficial; lo cual conlleva a un aumento de la superficie específica y mejora la respuesta celular al material (se degradan y convierten más rápido en HA). Sin embargo, estos andamios de sol-gel derivados tienen baja resistencia, por lo tanto, son adecuados para la sustitución de defectos en los sitios de baja carga. ^(8,9)

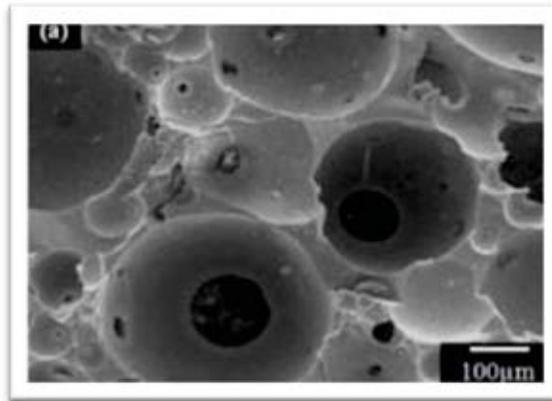


Fig. 18 Microestructura del andamio de vidrio bioactivo creado por el método de sol-gel. ⁽⁸⁾

6.2.4.2. Unión térmica de partículas

En este proceso, el andamio está formado por la unión térmica de un embalaje suelto y al azar de partículas irregulares o esféricas (en forma de fibras cortas) o en un molde con la geometría deseada. En algunos estudios,

un porógeno (como NaCl o partículas de polímero orgánico) se mezcla con las partículas de vidrio bioactivo como una fase para aumentar el tamaño de poro y la porosidad de los andamios (Fig19). El porógeno se separa por lixiviación después de formar el andamio, pero antes de la sinterización. La técnica ofrece la ventaja de la facilidad de fabricación sin necesidad de maquinaria compleja. La desventaja de este método es la pobre interconectividad de los poros debido a una baja carga porógeno. ⁽⁸⁾

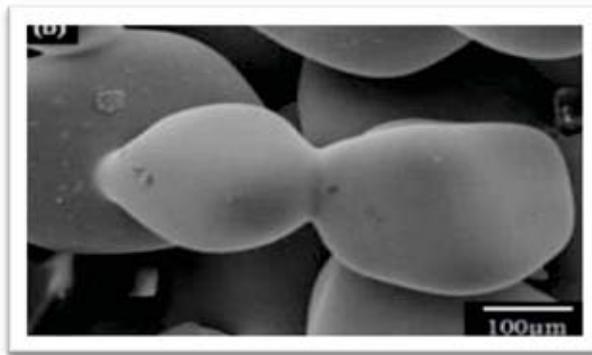


Fig. 19 Microestructura del andamio de vidrio bioactivo creado por el método de unión térmica de las partículas. ⁽⁸⁾

6.2.4.3. Replicación de espuma de polímero

En este método, una espuma sintética (poliuretano, PU) o natural (coral) se sumerge en una suspensión cerámica para obtener un recubrimiento uniforme sobre las columnas de la espuma. Después de secar la espuma revestida, la plantilla de polímero y aglutinantes orgánicos se queman a través del tratamiento térmico, típicamente entre 300-600 °C, y los puntales de vidrio se densifican por sinterización a 600-1000°C, dependiendo de la composición y tamaño de partícula del vidrio. ⁽⁸⁾

Esta técnica puede proporcionar una microestructura andamio similar a la de hueso trabecular humano seco (Fig.20). Los andamios de silicato, borosilicato y vidrio bioactivo borato se han preparado utilizando este

método. La principal ventaja de este método es la producción de andamios de vidrio altamente poroso con una porosidad abierta e interconectada en el intervalo de 40-95%. Sin embargo, la fuerza del andamio es baja, en el rango reportado para el hueso trabecular, lo que limita su uso para la reparación de sitios de hueso de baja carga. ⁽⁸⁾

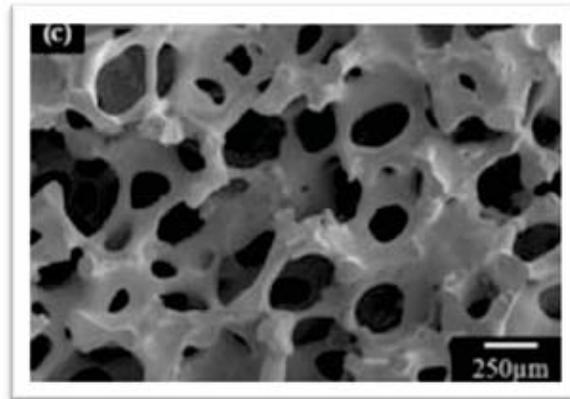


Fig. 20 Microestructura del andamio de vidrio bioactivo creado por el método de replicación de espuma de polímero. ⁽⁸⁾

6.2.4.4. Fabricación de forma libre sólidos (SFF)

También conocida como prototipado rápido o aditivo de fabricación, es un término para describir un grupo de técnicas que pueden ser utilizadas para fabricar objetos en forma de capa por capa a partir de un diseño asistido por ordenador (CAD) sin el uso de matrices. Esta técnica se puede utilizar para construir andamios cuya estructura sigue una arquitectura prediseñada y modelada en una computadora. De esa manera, la arquitectura del andamio puede ser controlada y optimizada para lograr la respuesta mecánica deseada, acelerar el proceso de regeneración ósea y guiar la formación de hueso con la estructura cortical-trabecular anatómica (Fig.21). Varias técnicas SFF se han utilizado para la fabricación de andamios, incluyendo: impresión tridimensional (3DP), modelado por deposición fundida (FDM),

impresión de chorro de tinta, estereolitografía (SL), sinterización selectiva por láser (SLS) y robocasting. ⁽⁸⁾

Los andamios con la arquitectura y la interconectividad interna controlada se hacen con SFF de una variedad de biomateriales, incluyendo polímeros biodegradables (PLGA; PCL) y materiales de fosfato de calcio (Ha; TCP), así como materiales compuestos de estas dos clases (PLGA/TCP). Se ha informado sobre la fabricación de andamios compuestos que contienen vidrio bioactivo usando una técnica SFF robocasting, pero aún hay poca información sobre la producción de andamios de vidrio bioactivo utilizando métodos SFF. ⁽⁸⁾

En el método robocasting, una pasta acuosa de polvo de vidrio bioactivo se extruye a través de una boquilla fina en filamentosos y se deposita sobre la capa anterior mientras se mantiene el peso de las estructuras impresas, permitiendo la manipulación precisa de la arquitectura tridimensional y la impresión de líneas tan finas como 30 micras utilizando polvos de vidrio de tamaño micrométrico. Los andamios de vidrio sinterizado, con una estructura anisotrópica, muestran una resistencia a la compresión (136 MPa) comparable al hueso cortical humano, lo que indica que estos andamios tienen un excelente potencial para la reparación y la regeneración de defectos óseos de carga. ⁽⁸⁾

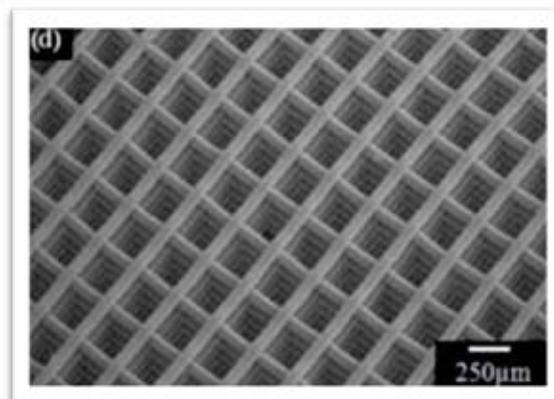


Fig. 21 Microestructura del andamio de vidrio bioactivo creado por Robocasting. ⁽⁸⁾

6.2.4.5. Fundición Freeze de suspensiones

La congelación de fundición implica la rápida congelación de la suspensión coloidal estable de partículas en un molde poroso, y la sublimación del disolvente congelado bajo temperaturas frías en un vacío. Después del secado, las construcciones porosas son sinterizadas para eliminar los finos poros entre las partículas en las paredes de los macroporos, lo que resulta en una mejora en la resistencia mecánica. La congelación direccional de suspensiones conduce al crecimiento del hielo en una dirección establecida, resultando en la formación de andamios porosos con una microestructura orientada (Fig. 22). Un beneficio de la microestructura orientada es la mayor resistencia del andamio en la dirección de orientación, en comparación con la fuerza de un andamio con una microestructura orientada al azar. Estas fortalezas permiten su consideración para aplicaciones de carga. Sin embargo, andamios orientados preparados a partir de suspensiones acuosas tienen una microestructura laminar, con una anchura de poro en el rango de 10-40 micras que es demasiado pequeño para apoyar el crecimiento de tejido.⁽⁸⁾

Se ha demostrado que la adición de un disolvente orgánico da como resultado un cambio de la microestructura laminar a una microestructura columnar y un aumento en la anchura de los poros. Además de su mayor resistencia, estos andamios de vidrio bioactivo orientados han demostrado la capacidad para apoyar la proliferación celular y la diferenciación *in vitro*, así como la infiltración de tejidos *in vivo*.⁽⁸⁾

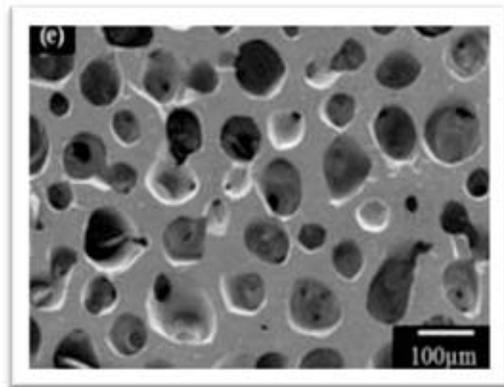


Fig. 22 Microestructura del andamio de vidrio bioactivo creado por congelación de suspensión unidireccional.⁽⁸⁾

6.2.5. Estructura atómica del BG

La estructura atómica de los vidrios de sílice está determinada por las propiedades electrónicas de los átomos de silicio que, al ser combinados con átomos de oxígeno, forman tetraedros conectados por medio de enlaces de oxígeno de la manera Si-O-Si. Los cationes que modifican esta red (sodio o calcio) pueden interrumpir la estructura estableciendo otro tipo de enlaces. ⁽⁹⁾

La estructura consiste en la formación de la red de óxido (SiO_2) y algunos óxidos modificadores de red altamente selectivos, incluyendo Na_2O , K_2O , CaO , MgO (Fig. 23). Incluye dos tipos de bonos, es decir, puente de oxígeno bonos (Si-O-Si) y bonos de oxígeno que no forman puente (Si-O-NBO).

Los bonos de oxígeno puente se producen entre dos átomos de silicio vecinos y mantiene la red junta; mientras que los bonos que no forma puente de oxígeno se producen entre Si y un átomo de modificación de la red (Na^+ , K^+ , Ca_2^+). Este hecho ayuda a interrumpir la continuidad de la red de vidrio (enlaces Si-O-Si) a través de la superficie de intercambio de silicio por cationes alcalinos que conducen a la formación de enlaces de oxígeno no forma puente Si-O-NBO. ⁽¹⁰⁾

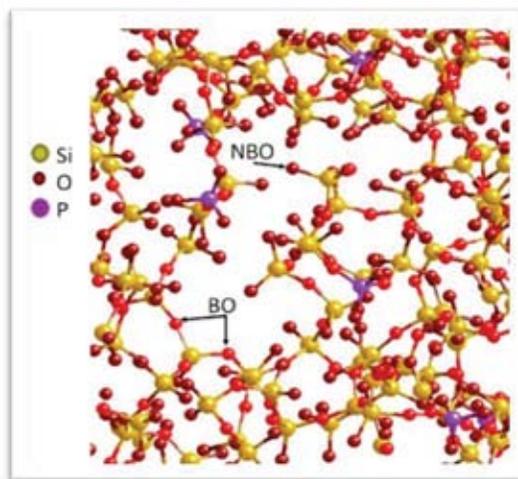


Fig. 23 Sección de un modelo de Bioglass 45S5, con los iones de Na y Ca retirados para mayor claridad. NBO = oxígeno sin puente, BO = puente de oxígeno. ⁽¹⁸⁾

En general, los biovidrios con un alto contenido de sílice tienen redes mejor interconectadas, lo cual conlleva a una disolución y una bioactividad más lenta.

Un parámetro importante para la predicción de la bioactividad de un vidrio es la conectividad de la red (N_C), ésta indica el número de enlaces por átomo de silicio. Vidrios con valores de N_C mayores que 2.6 no son propensos a ser bioactivos, pues poseen una gran resistencia a disolverse. ⁽⁹⁾

6.2.6. Composición química de vidrios bioactivos

La composición de 45% SiO_2 , 24.5% Na_2O , 24.5% de CaO , 6% P_2O_5 fue seleccionada por proporcionar una gran cantidad de CaO con un poco de P_2O_5 en una matriz de $\text{Na}_2\text{O-SiO}_2$. Un vidrio bioactivo que contiene un mayor contenido de Na_2O , desarrollado por Hench con una composición de 45% en peso de SiO_2 , CaO 24.5, $6\text{P}_2\text{O}_5$, y 24.5 Na_2O , es bueno para hacer el vidrio a una temperatura de fusión más baja. ⁽¹⁰⁾

Se encontró que el vidrio bioactivo se une fuertemente a los tejidos cuando se implanta en un fémur de rata durante 6 semanas. Sin embargo, la alta concentración de Na_2O (10-35mol%) en la mayoría de los vidrios bioactivos comerciales puede reducir la bioactividad *in vivo*. ⁽¹⁰⁾

La mayoría de los vidrios bioactivos de silicato contienen SiO_2 , Na_2O , CaO y P_2O_5 , además de algunos óxidos necesarios para inducir ciertas propiedades requeridas (MgO , K_2O , o B_2O_3). El comportamiento bioactivo rápido de los vidrios bioactivos de silicato está relacionado con el papel del silicio en las reacciones superficiales *in vitro* e *in vivo*. Un menor contenido de SiO_2 resultó en una conectividad de red inferior, crucial para la reactividad de la superficie del vidrio bioactivo y el intercambio iónico en la superficie. La presencia de MgO promueve la formación de apatita y su solubilidad *in vitro*. ⁽¹⁰⁾

Para mejorar la capacidad de los vidrios bioactivos en aplicaciones *in vivo* con buenos niveles de bioactividad, es deseable buscar vidrios bioactivos con menores niveles de Na_2O y poco o nada de K_2O .

Los vidrios bioactivos con contenido de Na_2O inferior a 10% en moles y libres de K_2O y Al_2O_3 , basado en el sistema $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-MgO-P}_2\text{O}_5$, proporcionan una velocidad adecuada de la deposición de apatita para bioactividad potencial y la reconstrucción rápida de hueso dañado. ⁽¹⁰⁾

Los vidrios bioactivos comprenden SiO_2 (40-52%), CaO (10-50%), Na_2O (10-35%), P_2O_5 (2-8%), CaF_2 (0-25%), y B_2O_3 (0-10%). Un pequeño cambio en la composición produce efectos drásticos en el comportamiento de los biovidrios. ⁽¹⁰⁾

Los iones de sodio en la composición de vidrio bioactivo contribuyen bajando la temperatura de fusión de vidrio, y aumentando la disolución de la superficie del vidrio bioactivo, resultando en la formación de una capa rica en sílice sobre la cual una capa de fosfato de calcio precipitado finalmente se cristaliza en HCA, necesaria para la unión del implante a los tejidos. ⁽¹⁰⁾

Además, la lixiviación de Na^+ afecta el equilibrio fisiológico en la interfase del vidrio bioactivo y aumenta temporalmente el pH local que promueven la síntesis y reticulación del colágeno y la formación de la hidroxiapatita como un efecto *in vivo* necesario para el crecimiento y reparación ósea.

Los componentes importantes de los biovidrios también son elementos requeridos por los tejidos humanos como se enlistan en la tabla 6. Por lo tanto, para el funcionamiento ininterrumpido de los vidrios bioactivos, es necesario que el vidrio se degrade *in vivo* de modo que los elementos traza en andamios sean liberados por debajo del nivel tóxico. ⁽¹¹⁾

El cuerpo humano requiere de algunos elementos que son necesarios para el mantenimiento del equilibrio y la regulación de los fluidos corporales.

El tejido del cuerpo humano se compone de hasta 90% de agua. Carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno son los principales constituyentes de las proteínas, aminoácidos, ácidos desoxirribonucleico (ADN) y ácidos ribonucleicos (ARN). El resto de los elementos necesarios para el cuerpo pueden ser divididos en macroelementos y microelementos. Los macroelementos incluyen el calcio, fósforo, sodio, cloro, potasio y se requieren > 100 mg/dL y de los microelementos como el cobre, hierro, zinc, azufre, magnesio, cromo, estroncio se requieren hasta <100 mg/dL. Las deficiencias de estos elementos pueden causar importantes problemas de salud mientras que sus altas concentraciones pueden ser tóxicos. ⁽¹¹⁾

El calcio y el fósforo como constituyentes principales mientras que el magnesio como uno de menor importancia para los huesos, los dientes y el trifosfato de adenosina (ATP).

El calcio es necesario para la permeabilidad de la membrana, contracción muscular y excitabilidad neuromuscular.

El fósforo también está implicado en la síntesis de fosfolípidos y fosfoproteínas. ⁽¹¹⁾

El silicio es un agente de reticulación biológicos que contribuyen a la estructura y la resistencia de ácido silícico para el tejido conectivo. La forma fisiológica de sílice interactúa con el aluminio acuoso para formar aluminosilicatos hidroxilo que tiene baja toxicidad.

El zinc actúa como un cofactor y componente de muchas enzimas deshidrogenasa, que son necesarias para el metabolismo de macronutrientes, así como de células de replicación. El metabolismo de la vitamina A y E son dependientes del zinc, también ayuda en el desarrollo de las papilas gustativas, en la cicatrización de heridas y tejidos. Se une a

regiones específicas de ADN para monitorear el control genético de la proliferación celular. ⁽¹¹⁾

El cobre también es un componente de muchas enzimas oxidasas y ayuda en la absorción del hierro. Es imperativo para los sistemas hematológicos y neurológicos ya que forma las vainas de mielina. El cobre ayuda en la formación de los huesos, pero Zhang informó que Cu^{2+} a una concentración de 10^{-6} M inhibe la actividad de los osteoclastos. Activa las células endoteliales hacia angiogénesis y, por lo tanto, actúa como un agente angiogénico; también promueve la diferenciación de células madre mesenquimales hacia el linaje.

El nivel de todos estos elementos debe ser optimizado en el interior del cuerpo humano para lograr un funcionamiento saludable. ⁽¹¹⁾

Tabla 6 Actividad de los elementos en el cuerpo humano. ⁽¹¹⁾

Elemento	Actividad
Calcio	Constituyente de los huesos y los dientes, la regulación de los nervios, la activación de la enzima, la excitabilidad neuromuscular.
Fósforo	Constituyente de los dientes, los huesos, trifosfato de adenosina y ácidos nucleicos.
Sodio	Principal catión del líquido extracelular, regula el volumen del plasma, mantiene la presión osmótica, transmisión de los impulsos nerviosos, los procesos de absorción para las sales biliares y aminoácidos.
Potasio	Principal catión en el líquido extracelular, la regulación de la presión osmótica, glucogénesis, la contracción muscular de los músculos cardíacos.
Cloro	Equilibrio hidroelectrolítico, anión principal en el líquido extracelular y el jugo gástrico.
Magnesio	Componente del sistema de la enzima cofactor con pirofosfato de timina. Constituyente de los huesos y la activación de las enzimas transferencia de fosfato.
Cromo	Mantiene la configuración de la molécula de ARN, el ingrediente activo en el factor de tolerancia a la glucosa.
Cobalto	Constituyente de la vitamina B12, cofactor de enzimas implicadas en la biosíntesis de ADN.
Cobre	Esencial para la formación de las vainas de mielina en el sistema nervioso, componente de muchas enzimas, ayuda a que la absorción de hierro.
Yodo	Componente de las hormonas tiroideas.
Hierro	Requerido para la hemoglobina, el componente de enzimas para respiración celular, la mielinización de la médula espinal y la síntesis de los neurotransmisores.
Manganeso	Cofactor de hidrolasa, descarboxilasa, parte de enzimas requerido para la formación de urea y metabolismo del piruvato.
Molibdeno	Parte de metaloenzimas, ayuda en el metabolismo celular.
Selenio	Constituyente de la glutatión peroxidasa, que forma parte del sistema de defensa del organismo contra los radicales libres dañinos (oxidante vitamina E)
Silicio	Calcificación de los huesos, componente de mucopolisacáridos, componente de los tejidos conectivos, agente de reticulación, ayuda en la elasticidad del tejido conectivo.
Zinc	Cofactor para muchas enzimas, la replicación celular, el metabolismo de la vitamina A y E, la reparación de tejidos y la cicatrización de heridas.
Flúor	Aumenta la dureza de los huesos, aumenta la remineralización del esmalte, previene la caries dental.
Azufre	Requerido para el aminoácido, el tejido conjuntivo, la piel, las uñas y el cabello.
Estroncio	Útil en la calcificación de huesos y dientes, la resorción ósea.
Níquel	Mantenimiento de la estructura de la membrana, el control de la prolactina.
Boro	Ayuda en la formación de hueso.

6.2.7. Propiedades de los vidrios bioactivos

Las propiedades mecánicas de los andamios de vidrio bioactivo, como la respuesta mecánica a carga de compresión, la resistencia a la flexión, resistencia a la fractura, la fiabilidad y el trabajo de fractura, son de importancia para las aplicaciones de los andamios en los defectos de soporte de carga. ⁽⁸⁾

6.2.7.1. Fuerza

La resistencia a la compresión para los andamios de vidrio bioactivo varía de acuerdo con las diferentes composiciones y con el método de fabricación empleado. ⁽⁸⁾

Las resistencias a la compresión abarcan tres órdenes de magnitud, comprendidos entre 0,2 y 150 MPa para porosidades de 30-95%. Por la misma composición del vidrio y la microestructura del andamio, la resistencia aumenta con una disminución de la porosidad. Los andamios porosos de vidrio bioactivo se pueden fabricar con resistencias a la compresión, comparables a los valores reportados para el hueso trabecular y cortical (Tabla 7). Esta observación es sorprendente para muchos investigadores que asumen que los andamios de vidrio bioactivo sufren de baja resistencia y por lo tanto no son adecuados para la reparación de defectos óseos de carga. ⁽⁸⁾

Tabla 7 Propiedades mecánicas del hueso humano. ⁽⁸⁾

	La compresión fuerza (MPa)	Flexión fuerza (MPa)	Tracción fuerza (MPa)	Módulo (GPa)	Fractura de la dureza (MPa.m^{media})	Porosidad (%)
El hueso cortical	100-150	135-193	50-151	10 - 20	2-12	5-10
El hueso esponjoso	2-12	10-20	1-5	0,1-5	0.1-0.8	50-90

La arquitectura (o microestructura) del andamio que resulta del método de fabricación, tiene un fuerte efecto sobre la fuerza, independientemente de la composición del vidrio. Los andamios con una arquitectura de poros orientados muestran mayor resistencia a la compresión (a lo largo de la dirección de orientación de los poros) que los andamios con una arquitectura de poros al azar. La fuerza de estos andamios en la dirección de orientación (136 MPa) está en el rango reportado para el hueso cortical humano. Estos andamios de vidrio bioactivo "orientado" proporcionan la fuerza necesaria para la reparación de las aplicaciones de soporte de carga. ⁽⁸⁾

La resistencia a la flexión de dos grupos de andamios de vidrio bioactivo preparado usando una técnica de replicación de espuma de polímero ha sido reportado que abarcan casi dos órdenes de magnitud, en el rango de 0,4 a 25 MPa para porosidades de 50-88%. Estas resistencias a la flexión son muy inferiores a las reportadas para hueso cortical, pero el valor es comparable a la del hueso trabecular humano (10-20 MPa). Los andamios de vidrio bioactivo preparados por congelación unidireccional de suspensiones y de fabricación de forma libre sólida comúnmente tienen mucho más altas resistencias a la compresión.

Los estudios recientes muestran que la fuerza no es un factor limitante en el uso de andamios de vidrio bioactivo para la reparación de defectos de soporte de carga. La optimización de la composición del vidrio, junto con un mejor control de la arquitectura de los poros utilizando métodos tales como la congelación de suspensiones y fabricación de forma libre sólida, se traduce en la creación de andamios con la combinación requerida de fuerza y porosidad. ⁽⁸⁾

6.2.7.2. Dureza

Los andamios implantados en defectos óseos de carga son sometidos a una carga cíclica; Por lo tanto, además de resistencia y módulo elástico, otras propiedades mecánicas como la resistencia y la fiabilidad de la fractura son importantes. Los andamios de vidrio bioactivo se pueden crear con la resistencia a la compresión deseada para la reparación de defectos óseos de soporte de carga. Sin embargo, su uso en estas aplicaciones puede estar limitado por su fragilidad intrínseca o la baja resistencia a la propagación de grietas.

Debido a su baja resistencia a la fractura, los vidrios son muy sensibles a la presencia de pequeños defectos y pueden fallar cuando se someten a esfuerzos de flexión o tracción mucho más bajos que su resistencia a la compresión.⁽⁸⁾

6.2.7.3. Resistencia a la fractura

El hueso cortical tiene una resistencia a la fractura de 2-12 MPa·m medio, mucho más alto que los valores para el vidrio. El hueso es un material compuesto de colágeno (35% en peso) para la flexibilidad y dureza, apatita carbonatada (65% en peso) para refuerzo estructural, la rigidez y la homeostasis mineral, y otras proteínas no colágenas para el apoyo de las funciones celulares.⁽⁸⁾

Inspirados por los mecanismos de endurecimiento en el hueso, se han llevado a cabo estudios para mejorar la tenacidad de vidrio poroso. Un enfoque es recubrir el andamio con un polímero biodegradable, proporcionando una fase orgánica para endurecer la fase inorgánica. Mediante el recubrimiento de los andamios de alúmina con policaprolactona (PCL), se ha informado un aumento de 7-13 veces en la obra de fractura. En otro estudio, se encontró que el trabajo de la fractura de

los andamios de fosfato cálcico bifásico aumentó hasta 10 veces después del recubrimiento con el polímero. ⁽⁸⁾

Este enfoque de usar un recubrimiento de polímero se ha aplicado para el endurecimiento de los andamios de vidrio bioactivo. Los polímeros biodegradables, como poli (ácido D, L-láctico), PDLLA, poli (3-hidroxi butirato), P (3HB), alginato y PCL, se han utilizado para recubrir los andamios de vidrio bioactivo. Chen et al., estudiaron los efectos de recubrimiento PDLLA sobre las propiedades mecánicas de los andamios a base de vidrio bioactivo 45S5 y se utiliza el trabajo de fractura en flexión de tres puntos para cuantificar el comportamiento frágil de los andamios. En el trabajo de fractura de andamio recubierto con PDLLA, se encontró que era 20 veces más alta que para el andamio sin el recubrimiento de polímero. ⁽⁸⁾

6.2.8. Bioactividad de los vidrios bioactivos

Los vidrios bioactivos son materiales que inducen respuestas biológicas específicas después de su implantación; tienen la capacidad de reaccionar bioquímicamente y continuar para formar fosfato de calcio amorfo (ACP) o fase cristalina de hidroxiapatita biológicamente activa (HCA), en la superficie del vidrio, cuando se exponen a los fluidos fisiológicos. La capa de HCA es reforzada por fibras de colágeno y es la responsable de la unión interfacial, debido a que es química y estructuralmente equivalente a la del hueso natural. Un pequeño cambio en la composición química puede producir un efecto drástico en el comportamiento biológico si es inerte, reabsorbible o bioactivo. ^(8,9,10)

Con la formación inicial de una capa de HCA, se crean los mecanismos biológicos de unión al hueso para involucrar la adsorción de los factores de crecimiento, seguido por la unión, la proliferación y diferenciación de las células osteoprogenitoras. ⁽¹²⁾

En la exposición a fluidos fisiológicos, el intercambio de cationes intersticiales se produce a través de la sustitución de Na y Ca_2 en la superficie de vidrio por protones (H o H_3O) que forman los grupos de silanol de superficie y compuestos con enlaces de hidrógeno no estequiométricos. ⁽¹⁰⁾

El pH interfacial se vuelve más alcalino y la concentración de grupos silano superficiales aumenta, lo que resulta en la condensación del silanol en una capa rica en sílice. La capa de sílice tiene una estructura microporosa con una gran área de superficie específica y actúa como una capa amortiguadora entre el vidrio bioactivo y la apatita recién formada *in vitro* y se encuentra dentro de la capa de gel *in vivo*. ⁽¹⁰⁾

Cuando el vidrio bioactivo se implanta *in vivo*, la difusión selectiva por la disolución parcial de la celosía de vidrio bioactivo es el paso principal en la formación de la capa superficial de sílice sobre las formas de mineralización ósea. Los iones de calcio y de fósforo recristalizan en HCA. Las proteínas del cuerpo son atraídas y se unen a la capa de HCA, mecanismo necesario para el crecimiento óseo. ⁽¹⁰⁾

Los vidrios bioactivos tienen propiedades osteoinductoras, osteoconductoras y para estimular la angiogénesis. En construcciones porosas donde la buena fijación biológica se basa en el crecimiento del tejido, el requisito es que los poros sean mayores de 150 nm de diámetro para proporcionar un suministro de sangre a los tejidos del huésped. ^(6,8,10)

Las reacciones entre el material bioactivo y el tejido, permiten el desarrollo de capas ricas en SiO_2 , Ca y P. La capa rica en sílice se debe al intercambio entre los iones alcalinos o alcalino térreos del vidrio (Na^+ , K^+ ó Ca^{2+} , Mg^{2+}) que se intercambian con los iones de hidrógeno (H^+ o H_3O^+) provenientes del fluido simulado del cuerpo. Este intercambio es fácil ya que los iones alcalinos o alcalino térreos no son formadores de la red vítrea, sólo la modifican. ⁽¹³⁾

Luego de esta etapa hay una disolución interfacial de la red que provoca ruptura de los enlaces Si-O-Si, creándose enlaces del tipo silanol (Si-OH), en la superficie del vidrio en contacto con la solución de FSC. Ocurriendo posteriormente, rearrreglos por policondensación de los grupos silanol vecinos, resultando en una capa rica en silicio característica de los materiales bioactivos. ⁽¹³⁾

La migración de iones Ca^{2+} y PO_4^{2-} del material a través de la capa rica en silicio, se depositan en la parte externa de la misma y originan la formación de una capa de fosfato de calcio, que posteriormente crece debido a la incorporación de estos mismos iones provenientes de FSC. Esta migración a través de la fase vítrea, es favorecida por los espacios dejados por la migración de los iones alcalinos. Como principal efecto de la inmersión del material *in vitro* en FSC, se espera un intercambio iónico en la superficie del material, lo que da paso a la formación de una capa rica en silicio y una posterior migración de iones Ca^{+2} y PO_4^{+2} desde el interior del vidrio hacia la zona más externa de la capa para formar apatita, que posteriormente se convertirá en HAP. ⁽¹³⁾

Los estudiantes de doctorado DF Sanders, DE Clark, EC Ethridge, F. Ohuichi, M. Ogino, DC Greenspan y CG Pantano, desarrollaron nuevas técnicas que permitieron determinar la cinética de las reacciones de superficie con gran precisión. ⁽¹⁴⁾

El mecanismo de unión de los vidrios bioactivos a los tejidos vivos creados en 1971 por Hench *et al.*, implica una secuencia de 11 pasos (Fig. 24). Los primeros cinco pasos se producen en la superficie del material. ⁽¹⁹⁾

La capa de HCA generalmente se forma como resultado de una secuencia de reacciones que ocurren en la superficie del implante de vidrio bioactivo:

Etapa 1: reacciones de intercambio de iones entre los modificadores de red de vidrio (Na^+ y Ca^{2+}) con H^+ (o H_3O^+) iones de la solución, conduce a la hidrólisis de los grupos de sílice y la creación de grupos silanol (Si-OH) sobre la superficie de cristal:

(1) El pH de la solución aumenta debido a un rápido intercambio iónico entre los cationes de la propia estructura con H^+ de la solución (consumo de H^+ iones), lo cual conlleva a una hidrólisis de los grupos de sílice y la creación de grupos de silanol (Si-OH).^(9,12)

Etapa 2: El aumento en el pH (OH^- concentración) conduce a un ataque de la red de cristal SiO_2 y la disolución de sílice, en forma de ácido silícico Si(OH)_4 , en la solución y la formación continuada de los grupos Si-OH sobre la superficie del vidrio:

(2) El incremento de pH provoca el ataque de los iones OH^- a la estructura vítrea de SiO_2 rompiendo los enlaces Si-O-Si .^(9,12)

Etapa 3: La condensación y polimerización de una capa de 1-2 μm de SiO_2 amorfo en la superficie del vidrio, exento de Na^+ y Ca^{2+} .^(9,10,12)

Etapa 4: Tiene lugar en el medio ambiente que rodea inmediatamente el implante en que una capa de (ACP) se deposita sobre el gel, lo que eventualmente remineraliza en hidroxiapatita cristalina, imitando la fase mineral que se encuentra dentro de los huesos.⁽¹⁰⁾

(4) Fomento de la disolución del vidrio y migración del Ca^{2+} y del $(\text{PO})^{3-}$ hacia la capa de SiO_2 amorfo, creando una capa de fosfato cálcico amorfo (ACP).⁽⁹⁾

Etapa 5: A medida que el vidrio se va disolviendo, la capa de ACP integra los iones $(OH)^-$ y $(CO_3)^{2-}$ como una capa de HCA. ^(9,12)

La capa de HCA que crece en la superficie del material crea un ambiente ideal para las etapas de reacción celulares.

Las capas de reacción mejoran la adsorción y desorción de los factores de crecimiento (Etapa 6) e influyen en la longitud de los macrófagos que son necesarios para preparar el sitio del implante para la reparación tisular (Etapa 7), colonización por células osteoblásticas madre (Etapa 8) y la proliferación sincronizada y la diferenciación de los osteoblastos (Etapa 9). La mineralización de la matriz (Etapa 10) sigue poco después y osteocitos maduros, encerradas en una matriz de colágeno-HCA, son el producto final por 6-12 días *in vitro* e *in vivo*. ^(14,19)

La unión de vidrio 45S5 al hueso se atribuye a la formación de la capa de HCA en la superficie del vidrio en contacto con el fluido corporal. Tras la implantación, vidrio bioactivo 45S5 se somete a degradación química, la liberación de iones como el Na^+ y Ca^{2+} , y la conversión a un material de HCA. El silicio, en forma de ácido silícico, $Si(OH)_4$, también se libera durante la degradación por disolución o por otros mecanismos, tales como pequeñas piezas de material rico en sílice comido por los fagocitos y excretados fuera.

La liberación de Si a partir de gránulos 45S5 implantados en el músculo y tibias de conejos ha sido estudiado para determinar la vía de silicio liberado durante la degradación del vidrio *in vivo*. Al medir el silicio lanzado en orina y muestras de sangre de hasta 7 meses después de la implantación y utilizando la química y el análisis histopatológico del tejido óseo y de varios órganos, se encontró que el silicio resultante de la degradación de 45S5 se excretó sin causar daño en forma soluble a través de la orina. ⁽¹²⁾

Postimplantación de un vidrio bioactivo en el fémur de rata *in vivo*, reveló la cicatrización normal de los tejidos blandos sobre el sitio de la operación. Los defectos óseos de tamaño crítico creados en el fémur de rata e injertados con partículas modificadas de biovidrio a las 12 semanas después de la implantación, se curaron completamente por llenado con matriz ósea mineralizada. ⁽¹⁰⁾

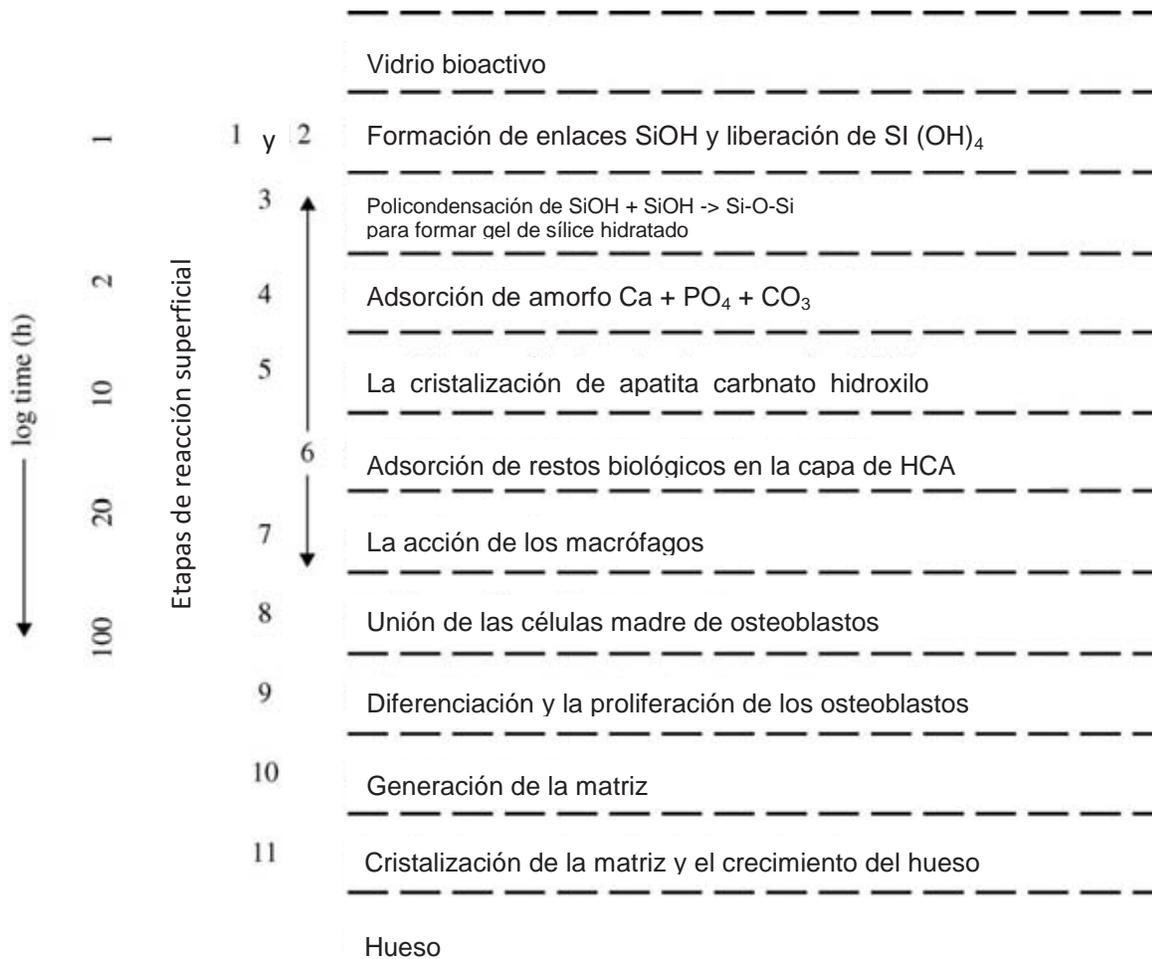


Fig. 24 Secuencia de las etapas de reacción de crecimiento de nuevo hueso en la interfaz con vidrio bioactivo 45S5. ⁽¹⁹⁾

6.2.8.1. Respuestas del vidrio bioactivo a las células

Las respuestas *in vivo* e *in vitro* de los andamios de vidrio bioactivo, como la tasa de degradación y la conversión a un material similar a HA, la respuesta mecánica y la respuesta a las células, depende de la composición del vidrio y de la arquitectura del poro de los andamios. ^(8,12)

La composición del vidrio bioactivo tiene un efecto en su capacidad para apoyar la proliferación y función de las células *in vitro*. Los vidrios bioactivos de silicato en forma de soportes porosos son conocidos por apoyar la proliferación y la función diferenciada de las células osteoblásticas. En contraste, los vidrios bioactivos, como borato 45S5B3 y 13-93B3 (el equivalente de borato de 45S5 y 13-93), han mostrado una capacidad inferior. Esto es una consecuencia de la tasa de degradación más rápida del vidrio de borato y por la toxicidad del boro liberado en el medio de cultivo. ⁽¹²⁾

Los vidrios bioactivos de silicato ayudan de manera eficiente a la osteogénesis en el sistema fisiológico a través de la exposición de los osteoblastos primarios del cuerpo a los iones disueltos de la superficie de biovidrios y son reforzados por fibras de colágeno. ⁽¹⁰⁾

Cuando se exponen a los fluidos fisiológicos, se adhieren a los tejidos humanos a través de la formación de una gran área de sílice hidratada sobre la que se forma una capa biológicamente activa de hidroxiapatita (HCA).

El comportamiento bioactivo rápido en vidrios a base de silicato se ha relacionado con el papel de SiO_2 o silicio en sus reacciones superficiales y en su comportamiento *in vivo* e *in vitro*. ⁽¹⁰⁾

Una ventaja particular de un vidrio bioactivo es la capacidad para unirse a tejidos duros y blandos. Las reacciones superficiales que se producen en los vidrios bioactivos permiten la posterior cristalización de cristales de apatita, la adhesión celular y la formación de colágeno.

Otra ventaja de los vidrios a base de silicato es que muestran un control genético de la respuesta celular de los osteoblastos. Los diferentes genes están regulados dentro de un corto tiempo de exposición de los osteoblastos humanos primarios a los productos de disolución iónica de vidrios bioactivos. Biológicamente los vidrios activos tienen propiedades osteoinductivas y osteoconductoras que son ideales para la reparación y reconstrucción de hueso dañado. ⁽¹⁰⁾

Los materiales osteoinductores estimulan a las células osteoprogenitoras a diferenciarse en osteoblastos, que luego comienzan la formación de hueso nuevo, mientras que los materiales osteoconductoras sirven como un sustrato sobre el que los osteoblastos son capaces de propagarse y generar hueso nuevo. ⁽¹⁰⁾

6.2.8.2. Osteoconductoras y osteoinductivas

El vidrio 45S5 se considera que es osteoconductoras así como osteoinductor, ya que apoya el crecimiento de hueso a lo largo de la interfaz hueso-implante, así como dentro del implante de distancia de la interfaz hueso-implante. ⁽¹²⁾

Puesto que la estimulación de la osteoinducción proporciona un beneficio deseable para la regeneración ósea, se han realizado estudios para comprender el mecanismo por el cual el vidrio 45S5 induce esta respuesta. Las señales que 45S5 vidrio proporciona a las células con el fin de orientarlos para crear nuevo hueso se han investigado. Cuando se degrada el vidrio 45S5 se liberan iones de Na^+ y Ca^{2+} y sílice soluble, en forma de $\text{Si}(\text{OH})_4$. Se cree que una combinación de algunos de estos iones activan a las células para producir hueso nuevo. ⁽¹²⁾

- Mecanismos de reacción bioactivos: Control genético del ciclo celular de los osteoblastos

Durante muchos años se supuso que la formación de una capa de reacción superficie HCA biológicamente activa era el requisito crítico para el comportamiento bioactivo. Estudios recientes muestran que la formación de una capa de HCA superficial es útil, pero no la etapa crítica de la reacción para la regeneración ósea. El fenómeno clave es controlar las tasas de liberación de los productos en disolución iónicos, especialmente concentraciones críticas de iones de sílice y calcio solubles. ⁽¹⁴⁾

A fin de que se forme hueso nuevo es esencial para las células osteoprogenitoras que experimenten mitosis. Hay muy pocas células en los huesos de las personas mayores que son capaces de dividirse y formar hueso nuevo. Las células osteoprogenitoras que están presentes deben recibir los estímulos químicos correctos de su entorno local que instruyen a que entren en los segmentos activos del ciclo celular (Fig. 25). Las células en reposo están en la fase G0. Cada nuevo ciclo celular comienza después de que una célula ha completado la mitosis anterior. Si el entorno químico local es adecuado, y después de un período crítico de crecimiento en la fase G1, la célula entra en la fase S cuando comienza la síntesis de ADN. La fase S eventualmente conduce a la duplicación de todos los cromosomas en el núcleo. A continuación, la célula está lista para someterse a la mitosis con una segunda fase de crecimiento que se denomina fase G2. Durante G2 la célula se prepara para someterse a la división y comprueba la exactitud de replicación usando enzimas de reparación del ADN. Un aumento en la masa crítica y la síntesis y activación de diversos factores de crecimiento es necesaria para la transición G2-M. Si el entorno químico local no conduce a la finalización de la fase G1 o la fase G2, el producto de células sufre muerte celular programada (apoptosis). ⁽¹⁴⁾

Los materiales bioinertes o materiales bioactivos Clase B no producen el entorno químico local para permitir que las pocas células osteoprogenitoras presentes pasen a través de estos puntos de control del ciclo celular. Sólo los materiales bioactivos Clase A producen una rápida formación de hueso nuevo *in vivo*, es decir, una osteoproducción. ⁽¹⁴⁾

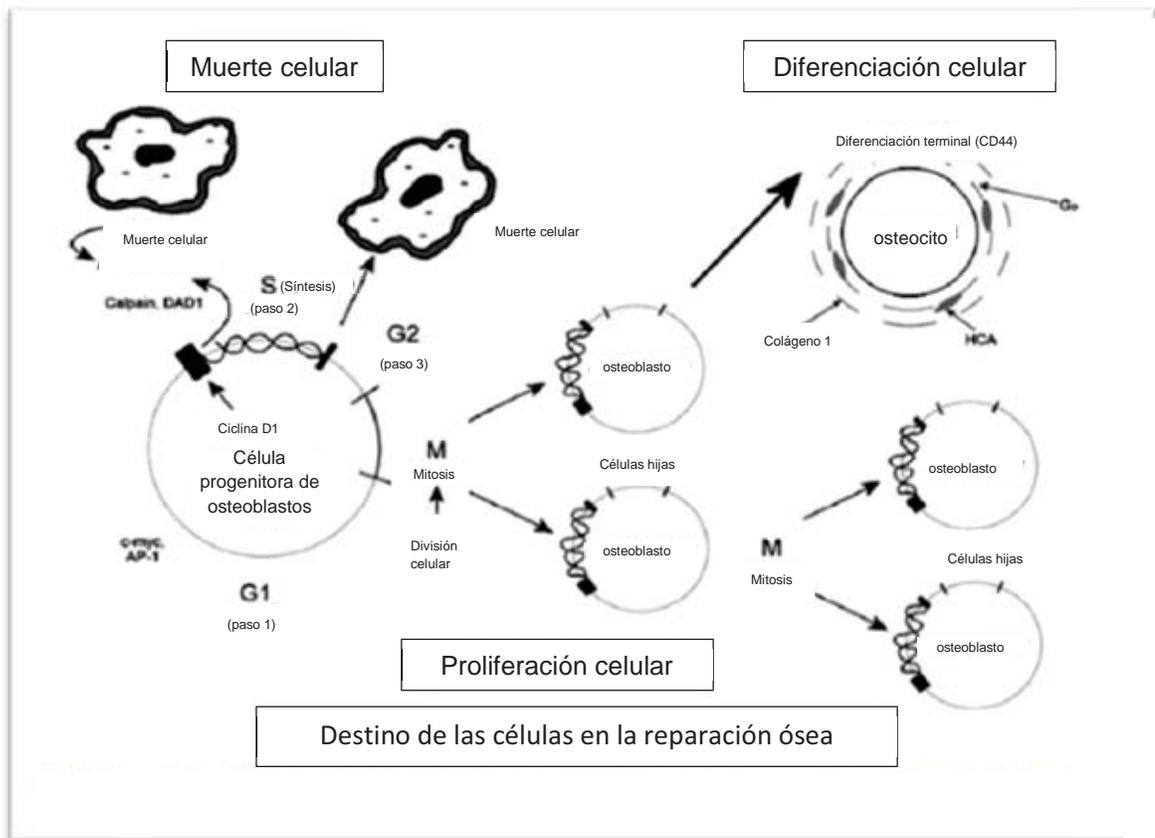


Fig. 25 Esquemática de ciclo celular de osteoblastos que conduce a una proliferación celular rápida y la diferenciación cuando se expone a los productos en disolución iónicos bioactivos liberados. ⁽¹⁴⁾

El tiempo para la formación de colágeno en sustratos bioactivos *in vitro* es similar a la cinética de la formación de colágeno *in vivo*. La tasa de formación de nódulos óseos mineralizados *in vitro* también es similar a la cinética de crecimiento de hueso *in vivo*. La arquitectura 3D de hueso mineralizado se crea por los osteoblastos cuando las células se exponen a concentraciones

críticas de los constituyentes iónicos solubles liberados de los vidrios bioactivos. Aproximadamente, se requieren de 17 a 20 ppm de Si soluble y 88 a 100 ppm de iones Ca solubles. Los iones son proporcionados por disolución controlada de un implante o partículas. El papel principal del vidrio bioactivo es la liberación de las concentraciones críticas de los iones biológicamente activos en la tasa necesaria para la proliferación y la diferenciación celular. ⁽¹⁴⁾

El número de nódulos óseos que crecen en la Clase A de vidrio bioactivo aumenta de 6 a 12 días *in vitro* y la organización de los nódulos se vuelve cada vez más compleja, con un gran número de osteocitos en los nódulos. En el día 12 todavía no hay nódulos óseos presentes en sustratos bioinertes, los marcadores celulares sugieren que las células que crecen en los materiales bioactivos inertes o Clase B, no son capaces de formar hueso nuevo mineralizado, pero son más similares a las células similares a fibroblastos que se encuentran en tejido de la cicatriz. ⁽¹⁴⁾

Estudios de biología molecular por Xynos et al. en el grupo del profesor Dame Julia Polak, muestran que el cambio bioactivo del ciclo celular de los osteoblastos está bajo control genético. Dentro de las primeras 48 horas, en las que los osteoblastos primarios están expuestos a los productos de disolución iónica de los vidrios bioactivos, se produce la expresión génica. Varias familias de genes son activas (Tabla 8), incluyendo: genes que codifican factores de transcripción nucleares y factores de crecimiento potentes, especialmente a lo largo de IGF-II con IGF proteínas y proteasas que escinden IGF-II a partir de sus proteínas de unión. ^(14,19)

Tabla 8 Familias de genes activados por productos de disolución iónica de vidrio bioactivo ⁽¹⁹⁾

Factores de transcripción y reguladores del ciclo celular	2 a 5 veces
Moléculas de transducción de señales	2 a 6 veces
Proteínas en la síntesis de ADN, la reparación, la recombinación	2 a 3 veces
Factores de crecimiento y citoquinas	2 a 3,2 veces
Antígenos de superficie celular y receptores	2 a 7 veces
Componentes de la matriz extracelular	2 a 3,7 veces
Reguladores de la apoptosis	1,6 a 4,5 veces

La activación de varios genes de respuesta temprana inmediata y la síntesis de factores de crecimiento probablemente modulan la respuesta del ciclo celular de los osteoblastos a vidrios bioactivos. Estos hallazgos indican que vidrios bioactivos Clase A mejoran la formación de hueso (osteogénesis) a través de un control directo sobre la inducción de genes que regulan el ciclo celular. ⁽¹⁴⁾

El ciclo celular no se limita a proporcionar el marco de trabajo para la proliferación celular, también determina en cierta medida el compromiso y la diferenciación celular. Las células óseas cubren un amplio espectro de fenotipos que incluyen predominantemente el osteoblasto, una célula capaz de proliferar y sintetizar productos específicos de células óseas (colágeno de tipo I). Sin embargo, una población celular vital en hueso consiste en osteocitos que son diferenciados en osteoblastos. Los osteocitos, son capaces de sintetizar y mantener la matriz ósea mineralizada en que residen, son post mitóticos y no son capaces de tener división celular.. Por lo tanto, representan la población celular responsable de la producción de matriz extracelular y la mineralización, el paso final en el desarrollo óseo y probablemente el más crucial dada la importancia de colágeno-hidroxilo carbonato de apatita (HCA) de unión en la determinación de la función mecánica del hueso. Por lo tanto, es importante observar que el resultado final del ciclo de células activadas por los productos iónicos de disolución de

vidrio bioactivo es la regulación al alza de numerosos genes que expresan factores de crecimiento y citoquinas y componentes de matriz extracelular. Además, hay un aumento del 700% en la expresión de CD44 de un marcador fenotípico específico de la diferenciación osteocitos. ⁽¹⁴⁾

Xynos et al. CDNA microarray análisis mostró que la expresión de un factor de crecimiento mitogénico de osteoblastos potente, factor de crecimiento similar a la insulina II (IGF-II) se aumentó a 320% por la exposición de los osteoblastos a los estímulos del vidrio bioactivo. Este hallazgo es importante porque IGF-II es el factor de crecimiento más abundantes en el hueso y es un inductor de la proliferación de los osteoblastos *in vitro*. Los resultados indican que los productos de disolución iónicos de Bioglass 45S5 pueden aumentar la disponibilidad de IGF-II en los osteoblastos mediante la inducción de la transcripción del factor de crecimiento y su proteína portadora, y también mediante el control de la disociación de este factor de su proteína de unión. ⁽¹⁴⁾

6.2.9. Limitaciones

Un factor limitante en el uso de andamios de vidrio bioactivo para la reparación de defectos en los huesos de soporte de carga ha sido su baja resistencia. Sin embargo, trabajos recientes han demostrado que mediante la optimización de las condiciones de composición, elaboración y de sinterización, los andamios de vidrio bioactivo se pueden crear con arquitecturas de poros prediseñados y con una fuerza comparable a la del hueso trabecular y cortical humano. ^(21,22)

Otro factor limitante para el uso de andamios de vidrio bioactivo ha sido la fragilidad. ^(8,10)

45S5 vidrio sigue siendo el estándar para el vidrio bioactivo, pero como un material de andamiaje, tiene varias limitaciones. Una limitación es la dificultad

de tratar vidrio 45S5 en andamios porosos 3-D. Andamios porosos de vidrio bioactivo se preparan comúnmente por las partículas de calentamiento (sinterización) de vidrio, ya formados en la geometría 3-D deseada, para unir las partículas en una fase de vidrio fuerte que contiene una red interpenetrante de poros. Debido a la capacidad limitada de vidrio 45S5 para sinterizar por flujo viscoso encima de su temperatura de transición vítrea (T_g), y la estrecha ventana entre T_g y el inicio de la cristalización, graves dificultades se encuentran en la sinterización de las partículas en una red densa. En consecuencia, el andamio a menudo tiene baja resistencia. ⁽¹²⁾

Otra limitación de vidrio 45S5 es su lenta velocidad de degradación y la conversión a un material similar a HA, lo que hace difícil para que coincida con la velocidad de degradación del andamio con la tasa de formación de tejido nuevo. La conversión del andamio a un material similar a HA a menudo es incompleta, por lo que, una parte de vidrio no transformado que contiene SiO_2 podría permanecer en el andamio, aumentando la incertidumbre sobre los efectos a largo plazo de SiO_2 *in vivo*. ⁽¹²⁾

6.2.10. Momento determinante para su comercialización

A mediados de los 80's, suficientes datos en animales se habían acumulado e indicaban que la seguridad de la utilización de vidrios bioactivos como prótesis parecía seguro. Permisos éticos se obtuvieron del Centro de Salud de J. Hillis Miller en la Universidad de Florida para iniciar los ensayos clínicos de la prótesis del oído medio en el Colegio de Medicina. Los ensayos de implantes endo-óseos de mantenimiento para la preservación del reborde alveolar desdentado se iniciaron en la Facultad de Odontología, bajo la dirección del Dr. Harold Stanley, profesor de Medicina Oral y los Dres. Clark y Matt Hall., los resultados exitosos de éstos ensayos dieron lugar a la solicitud de aprobación regulatoria del uso comercial de Bioglass[®]. ⁽¹⁴⁾

La clasificación de los dispositivos médicos para efectos de regulación está relacionada con los riesgos inherentes al dispositivo en cuestión y los diferentes mecanismos de control regulador asignado a cada clase. Los dispositivos Bioglass® han sido capaces de demostrar la equivalencia en la seguridad y la eficacia de los dispositivos que ya estaban en el comercio antes de 1976. La base significativa de estudios científicos llevados a cabo utilizando Bioglass®, junto con los estudios de biocompatibilidad y toxicológicos necesarios requeridos por los organismos reguladores han proporcionado una base sólida para establecer la inocuidad de Bioglass® dispositivos colocados en el comercio. ⁽¹⁴⁾

Pruebas de control de calidad se han establecido para garantizar la seguridad y la eficacia. La Universidad de Florida concede la aprobación de la clasificación de marcas Bioglass® para distinguir el material de otros productos de vidrio bioactivo y vitrocerámicas que se están desarrollando en todo el mundo. ⁽¹⁴⁾

7. USO DEL VIDRIO BIOACTIVO EN PERIODONCIA

La periodontitis se caracteriza por la pérdida de inserción clínica, resorción del hueso alveolar y la formación de bolsas periodontales. Uno de los principales objetivos de la terapia periodontal es la regeneración de los tejidos de soporte periodontales del diente a sus niveles originales.

La terapia periodontal no quirúrgica y quirúrgica convencional por lo general produce resultados clínicos exitosos, pero la cicatrización se caracteriza por un epitelio de unión largo. ⁽²³⁾

En la actualidad, los injertos de sustitución ósea son la única modalidad de la terapia regenerativa que cuenta con evidencia histológica en seres humanos de regenerar la inserción periodontal, es por ello que los injertos de hueso se utilizan en la terapia periodontal regenerativa para rellenar los defectos. ⁽²⁴⁾

Entre los distintos injertos disponibles, el hueso autólogo sigue siendo el estándar de oro para la regeneración ósea, sin embargo, el uso de éste material es restringido por el número limitado de sitios donantes y la morbilidad de la zona donante. Por ello, los materiales aloplásticos, como los vidrios bioactivos, son una alternativa. ⁽²³⁾

Como ya se ha mencionado, el vidrio bioactivo es un material aloplástico sintético compuesto por iones de calcio y sodio, fosfato y dióxido de silicio. Es biocompatible y cuenta con un tamaño de poro óptimo para la vascularización. Cuando entra en contacto con los fluidos del tejido, una serie de reacciones químicas ocurren, dando como resultado la formación de una capa de HCA sobre la superficie de las partículas de injerto. Los osteoblastos son atraídos a la capa de HCA y liberan componentes orgánicos que posteriormente serán mineralizados. ⁽²³⁾

Los vidrios bioactivos se han aplicado en el tratamiento de defectos óseos periodontales debido a su afinidad biológica con el hueso, demostrando que son un material eficaz para el tratamiento de defectos óseos periodontales.

La selección del caso es importante para el uso y el éxito de los injertos de sustitución ósea. El paciente debe estar motivado y demostrar la capacidad de eliminar la placa dentobacteriana de la superficie de cada diente. Del mismo modo, la edad del paciente, la salud y el estado emocional, los hábitos sociales como el tabaquismo y la tolerancia para largas citas dentales son consideraciones importantes. ⁽²⁴⁾

En un estudio que se realizó con 15 pacientes, durante 6 meses, se comparó la eficacia del injerto de hueso cortical con la del vidrio bioactivo, los hallazgos clínicos y radiográficos que se obtuvieron no revelaron diferencias significativas entre ambas modalidades de tratamiento. Por lo tanto, un injerto de hueso cortical o un injerto de vidrio bioactivo se puede seleccionar para el tratamiento periodontal regenerativo. ^(23,24)

El vidrio bioactivo ha demostrado ser biocompatible, hacer contacto directo en el hueso y tener la capacidad de regenerar, pues se ha demostrado histológicamente la formación de hueso nuevo en defectos tratados con este material después de seis meses. ⁽²³⁾

La transformación de partículas de vidrio bioactivo y la infiltración de tejido óseo empieza a los 4 meses, todas las partículas de biovidrios desaparecen a través de la resorción a los 16 meses siguientes al procedimiento de injerto en los seres humanos. ⁽²⁴⁾

8. CONCLUSIONES

El cirujano dentista de práctica general, debe estar familiarizado con los tejidos que forman el periodonto. Debe conocer la forma, color, consistencia y textura de los tejidos periodontales tanto en salud como en enfermedad.

Debe poseer los conocimientos para poder diagnosticar problemas periodontales, así como establecer planes de tratamiento adecuados y pronósticos acertados.

Si es de su conocimiento y manejo, debe ser capaz de emplear los diversos materiales de regeneración disponibles en la actualidad. De no ser así, deberá remitir al paciente con un periodoncista para el tratamiento de regeneración.

Actualmente existe una gran variedad de materiales empleados para regeneración ósea. Uno de los materiales empleados en la regeneración es el biovidrio, el cual, es un material aloplástico que sirve como andamiaje, estimulando la neoformación de hueso alveolar.

Este material es un sustituto óseo óptimo, ya que no transmite enfermedades contagiosas, es de fácil manipulación y favorece la osteoconducción, siendo bien tolerado por los tejidos gingivales.

Los estudios realizados en pacientes que se han sometido a una terapia de regeneración empleando este material, demostraron resultados satisfactorios en el llenado de defectos óseos.

Una de las desventajas de emplear biovidrios en la regeneración es su costo elevado, lo que en algunas ocasiones, los hace inaccesibles para algunos pacientes.

Finalmente y a pesar de los estudios realizados, es necesario difundir dentro del ámbito odontológico, la existencia de este material de regeneración.



9. FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Lindhe J. Periodontología clínica e implantología odontológica. 5th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009. Pp. 3, 5-49, 86-89, 93, 541-547, 550-557.
2. Carranza FA. Periodontología Clínica. 10th ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2010. Pp. 46-63, 68-77, 79-85, 968, 971-982.
3. Gómez F. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental. 3rd ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2009. Pp. 334,348,356-385.
4. Wolf H, Edith M, Rateitschak H. Periodoncia. 3rd ed. Barcelona (España): Masson, S. A.; 2005. Pp. 8,13.
5. Genco D. RJ. Periodoncia. 1st ed. México: Editorial Interamericana-McGraw Hill; 2009. Pp. 623-640.
6. Yadav V, Narula S, Sharma R, Tewari S, Yadav R. Clinical evaluation of guided tissue regeneration combined with autogenous bone or autogenous bone mixed with bioactive glass in intrabony defects. Oral Science. 2011 Octubre; 53(4). Pp. 481-488.
7. Muller HP. Periodontología México: Editorial El Manual Moderno; 2006. Pp.214,215.
8. Fu Qea. Bioactive glass scaffolds for bone tissue engineering: state of the art and future perspectives. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2011 Octubre; 31(7). Pp.1245-1256.

9. López D, Polini A, Antoni P. Nuevas aplicaciones dentales de vidrios bioactivos nanoestructurados y sus composites. *Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*. 2013 Julio-Diciembre; 6(11).Pp.13-28
10. El-Meliegy EvNR. *Glasses and Glass Ceramics for Medical Applications*: Springer; 2011. Pp. 3-11, 19-36, 57, 58, 221-227.
11. Kaur G POSKHDSBea. A review of bioactive glasses: Their structure, properties, fabrication and apatite formation. *Biomed Mater Res A*. 2013 Enero; 102(1). Pp.254-274.
12. Rahaman MNea. Bioactive glass in tissue engineering. *Acta Biomater*. 2011 Enero; 7(6). Pp.2355-2373.
13. Barrios I, Vásquez M, Spadavecchia S, Camero S, González G. Estudio comparativo de la bioactividad de diferentes materiales. *Rev. LatinAm. Met. Mat*. 2005 Enero; 25(1). Pp. 23-30.
14. Hench LL. The story of bioglass. *Mater Sci Mater Med*. 2006 Febrero; 17(1). Pp. 967-978.
15. Nascimento L, Hitomi M, Bosco A, Gouveia V, Cintra L. Uso de vidrio bioactivo particulado en odontología. *Med Oral*. 2006 Enero-Marzo; 8(1). Pp.25-32.
16. Bellucci D, Sola A, Gentile P, Ciardelli G, V. C. Biomimetic coating on bioactive glass-derived scaffolds mimicking bone tissue. *J Biomed Mater Res A*. 2012 Mayo; 100(12). Pp.3259-3266.

17. PG, Wang D, Li S, Nakamura J, Bradley R, Lee P, et al. Cotton-wool-like bioactive glasses for bone regeneration. *Acta Biomater.* 2014 Agosto; 10(8). Pp. 3733-3746.
18. Jones JR. Review of bioactive glass: From hench to hybrids. *Acta Biomater.* 2013 Enero; 9(1). Pp.4457-4486.
19. Hench L, Thompson I. Twenty-first century challenges for biomaterials. *J R Soc Interface.* 2010 Agosto; 7(4). Pp. 5379-5391.
20. Groh D, Döhler F, Brauer D. Bioactive glasses with improved processing. Part 1. Thermal properties, ion release and apatite formation. *Acta Biomater.* 2014 Mayo; 10(10). Pp. 4465-4473.
21. Fu Q SETA. Bioinspired Strong and Highly Porous Glass Scaffolds. *Adv Funct Mater.* 2011 Marzo; 21(6). Pp. 1058-1063.
22. Liu X RMFQ. Oriented bioactive glass (13-93) scaffolds with controllable pore size by unidirectional freezing of camphene-based suspensions: Microstructure and mechanical response. *Acta Biomater.* 2011 Enero; 7(1). Pp. 406-416.
23. Mahmut S, Gonca CK, Burcu OC, Umut B, Ferda P, Sina U. Autogenous cortical bone and bioactive glass grafting for treatment of intraosseous periodontal defects. *Eur J Dent.* 2013 Enero; 7(1). Pp. 6-14.
24. Subbaiah R, Thomas B. Efficacy of a bioactive alloplast, in the treatment of human periodontal osseous defects-a clinical study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011 Marzo; 1(16). Pp.239-244.