



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ANDAMIOS NATURALES: COMPARACIÓN DE
QUITOSANO, COLÁGENO Y ALGINATO EN LA
TERAPÉUTICA DE LA ALVEOLITIS Y PRESERVACIÓN
DE ALVÉOLO.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

MICHELLE AVILÉS ZINZUN

TUTOR: Dra. LIA ALIOTH HOZ RODRÍGUEZ

Vobo.
Lia Alioth Hoz Rodríguez



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, por ser lo más valioso que tengo en la vida, por ser uno de mis pilares más grandes y por darme siempre todo lo que está en sus manos y hasta lo que no para verme crecer y ser mejor persona. Gracias por nunca dejarme sola, por siempre creer en mí, por apoyarme incondicionalmente en todo, y por ser mi polo a tierra, gracias, porque sin ti no sería ni la mitad de la persona que soy ahora. Eres mi claro ejemplo de amor incondicional, de generosidad, y de gran mujer. Te amo con todo lo que soy, todo siempre será por y para ti.

A mi papá, por ser también lo más valioso que tengo en la vida y junto con mi mamá ser mis pilares más grandes. Gracias por la educación que me inculcaste, por los valores y las enseñanzas que siempre me das, sin ti, tampoco sería la persona que soy ahora. Eres mi claro ejemplo de trabajo, esfuerzo y dedicación, gracias por siempre hacer hasta lo imposible para que tu hija fuera cirujana dentista. Te amo con todo lo que soy, todo siempre fue y será gracias a ti.

A mis hermanos (Jenny y Chepo), por ser mis compañeros de vida y por estar en cada paso de ella. Por qué sé que siempre han creído en mí, les agradezco a los dos por tenerme paciencia y por apoyarme cada vez que lo necesitaba. Jenny, gracias por guiarme y no soltarme desde el día uno que entré a la UNAM, gracias, porque te tuve siempre a ti. Chepis, gracias por ser mi motivación para intentar significar en ti, esa guía que Jenny significo para mí. Esto también siempre será por y para ustedes. Los amo infinitamente.

A mi tío Chebo, por ser siempre mi apoyo, por creer en mí y por ayudarme a abrir cada puerta que se atravesaba en mi vida. Gracias por tus enseñanzas, por tus valores, por tus palabras y sobre todo por tu gran corazón. Eres un claro ejemplo de trabajo y superación, te admiro y respeto muchísimo. Te quiero mucho.

Maru, Vero y Lila, por su amor incondicional, por confiar desde el día uno y por darme ánimos en todo momento. Vero y lila, son un ejemplo a seguir para mí. Las quiero muchísimo.

Tío Armando y Helens, por su amor incondicional, su comprensión y su apoyo, sé que siempre estarán ahí para mí. Los adoro.

A Chayo y Juan, por su fe y amor hacia mí, gracias siempre por sus palabras, todo el tiempo estoy aprendiendo de ustedes. Los quiero un montón.

A Vale, por ser mi hermanita, una mini versión mía, gracias por ser mi primer paciente pediátrico y por confiar en mí a tu tan cortita edad, gracias a ti aprendí mucho. Te adoro.

A Lalo y Chucha, agradezco su apoyo incondicional y su amor, gracias por siempre estar. Los quiero mucho.

A mi tía Eloísa, porque aun así con mi inexperiencia confiaste en mí para ser mi primer paciente, siempre gracias, la quiero mucho.

A mi familia, por sus buenos deseos y por estar pendiente de todo este proceso. Agradezco a cada uno de ustedes que siempre apostó y confió en mí. Tienen un cachito en mi corazón.

A Erwin, porque nos vimos crecer como profesionales y como personas, gracias por ser mi hermano, mi incondicional y la mejor pareja de clínica durante toda la carrera. Y porque a pesar de lo difícil que fue siempre estuviste ahí para alegrar mis días. Tu amistad fue esencial para lograr esto. Te quiero mucho. **A Pang**, por escucharme, por alegrar mis días y por ser como un hermanito, tu amistad la llevo en mi corazón para siempre. Te quiero mucho. **A Itzel**, por todas las experiencias, risas y llantos juntas. Gracias por tu amistad. Te quiero mucho. **A Lezama**, porque este último estirón lo dimos juntos, solo tú y yo sabemos lo difícil que fue llegar al final. Gracias por ser como un hermano, cada canción de “rumbo a los sueños” me la llevo en el corazón para siempre. ¡Lo logramos! Te quiero mucho. **A Dianita**, eres la perfecta definición de amistad, gracias por nunca soltarme, agradezco enormemente tenerte en mi vida. Fuiste mi rayito de sol en cada momento difícil. Te quiero mucho.

A cada uno los adoro, fueron pieza fundamental para llegar hasta este momento, confió en que cada uno alcanzara sus metas y llegara muy lejos.

A mi tutora, Dra Lia, gracias por aceptar trabajar conmigo y guiarme en este camino desconocido. Gracias por su paciencia y su tiempo, fue un honor haber trabajado con usted.

A la UNAM, por darme las mejores etapas de mi vida, por formarme como profesional y como persona, a cada uno de mis maestros y doctores, gracias. Gracias ENP 7, gracias Fac.Odonto, gracias Peri de Aragón.

“Por mi raza hablará el espíritu”

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	9
OBJETIVO.....	10
1. INGENIERÍA DE TEJIDOS.....	11
1.1 Antecedentes	
1.2 Generalidades	
1.3 Elementos clave	
1.3.1 Células	
1.3.2 Factores de crecimiento	
1.3.3 Andamios	
2. ANDAMIOS.....	16
2.1 ¿Qué son?	
2.2 ¿Cómo actúan?	
2.3 Características	
2.4 Propiedades	
2.4.1 Propiedades estructurales	
2.4.2 Propiedades biológicas	
2.5 Clasificación	
2.5.1 Andamios sintéticos	
2.5.1.1 Polímeros	
2.5.1.2 Cerámicas	
2.5.1.3 Metales	
2.5.2 Andamios naturales	
2.5.2.1 Colágeno	
2.5.2.2 Gelatina	
2.5.2.3 Fibrina	
2.5.2.4 Fibroína	
2.5.2.5 Elastina	
2.5.2.6 Ácido hialurónico	
2.5.2.7 Quitosano	

2.5.2.8 Alginato

2.6 Fabricación de andamios

3. ANDAMIOS NATURALES.....28

3.1 Alginato

3.1.1 ¿Qué es?

3.1.2 Estructura

3.1.3 Propiedades naturales

3.1.4 Propiedades médicas

3.1.5 Fabricación de andamios a base de alginato

3.1.6 Aplicación de biomateriales a base de alginato

3.1.7 Andamios a base de alginato

3.2 Colágeno

3.2.1 ¿Qué es?

3.2.2 Estructura

3.2.3 Propiedades naturales

3.2.4 Propiedades médicas

3.2.5 Fabricación de andamios a base de colágeno

3.2.6 Aplicación de biomateriales de colágeno en odontología

3.2.7 Andamios a base de colágeno en odontología

3.3 Quitosano

3.3.1 ¿Qué es?

3.3.2 Estructura

3.3.3 Propiedades naturales

3.3.4 Propiedades médicas

3.3.5 Fabricación de andamios a base de quitosano

3.3.6 Aplicación de biomateriales de quitosano en odontología

3.3.7 Andamios a base de quitosano en odontología

4. ALVEOLITIS.....68

4.1 Definición

4.2 Manifestación clínica/Sintomatología

4.3 Etiopatogenia

4.4 Clasificación

4.5 Factores de riesgo

4.6 Tratamiento	
4.7 Prevención	
5. PRESERVACIÓN DE ALVÉOLO.....	84
5.1 ¿Qué es?	
5.2 Alvéolo	
5.2.1 Cicatrización de un alvéolo post-extracción	
5.2.2 Cambios fisiológicos e histológicos del alvéolo post-extracción	
5.2.3 Cambios dimensionales del alvéolo post-extracción	
5.2.4 Clasificación de defectos del alvéolo post-extracción	
5.3 Biomateriales en la preservación alveolar	
5.4 Técnica quirúrgica	
6. CUADRO COMPARATIVO DE ANDAMIOS EN LA ALVEOLITIS Y PRESERVACIÓN DE ALVÉOLO.....	94
CONCLUSIONES.....	98
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99

ABREVIATURAS

TE	Ingeniería de tejidos	PM	Peso molecular
RM	Medicina regenerativa	FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos
GF	Factor de crecimiento	IL-6	Interleucina 6
MEC	Matriz extracelular	TNF- α	Factor de necrosis tumoral α
BMP	Proteínas morfogénicas óseas	MSC	Células troncales mesenquimales
bFGF	Factor de crecimiento de fibroblastos básicos	Zn ⁺²	Zinc
VEGF	Factor de crecimiento	Mg ⁺²	Magnesio
TGF- β	Factor de crecimiento transformante beta	CaCl	Cloruro de calcio
PGA	Ácido poliglicoico	MPa	Megapascal
PLA	Ácido poliláctico	GA	Glutaraldehído
CaP	Fosfato de calcio	HA	Ácido hialurónico
CaSO ₄	Sulfato de calcio	PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
μ m	Micrómetros	GBR	Regeneración ósea guiada
t	Toneladas	CS	Quitosano
NaOH	Hidróxido de sodio	DD	Desacetilación
Ca ⁺²	Calcio	GTR	Regeneración tisular guiada
NaCl	Cloruro de sodio	AO	Osteitis alveolar
pKa	Constante de acidez	GlcN	D-glucosamina

INTRODUCCIÓN

La ingeniería de tejidos (TE) es un campo que se ha desarrollado en la práctica de la medicina regenerativa como un medio de solución al problema asociado con el daño tisular. Tiene el fin de reemplazar o regenerar el tejido u órgano dañado o perdido debido a algún traumatismo, evento patológico o por alguna anomalía congénita, ayudando así, a recuperar la función y forma.

Las células, los andamios y los factores de crecimiento son los tres elementos clave para el funcionamiento de la ingeniería de tejidos, estos tres deben actuar en conjunto de tal manera que el resultado sea la regeneración del tejido nuevo.

La esencia de la TE es mantener un ambiente ideal en donde las células y factores de crecimiento puedan efectuar sus funciones como lo harían en su entorno *in vivo*, para así llevar a una regeneración ideal.

Los andamios son los que van a proporcionar este ambiente, ya que son estructuras fabricadas a través de biomateriales sintéticos o naturales que brindan soporte e imitan la forma dinámica de la matriz extracelular logrando un microambiente adecuado en donde la célula pueda adherirse, diferenciarse y proliferarse.

Un andamio ideal consta de propiedades y características específicas, la biocompatibilidad, bioactividad y porosidad son las más importantes, las cuales se logran de acuerdo a los diferentes métodos de fabricación.

Los andamios más utilizados y estudiados son el quitosano, colágeno y alginato, son biomateriales naturales con buenas propiedades individuales y en conjunto, es decir, pueden combinarse con otros biomateriales (ya sean de su misma naturaleza o de naturaleza sintética) para mejorar la deficiencia de propiedades que por sí solos no poseen.

Gracias a todo lo anterior los biomateriales tienen una amplia gama de aplicaciones dentro de la ingeniería de tejidos y a su vez, en diferentes terapias odontológicas.

JUSTIFICACIÓN

A menudo, la terapéutica de la alveolitis y la técnica quirúrgica de preservación alveolar se ven limitadas por el uso de un mismo material, debido a la falta de conocimiento e investigaciones con respecto a que material es el adecuado para cada abordaje.

Por lo tanto, es importante la búsqueda de nuevas alternativas en el tratamiento o el implemento de nuevos materiales que puedan servir como andamiaje y ayuden al odontólogo en su práctica privada y al estudiante de odontología a tener diversas opciones de tratamiento según las necesidades del paciente.

Este trabajo tiene como propósito una compilación monográfica de información sobre los andamios naturales (qitosano, colágeno y alginato) y todo lo que conllevan para su aplicación dentro de la ingeniería de tejidos y aplicaciones biomédicas en las terapias odontológicas.

OBJETIVO

El objetivo de este presente trabajo es que a través de una revisión monográfica se identifique la comparación de tres andamios naturales: quitosano, colágeno y alginato.

Con el fin de buscar las mejores opciones de uso de cada uno de ellos para su aplicación en la terapéutica de la alveolitis y durante una preservación de alvéolo.

1. INGENIERÍA DE TEJIDOS

1.1 Antecedentes

La medicina regenerativa (RM) es un sinónimo de la ingeniería de tejidos (TE) que desde la década de 1950 empezaba hacerse notar, esto, sin prestar tanta atención en los efectos sobre los tejidos locales y mucho menos sobre las células, primeramente, solo fue con la utilización de implantes metálicos y otros dispositivos.¹

A partir de los años 70 y 80 los investigadores empezaron a considerar las propiedades biológicas de los materiales y se comenzaron a usar significativamente los polímeros y materiales sintéticos, para así en 1987 por Fung, introducir el término “ingeniería de tejidos” como un área científica interdisciplinaria que se enfocaba en la fabricación de tejidos biológicos artificiales con la finalidad terapéutica de restaurar y sustituir las actividades funcionales de los tejidos. ^{1,2,3}

En 1993 Langer y Vacanti introdujeron el término “ingeniería de tejidos” para hacer frente al problema relacionado con el daño tisular como un campo que ocupaba sustitutos biológicos para mantener, mejorar o restaurar las funciones de los tejidos. ⁴

Posteriormente en el 2008, como se mencionaba anteriormente el sinónimo entre ingeniería de tejidos y medicina regenerativa, esta última se describió como una terapia que regenera células, tejidos u órganos de los seres humanos para así restaurar su funcionalidad normal. Entonces este campo TE/RM para Brouwer en 2015 tenía como propósito “estimular la regeneración de tejidos y órganos mediante la implantación de biomateriales para la regeneración *in vivo* o mediante la construcción de sustitutos *in vitro*”. ⁵

De este modo ya hace más de 30 años que se aceptó este concepto de “ingeniería de tejidos” y que con el paso del tiempo ha ido evolucionando, pero recientemente se han tenido esfuerzos distintos y concentrados en el diseño y uso de andamios tanto naturales como sintéticos y a su vez la consideración biológica más estudiada de los materiales en su entorno.^{1,4}

1.2 Generalidades

La ingeniería de tejidos sigue siendo un campo relativamente nuevo, pero a su vez apasionante y de rápido crecimiento. Se encuentra dentro de la medicina regenerativa y hoy en día está emergiendo como un medio o solución al problema asociado con el daño tisular cuyo objetivo es reemplazar órganos enfermos o dañados desarrollando tejidos *in vitro* para reparar el daño *in vivo*.
2,4

¿Cuál es la necesidad de la ingeniería de tejidos?

La mayoría de tejidos tras alguna enfermedad o lesión grave no son capaces de regenerarse al 100%, por lo que la ingeniería de tejidos surgió justamente para eso, como medio de persuasión al cuerpo para la regeneración.⁴

Ahora, entendemos por regeneración a la habilidad de reemplazar un tejido u órgano que se ha visto dañado por algún traumatismo, evento patológico o anomalía congénita. Los autoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos en su momento, eran los estándares de oro para lograr dicha regeneración, pero desventajas como el riesgo de generar una infección, un posible rechazo inmunológico, y/o la espera de un posible donador hicieron que se buscara el desarrollo de otro campo para evitar dichas complicaciones, resultando así la combinación de diversas áreas del conocimiento (principios de ingeniería en combinación de ciencias biológicas) para desarrollar la técnica ingeniería de tejidos.⁶

Esta técnica ayuda a promover e inducir la capacidad innata de los tejidos para la regeneración de un tejido nuevo reemplazando el enfermo o lesionado y ayudando así a recuperar la función y forma del mismo.⁴

Para que la TE cumpla su objetivo de la regeneración necesita elementos clave y podemos destacar tres: células, andamios y factores de crecimiento.⁴

La esencia de la ingeniería de tejidos es que estos tres elementos actúen en conjunto, es decir, que aquellas células capaces de iniciar el proceso de regeneración se activen a través de factores de crecimiento o genes y como resultado se genere el nuevo tejido. Esto se puede lograr a través de los andamios (naturales o sintéticos) que van a permitir a las células trabajar de manera adecuada para producir la matriz extracelular requerida y así lograr el objetivo final, un tejido de la forma, tamaño y composición necesaria para reparar la lesión.^{1,4}

Entonces entendemos, que el objetivo final de la TE es poder crear un soporte biocompatible tridimensional (3D), permitiendo la adhesión y proliferación de las células, que sea capaz de insertarse en el tejido dañado para reparar o corregir la lesión o defecto.⁷

El desarrollo de esta área en continua expansión ha contribuido a que la ingeniería de tejidos se establezca como una muy buena opción de tratamiento viable tanto en medicina como en odontología.³ Y es así como en esta última, hace ya aproximadamente unos 20 años que la regeneración de tejidos en la región craneofacial ha sido de mayor interés, encontrando que los principios de la ingeniería de tejidos pueden aplicar en varias ramas como periodoncia, cirugía oral maxilofacial e implantología.⁷

1.3 Elementos clave

1.3.1 Células

En 1665 Robert Hook, un botánico inglés introdujo la palabra “célula” al mundo y si bien fue el pionero de esto, nunca dimensiono su significado real, sino fue hasta el siglo XIX que Schleiden y Schwann unos científicos alemanes concluyeron que “la célula es la unidad estructural básica de todos los organismos” y plasman en su teoría celular que “todo organismo vivo está constituido por una o por multitud de células”.³

Para 1858 Rudolf Virchow en su trabajo “Patología celular” describió a la célula como la unidad básica metabólica y estructural del ser vivo, y propone que “todas las células provienen de otras células”.³

La aportación de estos científicos (Schleiden, Schwann y Rudolf) contribuyó ampliamente en la Teoría Celular como se considera hoy día la cual puede resumirse en los siguientes principios:

- I. La célula es la unidad fisiológica de la vida.
- II. La célula es la unidad de origen de todos los seres vivos.
- III. La célula es la unidad genética.³

En la actualidad, suministrar la cantidad suficiente de células es muy importante ya que una necesidad clave para la eficacia de la ingeniería de tejidos depende ampliamente de estas y a su vez, del entorno celular el cual

imita algunos aspectos del entorno *in vivo* en donde las células podrán funcionar como lo hacen en el tejido nativo. ²

Las células generalmente se van a derivar de:

- a) Tejido de un donante (a menudo es muy limitado).
- b) Células troncales o células progenitoras. Estas son una gran fuente para obtener grandes cantidades de células, primeramente, por su alta capacidad proliferativa (capacidad de dividirse y producirse de manera continua) y segundo por su pluripotencia (capacidad de diferenciarse en células de múltiples linajes). ^{2,3}

Hablando de las células troncales, estas se pueden clasificar según su momento de origen (de tipo embrionarias y postnatales) y según su potencialidad, en totipotentes (tienen la capacidad de dar origen a todo el organismo), pluripotentes (estas pueden dar origen a todo tipo de células de un organismo exceptuando sus tejidos embrionarios) y por último las multipotentes (que son las células más utilizadas en la ingeniería de tejidos, son células troncales adultas que tienen la capacidad de diferenciarse en un linaje celular específico).^{3,7}

Ahora bien, son tres los tipos de células más importantes que influyen en la TE:

- I. Células autólogas. En otras palabras, células del paciente, son seguras para la ingeniería de tejidos, pero mostraron dificultades al momento de poder recolectarse.
- II. Células alogénicas. Son células distintas de las células del paciente, estas en especial son las más adecuadas para la ingeniería de tejidos cutáneos por su gran capacidad de secreción de factores de crecimiento.
- III. Células xenogénicas. Estas son derivadas de células animales y por ende las menos seguras por la presencia de retrovirus endógeno porcino en los cerdos. ⁴

1.3.2 Factores de crecimiento (GF)

Son proteínas que se unen a receptores de la célula y desempeñan un papel vital en el crecimiento, induciendo la diferenciación y aumentando la tasa de proliferación celular, pudiéndose incorporar a la matriz extracelular (MEC) durante la fabricación de un andamio y así poder inducir la regeneración del tejido lesionado. Son liberados endógenamente y pueden ser autocrinos o paracrinos.^{2,3,4}

En la actualidad los factores de crecimiento más utilizados son:

Proteínas morfogénicas Óseas (BMP). Se localiza en la matriz ósea. En la ingeniería de tejidos se utiliza para sintetizar células troncales y obtener la secreción de matriz mineral. En la odontología estimulan la diferenciación de células troncales pulpaes y osteoblastos, la mineralización ósea e inducen la regeneración de tejidos periodontales.³

Factores de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF, bFGF-2). Su localización se extiende a un amplio rango de células. En la ingeniería de tejidos son útiles para aumentar la cantidad de estas e inducen a la proliferación celular, sin embargo, tienen una influencia inhibitoria en la proliferación de células inmaduras pues su función principal es limitar la ontogénesis.³

Factor de crecimiento epitelial vascular (VEGF). Este factor se extiende también a un amplio rango de células. Su función es inducir la proliferación, vascularización y osificación durante la formación del tejido óseo.³

Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Hablando en la implicación de la odontología, se localiza en la matriz dental y es secretado por los odontoblastos. Promueve la mineralización del tejido dentario, el mecanismo antiinflamatorio, la reparación e inhibe la proliferación de macrófagos y leucocitos.³

Los GF tienen una excelente capacidad para regenerar tejidos, inducen la neovascularización proporcionando a los tejidos los nutrientes adecuados por lo que su adición a la estructura celular es esencial para la regeneración de estos.⁴

1.3.3 Andamios

En el apartado de células hablamos de un entorno celular en el cual estas pudieran funcionar como lo hacen en su entorno *in vivo*, entonces es aquí

donde entran los andamios. Se dividen en naturales y sintéticos, y tienen características y propiedades específicas. (véase en el capítulo 2)

Por dar una pequeña introducción, los andamios celulares tienen que cumplir al menos uno de los siguientes propósitos:

- I. Unión y migración celular
- II. Retención y presentación de factores bioquímicos
- III. Un ambiente poroso (para la difusión adecuada de nutrientes)
- IV. Rigidez o flexibilidad mecánica

2. ANDAMIOS

2.1 ¿Qué son?

Andamio o “scaffolds”, es un elemento básico para poder desarrollar la ingeniería de tejidos. Objetivamente, el término andamio lo hemos adoptado para señalar a una estructura fabricada a partir de biomateriales que puede brindar soporte. Ahora bien, el término “soporte” lo referimos para describir al biomaterial como una plataforma biológica que va a facilitar tanto la reparación como la restauración de las características fisiológicas e histológicas de los tejidos dañados durante el proceso de curación.^{3,5}

Los biomateriales son empleados directamente para ayudar a la sustitución o reemplazo de los tejidos vivos, estos pueden ser materiales naturales o fabricados por el hombre.⁸

Hablando desde el punto de vista de ingeniería de tejidos, podemos definir a los biomateriales como sustancias o materiales capaces de adoptar una estructura que por sí sola o como parte de un sistema complejo dirija el desarrollo de algún procedimiento terapéutico o de diagnóstico a través del control de interacciones con componentes de sistemas vivos.⁸

El desarrollo de la ingeniería de tejidos hoy en día se ha especializado en múltiples etapas, pero hablando de andamios, hay un gran auge en el diseño geométrico de estos en combinación con diferentes biomateriales ya sean sintéticos o naturales con el objetivo de poder imitar las características estructurales del tejido dañado que se quiere regenerar.⁶

2.2 ¿Cómo actúan?

Ya se mencionó arriba que actúan y se diseñan para ser un soporte en la adhesión, proliferación y diferenciación celular, pero histológicamente para entender su funcionamiento debemos comenzar hablando de la matriz extracelular (MEC).⁹

Todas las células que constituyen a los tejidos están íntimamente unidas a la matriz extracelular, la cual tiene múltiples funciones y por más importantes se destacan las siguientes:

- Provee un soporte estructural a las células.
- De acuerdo con el tejido que pertenezca, debe presentar ciertas propiedades mecánicas específicas.
- Suministra señales biológicas (la MEC actúa como una red que atrapa factores de crecimiento, biomoléculas, péptidos, entre otras señales).⁶

La matriz extracelular está compuesta por proteínas y polisacáridos, ambos producidos por la propia célula que a su vez forman un tipo de red, red que en ciertos tejidos es de forma azarosa y en otros es de forma alineada. Esta se va a componer generalmente de 3 clases de moléculas:

- Proteínas fibrilares (colágena, elastina, fibrilina, y fibulina)
- Glicoproteínas adhesivas (lamininas y fibronectinas)
- Glicosaminoglucanos

Para lograr la regeneración de un tejido se requiere proveer de una matriz extracelular para que las células puedan tener un soporte para su adhesión, proliferación, diferenciación, y génesis de nuevo tejido.⁸

Aunado a lo anterior, sabiendo las necesidades, funciones y componentes de la MEC ya podemos mencionar entonces que una de las metas que pretenden alcanzar los biomateriales es ser el material que fabrique e imite la estructura de la matriz extracelular, ya que al similar sus propiedades hay una mejor respuesta biológica.^{6,8}

Y es así como el diseño de los andamios tiene como principal objetivo igualar la forma dinámica de la MEC para lograr el microambiente ideal en donde la célula pueda efectuar sus funciones y eventualmente se pueda desarrollar el nuevo tejido.⁶

2.3 Características

Como ya se mencionó anteriormente, los andamios proporcionan un almacén y respaldo, sirven como soporte, permiten la difusión de nutrientes, forman la matriz extracelular y ejercen influencia mecánica y biológica. Es por eso de vital importancia que el andamio pueda imitar la estructura y propiedades de los tejidos del ser vivo para poder dirigir de mejor manera la formación de tejido a nivel macroscópico.⁸

El andamio ideal debe tener las siguientes características:

Debe existir una integración del tejido al huésped. El andamio deberá proporcionar un volumen vacío para la vascularización, la remodelación y la formación de nuevo tejido. A su vez los biomateriales utilizados deben tener una estructura porosa que permita el transporte de nutrientes, y metabolitos sin comprometer la estabilidad mecánica del andamio, además, deberán ser degradables a una velocidad equivalente a la producción de MEC por el nuevo tejido en proceso.⁸

Los biomateriales deben ser compatibles con las células para ayudarlas a unirse, crecer y diferenciarse tanto durante el cultivo *in vitro* como en el momento de la aplicación *in vivo*.⁸

El andamio puede servir de vehículo o depósito para los factores de crecimiento y así acelerar la regeneración.⁸

Deben proporcionar estabilidad mecánica, tomando en cuenta que estas propiedades deben coincidir con las del tejido del huésped.⁸

2.4 Propiedades

Para que un andamio se pueda aplicar dentro de los parámetros que se requieren para ser seleccionado necesita un análisis previo, por lo que debe cumplir con ciertas propiedades que dependerán ampliamente del tejido que se quiera reemplazar o reparar.^{8,10}

Tener muy presentes estas propiedades y características llevarán a la conformación de un buen andamio. A continuación, se describen algunas.³

2.4.1 Propiedades estructurales

Los tejidos biológicos son estructuras muy complejas de estructura tridimensional que tienen diversas funciones mecánicas. Entonces, los andamios diseñados en TE deben intentar igualar estas propiedades mecánicas del tejido original a partir de las correctas características estructurales.¹⁰

Porosidad. Se define como el porcentaje de espacios vacíos en un sólido, es una propiedad esencial ya que la interconexión entre poros permite la nutrición, proliferación y migración celular para la vascularización de los tejidos. Por otro lado, una superficie porosa ayuda a facilitar el entrelazado mecánico entre los andamios y el tejido, mejorando así su estabilidad mecánica, además, esta estructura de red de poros, guía y promueve la formación de los nuevos tejidos.^{8,11}

Ahora bien, hablando de los materiales, los que tienen alta porosidad permiten una efectiva liberación de proteínas, genes o células y proporcionan sustratos para el intercambio de nutrientes, sin embargo, la propiedad mecánica se ve afectada con este alto porcentaje de porosidad y por ende la estabilidad estructural del biomaterial también. Es por esto que debe existir un buen equilibrio entre la función mecánica y la porosidad para obtener un andamio óptimo.^{8,11}

En la actualidad un andamio ideal tendría que tener entre un 80 y 90% de porosidad con un tamaño de poro que oscile de 50 a 250 μm .¹²

2.4.2 Propiedades biológicas

Biocompatibilidad. Esta evalúa la interacción entre el biomaterial y los sistemas vivos, es decir, el biomaterial se considera biocompatible cuando su respuesta biológica es mínima. (Ratner 1996)

Black en 2006 estableció su definición de compatibilidad tomando en cuenta el desempeño biológico entre el material y el huésped pudiéndola evaluar en dos aspectos:

1. Respuesta del huésped: Es toda respuesta local y sistemática, para que esta respuesta sea adecuada debe incluir una correcta fijación, proliferación y diferenciación celular.
2. Respuesta del material: Como su nombre lo dice, es la respuesta del material ante el sistema vivo. Hablando de un material

biocompatible nos estaríamos refiriendo a un material inerte que no reaccione a los sistemas vivos, o bien, un material biodegradable que pueda ser reabsorbido por el mismo.⁸

Degradabilidad. Recordemos que el andamio debe ser soporte celular, depósito de MEC y finalmente degradarse ante la presencia del tejido vivo que lo sustituye, es por eso necesario, que la tasa de degradación del biomaterial que se utilizó para la fabricación de la MEC coincida con la velocidad de formación del tejido nuevo. En otras palabras, la matriz extracelular es una estructura temporal para inducir la regeneración del tejido por lo que, una vez que cumpla su objetivo debe rápidamente degradarse y absorberse por el cuerpo.⁸

Resistencia mecánica. Esta propiedad es uno de los atributos más importantes. Los andamios deben cumplir con una cierta integridad mecánica para resistir la manipulación durante la regeneración tisular. Especialmente los andamios diseñados para el tejido óseo deben soportar la carga mecánica y así promover su crecimiento.⁸

Bioactividad. Es clave para promover la diferenciación y proliferación celular ya que es la capacidad que tiene el material de interactuar químicamente con los tejidos del organismo. En la ingeniería de tejidos para potenciar la bioactividad de un material se pueden incorporar moléculas bioactivas en la MEC (factores de crecimiento, factores angiogénicos, citoquinas, hormonas, etc).⁸

Toxicología. Un biomaterial no debe ser tóxico para evitar la migración de sustancias a través de este. De igual manera no debe desprender de su masa ningún tipo de elemento o partícula a menos de que sea específicamente diseñado para eso.⁸

2.5 Clasificación

Los andamios se pueden clasificar dependiendo su composición, en dos grupos:

- I. Andamios Naturales, orgánicos o biodegradables.
- II. Andamios Sintéticos, inorgánicos o permanentes.³

2.5.1 Andamios sintéticos

Dentro de estos podemos nombrar a los polímeros, cerámicas y metales.³ (véase tabla 1)

Son fáciles de manejar y se utilizan ampliamente en la TE por sus características químicas y estructurales, así como por la flexibilidad que permite controlar las propiedades finales de su estructura. Poseen velocidades de degradación controlados y no transfieren patógenos.^{8,13}

Sin embargo, estos no tienen la misma capacidad de interacción celular que tienen sus homólogos los naturales por lo que necesitan moléculas que les ayuden a las interacciones entre las células y el material.^{8,13}

ANDAMIOS SINTÉTICOS		
Polímeros	Cerámicas	Metales
<ul style="list-style-type: none"> • Criogel • Sistema hidrogel <ul style="list-style-type: none"> I. PMMA II. Con péptidos RGD • Ácido poliglicólico • Ácido poliláctico 	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfato de calcio • Fosfato de calcio • Vidrios bioactivos • Otras bioceánicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Titanio

Tabla 1. Andamios sintéticos.³

2.5.1.1 Polímeros

Criogeles. Son hidrogeles que se sintetizan a muy bajas temperaturas para lograr buena porosidad y resistencia mecánica por medio de productos físicos y químicos (gelificación de cadenas poliméricas o polimerización de radicales libres). Debido a su microporosidad y conectividad de los poros la resistencia que tiene a la transferencia de masa no es muy de agrado por lo que su circulación de nutrientes a los factores de crecimiento es lenta.³

Sistema hidrogel. Hidrogeles inyectables de polimetilmetacrilato (PMMA). Son polímeros biodegradables, con resistencia mecánica alta, y son capaces de soportar el crecimiento de osteoblastos.³

Ácido poliglicólico (PGA). Es un polímero cristalino que escinde en su respectivo monómero (ácido glicólico). Proporciona muy buenas propiedades mecánicas para su uso como andamio, tiene una rápida velocidad de degradación (hidrolíticamente degradable), se elimina mediante diferentes vías metabólicas y es muy versátil en la creación de microambientes tridimensionales. Hoy en día en la ingeniería de tejidos este es muy utilizado para la creación de andamios para crecimiento celular.

Como desventaja es que no tiene mucha biactividad, su rápida degradación podría provocar un fracaso en el andamio y además la degradación intercelular del ácido puede llevar a una respuesta inflamatoria.^{3,7,8}

Ácido poliláctico (PLA). Es un polímero cristalino que escinde en su respectivo monómero (ácido láctico). Posee las mismas propiedades y desventajas que el PGA (muy buenas propiedades mecánicas, rápida velocidad de degradación, se elimina mediante diferentes vías metabólicas y es muy versátil en la creación de microambientes tridimensionales).^{3,7,8}

El PLA se degrada más lento que el PGA.

Y lo mismo, la degradación intercelular del ácido puede llevar a una respuesta inflamatoria por lo que para reducir esta inflamación se crearon estructuras híbridas de tal manera que se puedan combinar el PLA Y PGA. Por lo tanto, para la fabricación de andamios nunca se utilizan individualmente si no solo como una combinación en forma de PLGA (ácido poliláctico-poliglicólico).^{3,7,8}

2.5.1.2 Cerámicas

El objetivo de desarrollar estos materiales cerámicos fue la fabricación de materiales sintéticos que imitaran la composición del mineral óseo teniendo muy buenas propiedades de adhesión al hueso. Las primeras cerámicas desarrolladas para la reparación del hueso fueron los fosfatos de calcio y vidrios bioactivos.⁸

Fosfato de calcio (CaP). Es un material que tiene excelentes propiedades osteoconductoras, es biocompatible, fácil de sintetizar y de un bajo costo. Su principal ventaja es que junto con la hidroxiapatita generan muy buena similitud al tejido óseo y en la actualidad hay muchos materiales que son comercializados para la regeneración ósea a base del CaP.³

Sulfato de calcio (CaSO₄). Este material al igual que el fosfato de calcio asemeja la fase mineral del tejido óseo. Crean un entorno rico en calcio que iguala la respuesta biológica que normalmente sucedería durante la fase del remodelado óseo.³

Vidrios bioactivos. Son materiales utilizados para la regeneración del hueso maxilar por sus propiedades intrínsecas adhesivas con el hueso. Los tratamientos térmicos a los que son sometidos alteran su microestructura e influyen en su bioactividad.⁸

2.5.1.3 Metales

El metal más utilizado y aceptado es el titanio por su buena propiedad de biocompatibilidad y alta sinergia con el tejido óseo. Sus aplicaciones son destacadas en ortopedia y cirugía oral.³

2.5.2 Andamios naturales

Los andamios de origen natural provienen del ser humano, de los animales o de las plantas y se construyen utilizando componentes de la matriz extracelular. Entre estos encontramos proteínas y polisacáridos.^{3,8}

- Proteínas: Colágeno, gelatina, fibrina, seda fibroína y elastina.⁸
- Polisacáridos: Ácido hialurónico, quitina-quitosano y alginato.⁸

Entre sus ventajas es que al ser purificados adecuadamente para aplicaciones *in vivo* no presentan una respuesta inmune lo que los lleva a ser bioactivos y biocompatibles. Presentan propiedades mecánicas similares a las del tejido natural y sus efectos estimulantes logran la inclusión de factores de crecimiento capaces de aumentar las funciones celulares. Su uso en las aplicaciones biomédicas es ventajoso porque no liberan productos citotóxicos lo que los hace más accesibles que sus homólogos sintéticos.^{3,8,13}

Mientras que entre sus desventajas se encuentran, permitir un control limitado sobre las propiedades fisicoquímicas, dificultad en la tasa de degradación, purificación, inmunogenicidad, así como la transmisión de patógenos y su resistencia mecánica no es lo necesariamente fuerte al ser hidratados por lo que su aplicación como conductos de guía de tejidos se limita.^{3,8}

Dentro del grupo de los andamios naturales están los llamados “porosos tridimensionales”. (Véase tabla 2)

Que son una red de interconexión macroporosa con diámetros de al menos 100µm para facilitar el crecimiento de las células, vascularización, la producción de MEC temporal y la eliminación de material de desecho

Tabla 2. Andamios naturales poros tridimensionales.³

ANDAMIOS NATURALES				
Andamios porosos tridimensionales				
CRIOGELES	HIDROGELES		ESPUMAS BIOACTIVAS	MATERIALES BIOCOMPUESTOS
x	Macroporosos	Inyectables	x	x
x	Alginato Quitosano Colágeno Fibrina Gelatina Ácido hialurónico	Alginato	x	x

Tabla 2. Andamios naturales poros tridimensionales.³

Como se muestra en la tabla 2, los andamios basados en hidrogeles tienen un campo más amplio que los demás, estos pudiendo ser macroporos o inyectables.³

Los hidrogeles están compuestos de polímeros hidrofílicos que forman redes tridimensionales, y entre sus características podemos mencionar:

- En contacto con el agua suelen hincharse velozmente.
- Las macromoléculas que forman son muy similares estructuralmente a componentes del cuerpo.
- Excelente biocompatibilidad.
- Mínima respuesta inflamatoria.

- La arquitectura hidratada que posee permite el transporte de factores solubles, nutrientes y desechos.
- El tamaño, la distribución y la interconectividad entre sus poros es un factor importante para que las células se distribuyan dentro del gel.³
- Los hidrogeles inyectados forman un gel *in vivo*, siendo esto una gran ventaja ya que la gelación del líquido se puede manejar *in situ* en los materiales del hidrogel por lo que permite que estos llenen defectos de cualquier tamaño o forma.
- Los hidrogeles inyectados también funcionan como un soporte líquido para transportar células y factores de crecimiento para la regeneración del tejido.³

2.5.2.1 Colágeno

Es la proteína más abundante en el cuerpo, siendo uno de los elementos principales de la matriz extracelular. Su función principal es dar soporte a la estructura del tejido en donde está presente es por eso que en la ingeniería de tejidos es un material de soporte ideal para estudios *in vitro* e *in vivo*.

Entre sus buenas propiedades se pueden mencionar, las biológicas (adhesión y diferenciación celular) así como la biocompatibilidad. El único inconveniente radica en sus bajas propiedades mecánicas.^{3,8} (véase más a detalle en el capítulo 3)

2.5.2.2 Gelatina

Este polímero natural se obtiene mediante la hidrólisis del colágeno. Tiene buena procesabilidad (es más soluble que el colágeno), tiene buena biodegradabilidad y biocompatibilidad en ambientes fisiológicos, pero, se usa en combinación con otros polímeros por su baja resistencia a la tracción y rápida deformación.⁸

2.5.2.3 Fibrina

Polímero natural resultado de la hidrólisis del fibrinógeno por la acción enzimática de la trombina. Al utilizar fibrina en los andamios se tiene la ventaja de producir matriz de fibrina autóloga a través de sangre periférica reduciendo las posibles infecciones virales. Dadas sus propiedades ayuda a generar

procesos de coagulación (aceleramiento en la cicatrización de las heridas). Esta curación de heridas se conoce como “sellante de fibrina” o “adhesivo quirúrgico” que induce la angiogénesis, la unión y proliferación celular.⁸

Ya sea sola o en combinación con otros materiales puede llegar a ofrecer materiales de soporte con muy buenas características que se pueden aplicar a las células troncales para inducir la regeneración. Conclusión, es un material muy versátil con gran potencial para la regeneración dental, regeneración de tejidos y para la cicatrización de heridas.¹⁴

2.5.2.4 Fibroína

Es una proteína fibrosa que se obtiene de los gusanos de seda y de las arañas, durante décadas se ha utilizado como material de sutura, así como en diversos campos como la ingeniería de tejidos, apósitos para heridas y fármacos. Tiene una alta resistencia a la tracción y flexibilidad, buena biocompatibilidad, biodegradabilidad lenta, escasa respuesta inflamatoria y buena adhesión y crecimiento celular.⁸

2.5.2.5 Elastina

Es otra proteína estructural de la matriz extracelular de los tejidos conectivos, es necesaria para estirar y contraer al momento de aplicar las cargas mecánicas. Es predominante en los tejidos elásticos (pared de arterias, pulmones, intestinos y piel). Es una proteína soluble en agua, biocompatible y biabsorbible.⁸

2.5.2.6 Ácido hialurónico

También es conocido como hialuronato, es un glicosaminoglucano, por lo tanto, es una proteína abundante que proporciona el soporte de compresión y de absorción de choque al tejido por su naturaleza altamente hidratada y ramificada. Es soluble en agua, tiene alta viscosidad, biocompatibilidad y biodegradabilidad. Se puede fabricar en geles, películas, esponjas, andamios de fibras y micropartículas por lo que se ha estudiado su uso para injertos vasculares, apoyar al crecimiento de condrocitos y para la ingeniería del tejido óseo.⁸

2.5.2.7 Quitosano

Biomaterial natural que se purifica a través de la quitina, se puede extraer de las conchas de los crustáceos (cangrejos y mariscos) o a través de la fermentación de hongos.^{8,14}

Es un polímero antibacteriano, biocompatible, bioadhesivo y biodegradable utilizado para aplicaciones biomédicas y en la cosmética.^{8,14} (véase más a detalle en el capítulo 3)

2.5.2.8 Alginato

Es un polisacárido lineal que se deriva principalmente de las algas pardas. Es un biomaterial bien establecido por su bajo costo y biocompatibilidad, *in vivo* tiene una baja velocidad de degradación, esta biodegradabilidad hace que pierda rigidez mecánica, pero a la vez es no tóxico.^{3,8} (véase más a detalle en el capítulo 3)

2.6 Fabricación de andamios

Existen diferentes métodos para poder fabricar un andamio, y cada método que se escoja permitirá obtener unas características u otras.^{8,10}

Evaporación de solvente/lixiviación de partículas. Fue un método descrito en 1994 por Mikos, se basa en la dispersión (utilizando el método de separación de fases para crear estructuras porosas) de minerales o partículas orgánicas en una solución de polímero.⁸

Los andamios como resultado de este método se han utilizado en muchos estudios de hueso y cartílago con resultados favorables.⁸

Inversión de fase/lixiviación de partículas. Este método es parecido al de evaporación de solvente, solo que aquí en lugar de permitir que el solvente se evapore, se coloca en agua y la inversión de fase posterior hace que polímero sea precipitado.⁸

La gran ventaja aquí es que no deposita cristales y por ende permite la producción de andamios más gruesos.⁸

Auto-ensamblado molecular. Los péptidos y las proteínas se auto-ensamblan en estructuras específicas a través de enlaces no covalentes. Estas

mallas tienen volúmenes vacíos y fibras con diámetros que igualan a los de las células (10-20 μm).

Separación de fases. Primero se disuelve el polímero en un disolvente, posteriormente se coloca en un molde que se enfriara hasta que el disolvente se congele. Luego el disolvente se elimina mediante liofilización lo que provoca poros en el polímero (aunque es un factor limitante para los andamios por que los poros que se forman son muy pequeños).¹¹

Emulsificación/liofilización. Es una técnica utilizada para fabricar andamios altamente porosos a partir de polímeros. Primero se crea una emulsión (se disuelve un polímero en un disolvente orgánico y se mezcla con agua), posteriormente se da un enfriamiento rápido (para bloquear la estructura en estado líquido) y finalmente la eliminación del disolvente y el agua (mediante liofilización). El resultado final es entonces un polímero sólido con una porosidad en el rango del 90 al 95%.⁸

La desventaja es que la estructura de poros resultante suele ser cerrada, lo que dificulta la proliferación y migración celular.⁸

Electrohilado. También llamado electrospinning, es una técnica desarrollada por Formhals en 1934 que se utiliza para la fabricación de andamios fibrosos a partir de polímeros sintéticos o naturales con propiedades específicas (alta porosidad, amplia distribución de los diámetros del poro, similitud morfológica con las fibras de colágeno). Siendo el producto final, una red de fibras interconectadas al azar que tiene estructura similar a la matriz extracelular.⁸

3. ANDAMIOS NATURALES

3.1 Alginato

3.1.1 ¿Qué es?

El alginato es un polisacárido de origen natural, aniónico e hidrofílico. También puede denominarse ácido algínico o alginato de sodio. Es el biopolímero marino más abundante junto con la celulosa, del mundo (la producción anual estimada en todo el mundo es de 38.000 t).^{15, 16, 17}

Su derivación proviene principalmente de las paredes celulares y espacios intracelulares de algas marinas (*Laminaria hyperborea*, *Laminaria*

digitata, *Laminaria japonica*, *Ascophyllum nodosum* y *Macrocystis pyrifera*) por medio de un tratamiento con soluciones alcalinas acuosas (normalmente con NaOH). Y también a través de biosíntesis bacteriana por *Pseudomonas* y *Azotobacter*, las cuales a comparación de las que son derivadas de algas marinas pueden proveer a este polisacárido estructuras químicas y propiedades físicas más definidas y así un amplio campo de aplicaciones biomédicas.^{17,18,19}

Lo que hace que su procesamiento sea rentable es su formación de estructura “caja de huevos” con la agregación de iones de calcio (Ca^{2+}) para formar hidrogeles (la interacción catiónica que se da es entre el calcio y los bloques de guluronato).²⁰

Como biomaterial tiene una amplia gama de aplicaciones, generalmente como una matriz de soporte en la ingeniería de tejidos gracias a sus propiedades naturales.¹⁵

El peso molecular de los alginatos disponibles comercialmente oscila entre 32.000 y 400.000 g/mol. El pH se encuentra entre 7.0 y 7.4 en solución fisiológica (NaCl al 0.9%). El alginato tiene carga negativa ante un pH neutro gracias a la presencia de los grupos carboxilo, lo que a su vez lo hace capaz de interactuar con macromoléculas positivas (quitosano).^{16,17}

Se disuelve lentamente en agua fría para formar una solución coloidal viscosa, sin embargo, no es soluble en alcohol u otras soluciones hidroalcohólicas cuyo contenido de alcohol sea superior al 30%.¹⁷

La solubilidad basada en los parámetros de relación de Mark-Houwink para alginato en solución de NaCl 0,1 M a 25°C es:

- $K = 2 \times 10^{-3}$ y $a = 0.97$

0.97 es la viscosidad intrínseca y se mide en (mL/g), y 2×10^{-3} es el peso molecular promedio de la viscosidad midiéndose en (g/mol). Esta viscosidad se eleva a medida que el pH disminuye, alcanzando su máximo en pH de 3-3.5.¹⁹

3.1.2 Estructura

Es una familia completa de copolímeros lineales que contienen mil bloques de monómeros de ácido β - D- manurónico (M) y ácido α -L-gulurónico (G) conectados por un enlace o-glucosídico $1 \rightarrow 4$.^{15,18,19,21}

Los bloques mencionados están compuestos de 3 formas distintas: (figura 1)

- Bloque G consecutivos (GGGGGG)
- Bloque M consecutivos (MMMMMM)
- Bloque M y G alternos (GMGMGM)

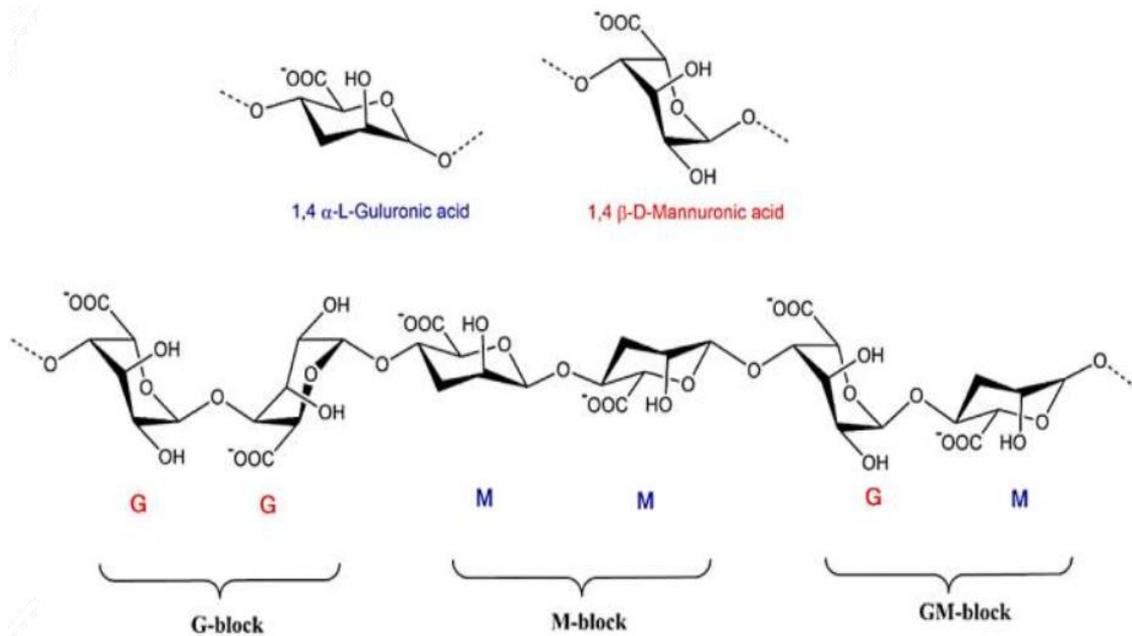


Figura 1. Bloques de monómero y conformación de bloques G, M y GM.¹⁸

Dependiendo de la forma en la que sea extraído el alginato será la longitud de cada bloque y el contenido de M y G, por lo que actualmente se sabe que se fabrican más de 200 tipos diferentes.^{18,19}

Los bloques G se van a unir mejor a los iones divalentes que los bloques M, aparte, los bloques G pueden ser reguladores o moduladores de la gelificación. Esta unión del alginato con los iones es fundamental para su estructura final.²¹

La modificación química del alginato puede mejorar sus propiedades mecánicas, de solubilidad, estabilidad, degradabilidad y biocompatibilidad, esta modificación se hace sobre la cadena principal del polisacárido a través de sus 2 posiciones de hidroxilo (-OH) (C2 y C3) y carboxilo (-COOH) (C6).¹⁶

3.1.3 Propiedades naturales

Sus propiedades están dadas por distintos factores, entre ellos, su composición (relación M/G), secuencia, longitud del bloque G y su peso molecular.¹⁹

Biocompatibilidad. Mientras el alginato este purificado, es biocompatible. La pureza de este es importante ya que los residuos que se obtienen después de su extracción como metales pesados, compuestos proteicos, toxinas y polifenoles pueden comprometer la biocompatibilidad del polímero provocando respuesta inmunogénica al cuerpo.^{16,17,21}

El alginato puede integrarse fácilmente con medicamentos y células para crear andamios 3D.¹⁸

Hablando molecularmente, los residuos M y G son determinantes en si un alginato es biocompatible o no, los alginatos con alto contenido de bloques M son más inmunogénicos y 10 veces más potentes en la producción de citoquinas que los alginatos con alto contenido de bloques G.^{17,18,19}

Biodegradabilidad. El alginato no puede degradarse en mamíferos ya que la enzima encargada de hacerlo no está presente, pero la degradación si ocurre en los hidrogeles reticulados con iones. Su tasa de degradación se ve influida por el peso molecular, ya que un peso molecular alto induce a una tasa de degradación lenta por lo que reduce el número de reactivos disponibles para la degradación por hidrolisis. La hidrolisis se da en un pH inferior a 5 por el abundante número de protones, al contrario, un pH mayor a 5 provoca la descomposición.^{18,19,21}

Baja toxicidad. La toxicidad en los materiales a base de alginato es prácticamente nula y a su vez, puede inactivar una gran variedad de virus. Esta capacidad antibacteriana del alginato es muy importante para las aplicaciones biomédicas y se puede conseguir aún mejor, combinándolo con nanomateriales de zinc, plata, cobre o carbono.^{19,21}

Zinc: 99% de eficiencia en Gram positivos (*Staphylococcus aureus*) y 100% en Gram negativas (*Escherichia coli*).²¹

Plata: mejora la actividad antimicrobiana, la capacidad antioxidante y disminuye la concentración de citoquinas proinflamatorias. Es ideal para la curación de heridas.²¹

Cobre: Actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.²¹

Carbono: Aparte de su actividad antibacteriana, puede inducir la regeneración de tejidos.²¹

Gelificación. Su capacidad de formar geles a través de precipitación ácida (cuando el pH es menor al pKa o al coeficiente de disociación del biomaterial) o reticulación iónica (interacción entre los residuos de grupos carboxilo que poseen carga negativa con cationes divalentes).^{19,21}

Alta viscosidad. Es una de las propiedades más importantes y varía dependiendo el peso molecular (PM) (un peso molecular alto aumenta la viscosidad) y el pH (se alcanza viscosidad máxima a un pH de 3 a 3.5).^{16,18}

El peso molecular puede llegar a ser una desventaja, ya que un alginato formado por un polímero de alto peso molecular vuelve a la solución más viscosa, lo cual para las células y proteínas no es deseable ya que durante su procesamiento pueden sufrir daños. Sin embargo, si el peso molecular se sabe manipular, es decir, hay una combinación entre polímeros de alginato de alto y bajo peso molecular, el aumento de dicha viscosidad será muy mínimo.¹⁹

Un alginato de baja viscosidad se utiliza para fabricar microperlas, microcápsulas, microfibras.

Un alginato de viscosidad media se utiliza para fabricar andamios de nanofibras electrohiladas o hidrogeles en combinación con diferentes polímeros.¹⁶

Bajo solubilidad. El ácido algínico es insoluble en agua, pero si puede disolverse en una solución de cloruro de sodio (NaCl). Esta propiedad se ve influenciada por la estructura del polímero, la viscosidad, la temperatura, el pH, y la fuerza iónica del solvente.^{16,18}

Un pH muy bajo induce la precipitación de cadenas de alginato, sin embargo, la dispersión y solubilidad variaran según la fuerza iónica presente, es decir, el alginato se convertirá en gel ante un pH neutro, se hinchará ante un pH 3 y se volverá viscoso a un pH 8. Por ejemplo, un alginato de bajo peso molecular, baja viscosidad y pH neutro será más fácil de disolver ante una solución de NaCl al 0.9%.^{16,21}

Resistencia mecánica débil. El rendimiento mecánico del alginato es pobre y más en su estado hidratado. Los bloques G son los encargados de controlar las propiedades mecánicas del polímero, estos varían dependiendo las algas de donde provengan, es decir, mientras más bloques G en comparación con bloques M tenga la estructura, mayor será su rigidez. Esta desventaja es mejorada cuando se aumenta la cantidad del bloque G y el peso molecular. Por ejemplo, el alginato extraído de la bacteria *Azotobacter* contiene

una concentración alta de bloques G haciendo que sus geles tengan rigidez alta.

Otra manera de reforzar las propiedades mecánicas, es combinando el alginato con otros polímeros a través de nanorelleno con nanofibras, ya que la unión a estas puede mejorar la resistencia a la tracción, el alargamiento y la resistencia a la compresión.^{18,19,21,22}

Bajo costo.¹⁹

3.1.4 Propiedades médicas

El alginato es un polímero aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU (FDA), lo cual lo convierte en un biomaterial de demasiada importancia para la aplicación en medicina regenerativa e ingeniería de tejidos.¹⁵

Curación de heridas. Los hidrogeles y las esponjas son los apósitos a base de alginato más utilizados para la cicatrización de las heridas. El alginato tiene propiedades hemostáticas, fisiológicamente mantiene un microambiente húmedo (buena capacidad de adsorción de agua), promueve la formación de tejido de granulación, la epitelización rápida, disminuye la infección bacteriana en la lesión (propiedad antiséptica) e induce la cicatrización de la herida mediante la estimulación de monocitos para la producción elevada de citoquinas (interleucina-6 IL-6) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Esta producción elevada de citoquinas en el lugar de la herida conlleva a factores proinflamatorios que ayudan a la cicatrización.^{15,19,20}

- **Neovascularización.** La formación de nuevos vasos sanguíneos es muy importante en la ingeniería de tejidos, los geles a base de alginato son un vehículo eficaz para administrar moléculas angiogénicas, además, proporciona la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) después de 14 días en el tejido isquémico para la formación de nuevos capilares y aliviar la isquemia tisular.¹⁹

Regeneración ósea. El alginato es un material que puede aplicarse para regenerar tejido óseo debido a sus propiedades osteogénicas y angiogénicas. Se pueden usar hidrogeles o microesferas a base de alginato mezcladas con MSC indiferenciadas ayudadas de proteína morfogenética ósea (BMP) y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) para inducir la

diferenciación osteogénica de MSC en osteocitos maduros. La administración de BMP-2 y BMP-7 en geles de alginato ayuda a la diferenciación osteogénica de MSC derivadas de la medula ósea.^{15,19}

Aplicaciones farmacéuticas. Los hidrogeles a base de alginato han servido como transportadores/vehículos de fármacos, moléculas bioactivas, proteínas, genes, y células gracias a su biocompatibilidad y biodegradabilidad.^{15,19}

Transporta una gran variedad de fármacos de bajo peso molecular debido a que los hidrogeles suelen ser porosos (tamaño de poro – 5 nm) lo que conlleva a una rápida difusión de estas moléculas.¹⁹

3.1.5 Fabricación de andamios a base de alginato

Los métodos más comunes para la fabricación de estructuras de alginato en ingeniería de tejidos son el electrohilado, liofilización y lixiviación.^{15,21}

Otros métodos son la gelificación ionotrópica, gelificación controlada, separación de fases y bioimpresión 3D.^{18,21}

3.1.6 Aplicación de biomateriales a base de alginato

El uso de este biopolímero natural es gracias a que tiene una buena penetración celular en la matriz extracelular, a su propiedad de encapsular células para los andamios y a su bajo costo y disponibilidad.¹⁷

Existe diferentes formas de biomateriales a base de alginato, aunque las más estudiadas son los hidrogeles.¹⁵

HIDROGELES/GELES

Son redes reticuladas tridimensionales formadas por polímeros hidrófilos y solubles en agua, en condiciones neutras tiene buena viscosidad lo que es de gran importancia para la formación del hidrogel.¹⁵

La preparación más común para fabricar hidrogeles es la reticulación iónica, la cual se basa en combinar el alginato con cationes divalentes como Ca^{+2} , Zn^{+2} , Mg^{+2} , etc (se seleccionan iones positivos con doble valencia para el número de iones en el hidrogel de biomaterial natural). Esta reticulación es un

entrecruzamiento intermolecular de únicamente 2 bloques G que son responsables del enlace aniónico, con el catión divalente.^{15,18,19,21}

Su parecido con la matriz extracelular de los tejidos del ser vivo lo vuelven un buen material para aplicarse en la curación de heridas, en la administración controlada de fármacos y proteínas (vía oral o inyectarse) y en la ingeniería de tejidos (trasplante de células al sitio deseado, dar espacio para la formación del tejido nuevo y a su vez controlar la estructura y función de este). Para aplicarse en la ingeniería de tejidos, según su método de gelificación se dividen en 2, geles físicos y geles covalentes.^{15,19}

Los hidrogeles son los andamios más estudiados y tienen excelentes propiedades como biocompatibilidad (su estructura es similar a los componentes de base macromolecular del cuerpo y su administración a este es mínimamente invasiva), biodegradabilidad, no toxicidad, flexibilidad, capacidad quelante y gran capacidad de migración celular (el estado altamente hinchado del hidrogel ayuda al transporte de nutrientes hacia el interior y el desecho celular hacia el exterior). Así mismo tienen buenas propiedades mecánicas y son capaces de modificarse para poder controlar su tasa de degradación (ajustable).^{15,17,18}

MICROESFERAS COMBINADAS CON ALGINATO

Se preparan en condiciones acuosas mediante la reticulación iónica de cloruro de calcio (CaCl₂) en combinación con alginato, es un método relativamente sencillo y económico. Las microesferas ayudan a la encapsulación celular, incorporan factores de crecimiento, proteínas, péptidos y moléculas orgánicas, pero sobretodo actúan como una matriz extracelular lo cual es esencial en la ingeniería de tejidos.^{15,22}

Tienen buenas propiedades ya que son biocompatibles, biodegradables, no tóxicas, y pueden uniformemente formar gel en agua. Esta formación de gel las convierte en buenos sistemas de transporte ya que ayudan a los biomateriales y fármacos a encapsularse y liberarse en un sitio específico.²²

Los tamaños de las microesferas varían de 10 µm a 4 mm y pueden combinarse con otros polímeros para mejorar sus propiedades.²²

Por mencionar otras formas de biomateriales están las esponjas que tienen alta porosidad y área superficial, las gasas que son de naturaleza económica y de fácil fabricación, así como fibras y películas.¹⁸

3.1.7 Andamios a base de alginato

En la TE la aplicación de andamios de alginato se basa en la regeneración de tejidos duros y blandos (piel, huesos, cartílagos, tejidos vasculares, etc).¹⁸

Tejido óseo

El uso de andamios a base de alginato en la regeneración del tejido óseo se ve comprometido por las deficientes propiedades mecánicas y rápida degradación, por lo tanto, la alternativa a estas desventajas es combinarlo con otros materiales o polímeros.¹⁸

- Hidrogeles de alginato-gelatina-fosfato cálcico bifásico oxidado para la regeneración del tejido óseo por su buena resistencia mecánica, buena porosidad y alta biocompatibilidad. Aparte de tener un tiempo de gelificación y biodegradación controlable.¹⁸
- Andamios 3D de alginato y gelatina (tamaño del poro menor a 500 micras y 60-70% de porosidad).²¹
- Andamios de alginato con vidrio bioactivo y alcohol polivinílico con tamaño de poro de 200-500 micras y resistencia a la compresión de 1,64 MPa.²³
- Estructuras de alginato con quitosano con tamaño de poro de 100-300 micras y resistencia a la compresión de $0,46 \pm 0,022$ MPa, tienen una mejor resistencia mecánica y estabilidad estructural que ayuda a la formación de tejido óseo nuevo con vascularización más rápida. Además, que se puede adicionar hidroxiapatita, biomoléculas como BMP-2 y células como MSC.^{17,18, 23}
- Andamios de alginato/hidroxiapatita (tamaño del poro de 15 micras y 82% de porosidad) que permiten el crecimiento de células osteoblásticas.²¹
- Tubo de malla de nanofibras electrohiladas con hidrogel de alginato modificado con péptidos que es apto para transferir la proteína

morfogenética ósea 2 recombinante curando defectos óseos (estudio *in vivo* en rata).¹⁸

- Hidrogeles de alginato/paligorskita que son degradables, tienen buena biocompatibilidad y resistencia mecánica aplicados para reparar defectos óseos. Este compuesto mostro citocompatibilidad después de 1,3 y 7 días.¹⁸

Cicatrización de heridas

Se han ocupado hidrogeles/geles, películas, fibras y gasas a base que alginato para la curación de las heridas.¹⁸

- Kaltostat® es un apósito comercial a base de alginato de calcio o de sodio que se utiliza en las heridas ayudando a controlar hemorragias menores debido a sus efectos hemostáticos.¹⁸
- Películas de ácido hialurónico y alginato, son apósitos bioactivos para la cicatrización de las heridas, tienen altas propiedades antibacterianas y son eficaces para reparar la hemostasia del tejido.¹⁸
- Películas de alginato y quitosano, tiene propiedades mecánicas mejoradas, no es hemolítico y es estable ante los fluidos fisiológicos.¹⁸
- Geles de alginato liofilizado con extractos de plantas (Aloe vera, drosera, CiMoringa oleífera) pueden proporcionar buenos efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antimicrobianos, al igual que proveen una mejor proliferación celular (después de los 10 días).^{18,20}
- Gel de alginato con liberación de monofosfato de adenosina cíclico de dibutirilo (un regulador de la proliferación de queratinocitos) que acelera la cicatrización de la herida. Este gel se probó *in vivo* en rata y logro una reepitelización completa de la herida en 10 días.¹⁹
- Gel de alginato con liberación de factor 1 proveniente de células troncales acelero las tasas de cierre de las heridas y minimizo la formación de cicatriz. Fue un gel probado *in vivo* en cerdos.¹⁹
- Apósitos de alginato con plata que incrementaron la actividad antimicrobiana y mejoraron la afinidad para la unión con la elastasa, metaloproteasas de matriz-2 y citocinas proinflamatorias.¹⁹
- Apósitos de alginato comerciales incluidos Algicell™ (Derma Sciences), AlgiSite M™ (Smith & Nephew), Comfeel Plus™ (Coloplast), Kaltostat™

(ConvaTec), Sorbsan™ (UDL Laboratories) y Tegagen™ (3M Healthcare).¹⁹

Dental

La aplicación de hidrogeles a base de alginato en el ámbito dental se han utilizado para encaminar la diferenciación de células troncales derivadas de los dientes. Por otro lado, estos hidrogeles pueden ocuparse como vehículo de células o factores de crecimiento para inducir la regeneración del tejido dental.¹⁸

- Hidrogeles de alginato oxidado y carboximetilquitosano que portan células para la regeneración del esmalte (*in vitro*), arrojando buenas propiedades de autocuración.¹⁸
- Hidrogeles a base de alginato para inducir la diferenciación de MSC gingivales a tejidos osteogénicos y adipogénicos (son osteodiferenciadas y adipodiferenciadas después de 4 semanas de cultivo).¹⁸
- Hidrogeles autoadhesivos de alginato con otros materiales para la regeneración de la pulpa dental.¹⁸
- Andamio de nanocompuesto a base de alginato e hidroxiapatita para el tejido óseo. Este andamio con el objetivo de mejorar la biomineralización y diferenciación de la pulpa dental.¹⁸

Regeneración periodontal

- Emdogain® es un hidrogel inyectable para la regeneración del tejido periodontal (matriz de esmalte porcino en gel de alginato propilenglicol).¹⁸
- Estructuras de alginato con microesferas de poli (ácido láctico-co-glicólico) que controlan la liberación de factores angiogénicos como el factor de crecimiento de fibroblastos.²¹

3.2 Colágeno

3.2.1 ¿Qué es?

El colágeno es la proteína fibrosa más abundante en la naturaleza y es la principal proteína estructural de los tejidos duros y blandos de los animales y del cuerpo humano. El colágeno abarca de un 20-30% de las proteínas totales

del ser humano, constituye tres cuartas partes del peso de la piel y es la proteína más frecuente de la matriz extracelular (MEC). En un aproximado, la mitad del colágeno corporal se encuentra en la piel, sus primeras apariciones fueron en animales primitivos como medusas, corales y anémonas de mar.^{24,25,26,27}

El colágeno natural se obtiene de huesos, cartílagos, tendones, ligamentos, vasos sanguíneos, nervios, piel. La dermis, el tendón y el hueso suelen ser las fuentes más comúnmente seleccionadas para la extracción del colágeno, y hablando de extracción en tejidos animales destacan la rata, bovino, porcino y ovino, sin embargo, el colágeno extraído a partir de estas especies puede resultar riesgoso por que puede haber contaminantes que causen enfermedades o reacciones alérgicas, lo que hace limitante su aplicación biomédica.^{24,28}

El colágeno se sintetiza por los fibroblastos y es producido a través de recursos tanto naturales como sintéticos. La preparación del colágeno entonces es a partir de distintas fuentes y distintas técnicas (físicas y químicas).^{27,28}

Químicas

- Desmineralización del hueso con extracción de lípidos, en donde el colágeno se solubiliza (por degradación a través de hidrolisis a temperaturas elevadas), luego se purifica y por último se reconstituye.²⁹
- Reconstitución, que proviene de colágeno en la dermis o tendones, en este proceso el colágeno se aísla, se purifica, se precipita en forma fibrilar (modificando la fuerza iónica, el pH o elevando la temperatura a 37°C) y por último evaporación del aire y liofilización.²⁹
- Reticulación. Este proceso esta mediado por el tipo y concentración del agente de procesamiento (acetaldehído, formaldehído, glutaraldehído), del pH y de la temperatura de incubación. Esta técnica ayuda a extender el tiempo de absorción y a reducir la antigenicidad. La técnica de reticulación más utilizada es con glutaraldehído (GA), este bloquea los grupos amino laterales de colágeno y consigue enlaces cruzados con las cadenas peptídicas.²⁹

Físicas

- Irradiación ultravioleta o gamma. Esta técnica tiene 2 efectos sobre el colágeno, la primera, desatar enlaces cruzados aleatorios y la segunda, destruir la molécula de tropocolágeno.²⁹

El colágeno desempeña un papel importante en el mantenimiento de la integridad biológica y estructural de la matriz extracelular (MEC) y brinda soporte físico a los tejidos.²⁴

Hasta el día de hoy se ha identificado una superfamilia del colágeno que tiene alrededor de 28 tipos diferentes, que según sus características estructurales y de composición se podrían definir en 4 clases principales:^{24,28}

1. Colágeno con estructuras de película en bandas compactas (colágeno tipo I, II y III), que son los tipos más comunes y representan entre el 80% y 90% del colágeno corporal total.^{24,25}
2. Colágeno con estructuras de fibras abiertas (colágeno tipo IV y de membrana basal).²⁴
3. Colágeno tipo V y moléculas que contienen las cadenas E y F.²⁴
4. Colágeno con triple hélice discontinua.²⁴

Los colágenos tipo I, II, III, V y XI, son colágenos formadores de fibrillas que se caracterizan por su capacidad de unirse en agregados supramoleculares. Los colágenos tipo IX, XII, XIV, XVI, XIX y XX son colágenos FACIT, es decir, asociados a fibrillas con triples hélices discontinuas. El colágeno tipo VI es el único colágeno microfibrilar mientras que el tipo X y VIII son colágenos de cadena corta. Y por último el tipo IV pertenece al colágeno de las membranas basales.³⁰

Son pocos los tipos de colágeno que se pueden utilizar en la producción de biomateriales a base de este, como por ejemplo los formadores de fibrillas que son los más comúnmente utilizados para la curación de heridas, siendo el tipo I el más abundante y utilizado en la medicina.³¹

Sus propiedades logran que esta proteína sea un biomaterial prometedor para la fabricación de andamios en la ingeniería de tejidos y aunque los andamios carecen de resistencia mecánica y estabilidad estructural debido a la hidratación, se pueden combinar con otros polímeros naturales o sintéticos para mejorar ambas propiedades.²⁴

3.2.2 Estructura

La estructura, tamaño y secuencia del colágeno está dada por aminoácidos únicos (aproximadamente 1000 aminoácidos), es una molécula trimérica que tiene tres cadenas polipeptídicas α numeradas con números arábigos. Estas cadenas α se entrelazan formando una triple hélice que es la característica estructural única de la familia del colágeno. Cada una de estas cadenas tienen un giro individual en direcciones opuestas unidas por enlaces de hidrógeno entre los grupos CO y NH.^{24,27,29} (Figura 2)

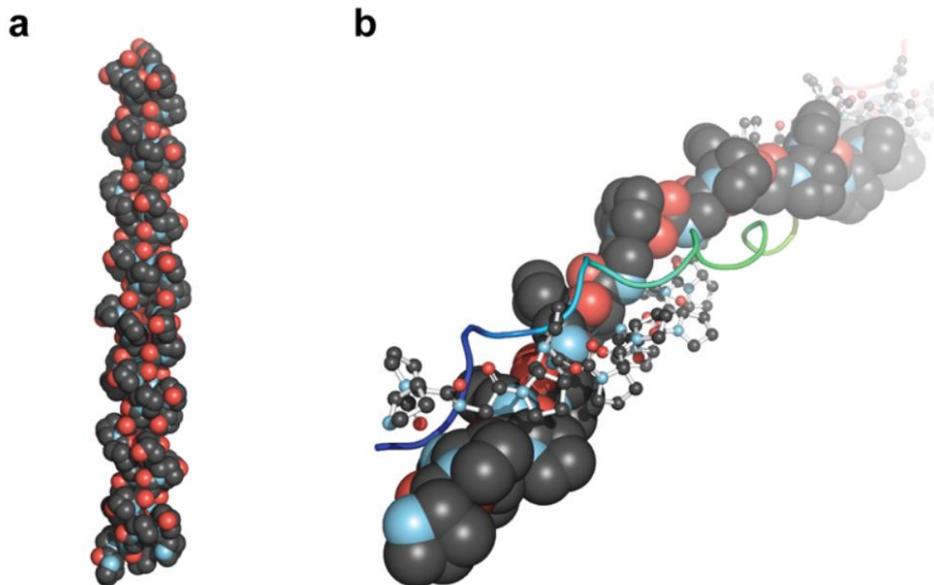


Figura 2. (a) Triple hélice del colágeno. (b) Alta resolución de una triple hélice de colágeno.²⁶

Estas secuencias de triple hélice están compuestas de repeticiones Gly-XY (Y siendo 4-hidroxiprolina y X siendo prolina). Cada colágeno tiene al menos un dominio de triple hélice (COL) ubicado en la matriz extracelular, así como regiones no colágenas (no Gly-XY) (dominios NC). Los dominios NC ayudan al ensamblaje estructural y nutren al colágeno de actividades biológicas.²⁴ (Figura 3)

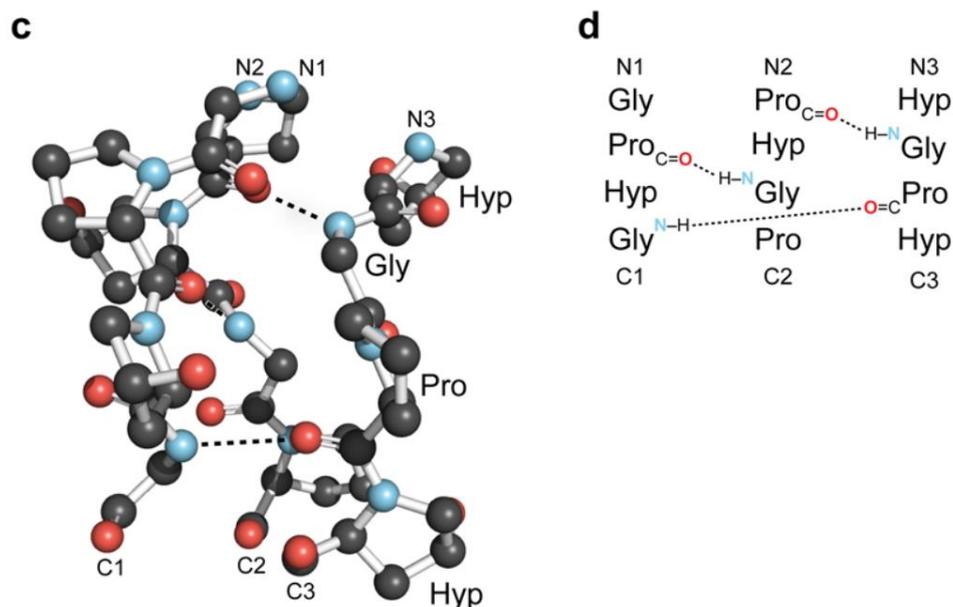


Figura 3. (c) Triple hélice del colágeno con sus dominios (d) Enlaces hidrogeno entre las hebras del colágeno.²⁶

El colágeno tiene un peso molecular de 300 kDa y cada molécula asimila la forma de una varilla, teniendo una longitud y anchura aproximada de 3000 y 15 Å.²⁷

El colágeno tipo I, es un heterotrímero (cadenas diferentes) que consta de dos cadenas $\alpha 1$ y una cadena $\alpha 2$ que representa una estructura de triple hélice, tiene un diámetro de 50 nm en los tejidos nativos. Este colágeno es común en tendones, piel, ligamentos y cornea. Representa el 25% de la masa proteica seca y más del 90% de la matriz orgánica del hueso.^{24,25,30}

El colágeno tipo II, es un homotrímero (cadenas iguales) que consta de tres cadenas $\alpha 1$ idénticas y forma fibrillas con un diámetro de menos de 80 nm (casi exclusivo del cartílago).^{24,25,30}

El colágeno tipo III, es un homotrímero que consta de tres cadenas $\alpha 1$ y forma fibrillas de tamaño variable que oscila entre 30 y 130 nm de diámetro. A menudo este se encuentra en tejidos extensibles como la piel, paredes de los vasos y fibras reticulares de los pulmones, hígado y bazo.^{24,25}

El colágeno tiene una subdivisión estructural jerárquica cuádruple que lo hacen denominarse moléculas, fibrillas y haces de fibrillas con diferentes propiedades y niveles de organización.²⁸

- Estructura primaria: triple hélice de aminoácidos
- Estructura secundaria: hélice α
- Estructura terciaria: triple hélice
- Estructura cuaternaria: fibrillas.²⁸

3.2.3 Propiedades naturales

El colágeno ofrece baja inmunogenicidad, estructura porosa, permeabilidad, biocompatibilidad, biodegradabilidad, puede regular la morfología, adhesión, migración y diferenciación celular, no es tóxico, es maleable, pero a su vez, tiene malas propiedades mecánicas.^{7,24}

Biodegradable y bioreabsorbible. La naturaleza proteica del colágeno determina la biodegradabilidad. Para entender esta propiedad, hay que saber que el colágeno se descompone a través de procesos catabólicos en los tejidos (enzimólisis de la colagenasa). La colagenasa se une a las triples hélices del colágeno en la superficie y empieza a degradar las fibrillas de este desde el exterior. Posteriormente, las moléculas del interior se vuelven accesibles a las enzimas junto con el proceso de degradación lo que da como resultado la degradación de fibrillas de colágeno desde el exterior hacia el interior. Una vez que se rompen estas triples hélices, las enzimas como proteinasas y gelatinasas, facilitan aún más la degradación de las moléculas de colágeno. Por otra parte, la pesina, la catepsina y la tripsina pueden acelerar la degradación del colágeno *in vitro*. Y, por el contrario, para reducir la tasa de degradación del colágeno se puede obtener introduciendo la reticulación entre fibrillas de acuerdo con la demanda de los materiales de colágeno.^{24,27}

No tóxico. Dado que es una proteína que ya se encuentra en el cuerpo, no induce respuestas inflamatorias o inmunológicas cuando se inserta.^{7,27}

Porosidad. El colágeno tiene la capacidad de manipularse fácilmente para la formación de andamios 3D con porosidad controlada (el aumento de esta porosidad disminuye las propiedades mecánicas).⁷

Hemostático. Induce la coagulación de la sangre.²⁷

Malas propiedades mecánicas. Las malas propiedades mecánicas se obtienen durante la extracción del colágeno debido a la destrucción de la estructura del ensamblaje y la reticulación natural. De igual manera, es un

material hidrófilo donde la permeabilidad es fundamental para la migración celular, por tanto, mientras mayor sea la compresión del andamio la permeabilidad se va a reducir, por consecuencia el colágeno no es adecuado para soportar cargas excesivas ya que a medida que se comprime, la calidad de soporte reduce.^{7,32}

Pero a menudo el colágeno se combina con otros materiales (PLA, PGA, y HA) para mejorar sus características mecánicas.⁷

Biocompatibilidad. La citocompatibilidad e hidrofiliidad lo hacen un material perfecto para la adhesión celular en periodos de tiempo cortos, y como matriz orgánica, puede promover la viabilidad, proliferación celular.⁷

Para inhibir el efecto inflamatorio, el colágeno puede tratarse con pepsina para poder eliminar los telopéptidos terminales de la molécula (principal componente inflamatorio).²⁹

Baja inmunogenocidad-antigenicidad. Ineficacia durante el manejo en los sitios infectados.^{7,27}

Costo elevado. Colágeno puro tipo I.²⁷

3.2.4 Propiedades médicas

La capacidad del colágeno de formar fibras resistentes y estables lo hace ser un material principal en aplicaciones biomédicas.²⁷

El colágeno se puede extraer en una solución acuosa y así, permite que este sea moldeable para obtener diversas formas de sistemas para la administración de fármacos. Estos sistemas pueden ser:

Esponjas para cicatrización de heridas. Son capaces de absorber exudado tisular, van adherirse con cuidado al lugar de la herida para mantener un ambiente húmedo y proteger de infecciones bacterianas y daños mecánicos. Van a promover la cicatrización. Las esponjas de colágeno tipo I pueden acelerar la cicatrización de las heridas por la deposición de fibras de colágeno aumentando la resistencia a la tracción en la herida. También se pueden sembrar con fibroblastos y factores de crecimiento para mejorar la cicatrización. También ayudan en la administración de antibióticos a corto plazo (3 a 7 días) para controlar infecciones locales. Y, por último, pueden administrar otros genes para inducir la formación ósea.^{27,31}

Película. Se ocupan principalmente como membrana de barrera, tienen un grosor que oscila entre 0.01 a 0.5 mm y están constituidas por materiales biodegradables. Su función principal es la liberación de fármacos incorporados en estas (liberación lenta).²⁷

Pellet/Tabletas para administración de proteínas. Son varillas de un diámetro y longitud de 1mm y 1cm, ideales para la administración de fármacos.²⁷

Gel con liposomas para la administración de fármacos. Los liposomas proveen estabilidad al sistema y son portadores de fármacos gracias a su biodegradabilidad.²⁷

- Nanopartículas para administrar genes.²⁷
- Suturas quirúrgicas.²⁷
- Agentes hemostáticos.²⁷
- Ingeniería de tejidos (matrices para cultivo celular y reemplazo de vasos sanguíneos).²⁷

Una desventaja en estos sistemas es la baja resistencia mecánica y antigenicidad que el colágeno naturalmente proporciona, por lo que para que estos mejoren su administración se puede ajustar la estructura de la matriz del colágeno, se pueden agregar otras proteínas (elastina, fibronectina o glucosaminoglucanos) o se puede combinar con otros polímeros (liposoma y silicona) para proporcionar una mejor estabilidad.²⁷

3.2.5 Fabricación de andamios a base de colágeno

Andamio de colágeno puro

Colágeno electrohilado: Esta técnica es adecuada para apoyar y madurar el crecimiento celular. El colágeno tipo I, II y III mediante electrohilado, forman fibras de colágeno muy similares que incluso reproducen en su totalidad las propiedades estructurales y biológicas del colágeno natural. Además, el colágeno electrohilado también promueve el crecimiento celular y la capacidad de penetración.²⁴

Liofilización: La concentración de colágeno en el andamio después de la liofilización determina sus propiedades mecánicas, propiedades que son deficientes y que se pueden mejorar utilizando tratamientos físicos y agentes

químicos, esto para lograr la reticulación intermolecular del colágeno modificando así, las propiedades de su estructura.²⁴

Los tratamientos físicos más utilizados que podrían aumentar las propiedades mecánicas del andamio de colágeno a la par que reducen la solubilidad y absorción sin ninguna toxicidad.²⁴

- Irradiación ultravioleta (UV)
- Radiación gamma
- Tratamiento deshidrotérmico (DHT)

Andamio de mezcla de colágeno/polímero natural

Los tratamientos para mejorar las propiedades mecánicas y estructurales del colágeno pueden provocar efectos negativos en la respuesta celular *in vivo*. Por lo tanto, se pueden utilizar polímeros naturales y sintéticos para mejorar esa parte.²⁴

Por ejemplo, con el quitosano, el armazón colágeno – quitosano tiene una estructura homogénea mediante la mezcla de colágeno aniónico y quitosano catiónico. Las MSC crecen bien en este andamio poroso, lo que indica una buena citocompatibilidad de estas.²⁴

Otro ejemplo es con la fibroína, que se utiliza para aumentar la afinidad y adhesión celular, así como para mejorar las propiedades mecánicas de los materiales a base de colágeno.²⁴

Otros polímeros naturales como el alginato y el ácido hialurónico son comúnmente utilizados para modificar las estructuras del alginato y son prometedores en aplicaciones de ingeniería de tejidos.²⁴

Andamio de mezcla de colágeno/polímero sintético

La combinación del colágeno con polímeros sintéticos hace que los andamios tengan tanto propiedades mecánicas como biológicas aptas para una buena aplicación. El polímero sintético aporta las propiedades mecánicas y el colágeno aporta las señales de reconocimiento celular.²⁴

Los andamios más utilizados de este tipo son con ácido poliláctico (PLA), poli (etilenglicol) (PEG), poliglicolida (PGA), poli (lactida-co-glicolida) (PLGA) y alcohol polivinílico (PVA).²⁴

Andamio híbrido de colágeno/inorgánico

Por híbridos, se dice que son materiales orgánicos-inorgánicos que pueden combinar propiedades individuales de cada material (morfología, rigidez, degradación) para lograr una personalización del andamio.²⁴

Un ejemplo de estos sería la hibridación de colágeno con ácido hialurónico (HA), fosfato tricálcico beta (β -TCP) o sílice, los tres utilizados para la reparación y reconstrucción ósea por su inspiración en la microestructura ósea natural.²⁴

Andamio de colágeno modificado con factores de crecimiento

El uso de factores de crecimiento en un andamio va ayudar guiando y promoviendo la regeneración celular y titular.²⁴

Los más utilizados son: Proteína morfogenética ósea (BMP), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).²⁴

3.2.6 Aplicación de biomateriales de colágeno en odontología

Hemostasia y cicatrización de heridas

Particularmente el colágeno tipo I se utiliza para la protección de heridas orales, evitando el sangrado de la herida y acelerando el proceso de curación endógena de la herida.³³

Para esta aplicación se encuentran disponibles diferentes tipos y formas de producto como, esponjas (tapones), formas microfibrilares, matrices, andamios y transportadores de administración de medicamentos.³³

El colágeno después de ser colocado absorbe rápidamente la sangre generando una estructura artificial que es similar a un coágulo para poder detener el sangrado y a su vez reducir la hinchazón y dolor postoperatorio.³³

Entonces, una vez que el colágeno entra en contacto con la sangre uniéndose a una gran cantidad de plaquetas provocando agregación plaquetaria proporciona una matriz 3D. Todas las plaquetas agregadas se granulan para secretar troboxano A2 que ayuda directamente a fortalecer la formación de coágulos sanguíneos. Posteriormente a esto, el colágeno se degrada y se liberan fragmentos de este para poder actuar como mediadores

de la inflamación reclutando neutrófilos y macrófagos, mejorando las respuestas inmunes.³³

El proceso inflamatorio inducido por el colágeno es de respuesta fuerte, aguda y transitoria, por lo que resuelve rápidamente la curación de heridas.³³

El colágeno también actúa promoviendo la angiogénesis, estos nuevos vasos facilitan la secreción de varias citoquinas lo que promueve a la diferenciación de MSC en fibroblastos.³³

Regeneración ósea guiada (GBR)

Aparte de que el colágeno es biodegradable, puede facilitar la proliferación y diferenciación de osteoblastos para la regeneración ósea guiada, actuando como una barrera inhibidora del crecimiento interno de fibroblastos o tejido blando permitiendo un nicho adecuado para la regeneración ósea.³³

GBR aparte de necesitar sustitutos óseos o implantes para poder llenar el defecto, necesita una membrana de barrera para poder mantener el espacio en el defecto óseo, creando así un microambiente favorable para la repoblación de células óseas. Estas membranas deben ser capaces de prevenir el crecimiento de células no óseas y facilitar el crecimiento de células óseas, la vascularización del tejido en reparación, y, por ende, la regeneración ósea.³³

Injerto óseo

El colágeno se puede utilizar como vehículo de transporte de injertos óseos y en la regeneración del tejido periodontal con el propósito de reconstruir defectos óseos periodontales y alveolares. Sin embargo, las malas propiedades mecánicas que presenta el colágeno limitan su aplicación en algunos casos, por lo que para superar esta desventaja se puede modificar mediante métodos físicos o se retícula mediante productos químicos o polímeros naturales y sintéticos como por ejemplo quitosano y fibroína.³³

Terapias regenerativas genéticas y celulares

La terapia celular es un tratamiento que introduce células nuevas a un tejido y la terapia génica usa las células modificadas genéticamente para administrar un gen específico de proteínas bioactivas. Ambas terapias utilizan productos de colágeno y andamios/matriz de colágeno para proporcionar estabilidad estructural y bioquímica para la adecuada formación del tejido.³³

3.2.7 Andamios a base de colágeno en odontología

Terapias regenerativas genéticas y celulares

- Almacén de hidrogel de colágeno como almacén/matriz para BMP2 humana recombinante: Para la reconstrucción de un tejido similar al cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar. Por otro lado, también para la prevención de anquilosis en un defecto interóseo de una pared.³³
- Gingostat ® (Andamio de esponja de colágeno con células troncales de pulpa dental): Usado para la reparación vertical óptima del hueso alveolar y restauración completa del tejido periodontal hasta el segundo molar en el modelo del sitio de la lesión por extracción de tercer molar inferior.³³
- 2.6% de colágeno como matriz para la administración del gen Ad-BMP7: Mejora el llenado de defectos óseos alveolares, la formación de hueso nuevo y el contacto entre el hueso e implante.³³
- Matriz de colágeno al 2.6% con administración del gen Ad-PDGF-B: Ayuda en el aumento de la regeneración del hueso puente y cemento del revestimiento del diente en defectos periodontales (defecto óseo alveolar asociado a dientes grandes).³³

Regeneración ósea guiada (GBR)

- CelGro™ y Bio-Gide® (membrana de barrera de colágeno de origen porcino): Para la reparación del defecto óseo tanto vertical como horizontalmente, brinda soporte suficiente a implantes dentales y proporciona un microambiente adecuado para activar la matriz extracelular del hueso y la formación de hueso nuevo.³³
- AlloDerm® Membrana de barrera con materiales de injerto óseo (BioOss): Para defectos de cresta clase I. Ayuda con la inducción significativa de esta tanto en dimensión vertical como en horizontal en tejidos blandos y duros.³³
- Membrana de barrera reabsorbible Colla-Guide en combinación con Osteon: Ayuda en la fractura de apófisis alveolar maxilar, preservando la

forma y altura de la cresta alveolar a través de la restauración del tejido óseo mediante la formación de tejido óseo secundario.³³

- Creos TM Xenoprotect en combinación con materiales de injerto óseo (BioOss): En defectos de la cresta alveolar horizontal, mejorando el aumento óseo de esta con tiempo de curación acelerado.³³

Injerto óseo y sustitución

- BioMend® (colágeno bovino tipo I): Ayuda como barrera en la prevención de la migración de células epiteliales.³³
- SmartBone TM (hueso desmineralizado combinado con matriz de colágeno): Presenta una buena osteointegración y formación de hueso nuevo con tejido conectivo vascular (después de 4 meses posteriores a la colocación) que va ayudar al defecto óseo periodontal y al reborde alveolar.³³
- Material de injerto óseo de colágeno mineralizado: Ayuda a la estimulación para la formación de nuevo tejido óseo y reconstruir la cresta alveolar deficiente alrededor del implante dental.³³

Hemostasia y cicatrización de heridas

- CollaPlug® (colágeno de origen bovino): Son tapones que se utilizan para rellenar heridas de extracción, proporciona una hemostasia local eficaz mejorando la formación de coágulos, acelera la formación de tejido de granulación para la curación de los tejidos blandos y reduce la hinchazón y dolor posoperatorio.³³
- Apósitos de productos farmacéuticos EUCARE (membrana de colágeno de origen bovino): Ayuda en el aumento de la hemostasia, en la formación de tejido de granulación y reducción de dolor en diversas lesiones intraorales.³³
- Ateoplug (esponja de colágeno 100% absorbible tipo I): Induce la regeneración tisular a través de la promoción de proliferación y diferenciación de MSC en el tejido periodontal.³³
Mejora la curación de la herida y previene de complicaciones postoperatorias en el alveolo después de la extracción del tercer molar.³³

- Healiguide TM (colágeno bovino biorreabsorbible tipo I): Reducción significativa de los defectos de recesión gingival (profundidad de recesión, porcentaje de cobertura radicular, profundidad de sondaje, nivel de inserción clínica, espesor del tejido gingival, etc.)³³

3.3 Quitosano

3.3.1 ¿Qué es?

En 1859, Rouget descubrió el quitosano, tratando la quitina con una solución caliente de hidróxido de potasio.³⁴

El quitosano (CS) es entonces, un polisacárido catiónico de cadena lineal derivado de la desacetilación alcalina de la quitina (polisacárido desacetilado) formado por 2-amino-2-desoxiglucosa (60-100%) y 2-acetilamino-2-desoxiglucosa-D-glucósido (0-50%) en los que la glucosamina es la unidad repetitiva predominante de su estructura.^{34,35,36}

La desacetilación (DD) consiste en transformar el grupo acetilo en un grupo amino primario, el cual será más hidrófilo que la molécula de quitina, entonces la DD lo que hace es aumentar el contenido de agua en el quitosano.¹²

El grado de desacetilación (DD) se refiere a la tasa de unidades de D-glucosamina con relación a la cantidad total de N-acetil-D-glucosamina que componen a la molécula, a partir de una desacetilación de la quitina del 60 o 70% ya se considera quitosano. Los quitosanos con niveles bajos de desacetilación perduran varios meses *in vivo*.^{12,37}

La DD va a determinar propiedades físicas y químicas como la tasa de solubilidad, el peso molecular y las propiedades mecánicas del quitosano.¹²

Este biopolímero natural se encuentra en los caparazones de los crustáceos (cangrejos, langostas, langostinos, camarones) y en las paredes de los hongos y es el segundo polímero natural más abundante.^{36,38}

Hablando de la quitina, es un polisacárido nitrogenado, duro, inelástico y blanco. Es hidrofóbico por lo que no es soluble en agua ni en la mayoría de disolventes orgánicos a excepción de ácidos orgánicos e inorgánicos (ácido acético, láctico, málico, fórmico y succínico) y soluciones acuosas de pH <7.^{38,39}

La solubilidad del quitosano está dada por la distribución de sus grupos amino y N-acetilo libres, por ejemplo, en soluciones acidas diluidas con $\text{pH} \leq 6$ los grupos amino se protonan y se vuelven policationes, haciendo así soluble a la molécula. Hablando de pKa, es similar, los grupos amino (pka 6.2-7.0) se protonan en ácidos con pKa menor a 6.2, volviendo soluble al quitosano, en cambio en un pH más alto a 6.5 el grupo amino se desprotona y se vuelve insoluble.¹²

Y aunque la aplicación del quitosano se ve limitada por la escasa solubilidad en agua se descubrió que modificándolo con sales de amonio cuaternario puede mejorar su solubilidad y al mismo tiempo aumentar y mejorar sus propiedades antimicrobianas.⁴⁰

Es el único polisacárido alcalino de origen natural con carga positiva, su peso molecular oscila entre 200 y 1000 kDa, esto dependiendo su fuente y método de extracción. La viscosidad y el peso molecular son inversamente proporcionales al grado de DD, es decir, mientras mayor sea el peso molecular, tiende a aumentar la viscosidad y la fluidez se puede controlar. Por otro lado, cuando el peso molecular y la DD son mayores, la permeabilidad es menor.^{12,38,39,40}

Tras la desacetilación (DD), la protonación de los grupos amino libres de los residuos de D-glucosamina del quitosano lo convierten en un polication que puede interferir con el ADN, proteínas, lípidos o polímeros sintéticos cargados negativamente.³⁹

Ser un polisacárido de carga positiva no solo aumenta su solubilidad, biodegradabilidad y biocompatibilidad, sino que también ayuda directamente a la mucoadhesión, la hemostasia y a sus propiedades antimicrobianas lo que lo hacen ser un biomaterial que tiene muchas aplicaciones biomédicas, como la curación de heridas, la regeneración de tejidos, la regeneración ósea, la antiinfección, etc.^{34,39}

El quitosano tiene distintas formas de procesamiento (solución, mezcla, esponja, película, gel, pasta, tableta, microesferas, microparticulas, etc) y dado a que proviene de recursos naturales y renovables se convierte en un biopolímero económico y rentable.³⁴

3.3.2 Estructura

La extracción de quitosano a partir de la quitina se basa en el mecanismo de desacetilación, este implica la eliminación del grupo acetilo a través del tratamiento de la quitina con hidróxido de sodio concentrado a largo periodo, dejando solo el grupo amina (-NH₂). La desacetilación siempre se realiza en un entorno de nitrógeno o mediante la adición de borohidruro de sodio a la solución de NaOH.⁴¹

Entonces, la estructura del quitosano tiene mucha similitud a la de la celulosa, solo diferenciándose por la presencia de un grupo hidroxilo (-OH) en lugar del grupo amina (-NH₂).⁴¹ (Figura 4)

Son tres grandes los grupos funcionales que están presentes en la estructura química del quitosano.³⁸

- Grupo amino/acetamino en la posición C-2
- Grupo hidroxilo primario en la posición C-3
- Grupo hidroxilo secundario en la posición C-6

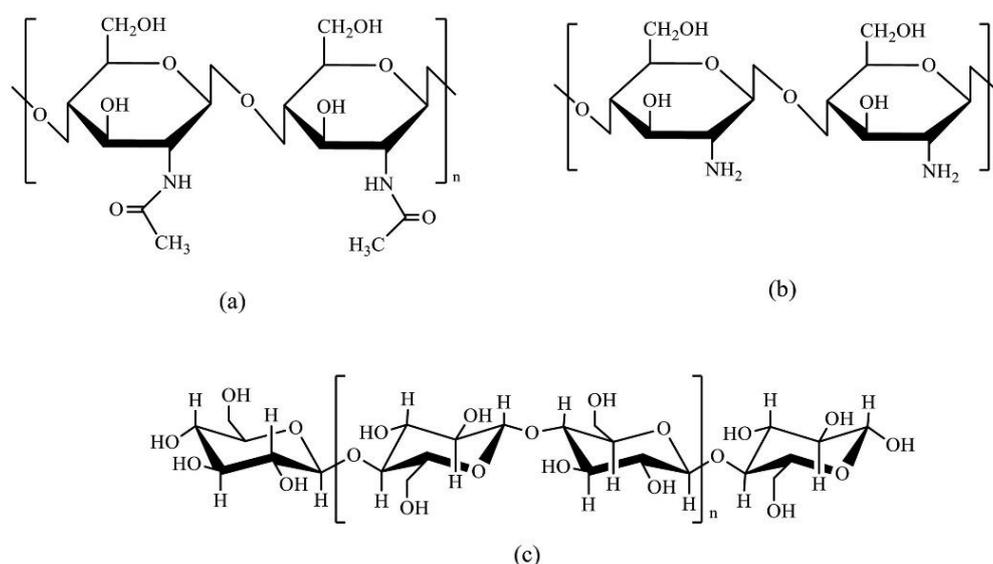


Figura 4. (a) Estructura de la quitina. (b) Estructura del quitosano. (c) Estructura de la celulosa.⁴¹

Todo esto hace que el quitosano sea más activo químicamente. Sus grupos hidroxilo (-OH) y amina (NH₂) permiten fabricar diversos derivados a partir de su estructura original. Estos grupos amino son los factores decisivos en la estructura y, por ende, en las características del quitosano.³⁸

El quitosano tiene una versatilidad estructural debido a la presencia de grupos amino e hidroxilo reactivos de la cadena molecular. Al igual que la presencia de dos grupos hidroxilo (posición C-3 y C-6) y un grupo amina (posición C-2) lo hace flexible para su modificación química.⁴¹

Otra ventaja es que el quitosano tiene similitud estructural con los glicosaminoglucanos, que son el componente principal de la matriz extracelular lo que para la fabricación de andamios es muy favorable.⁴¹

3.3.3 Propiedades naturales

Es un biomaterial biodegradable, biocompatible, hemostático, antioxidante, antimicrobiano y mucoadhesivo.³⁵

Biodegradabilidad. Puede ser por degradación térmica o por degradación enzimática. La enzimática es por lisozima o quitinasa mediante la hidrolización de los enlaces glucosamina-glucosamina, glucosamina-N-acetil-glucosamina y N-acetil-glucosamina.^{12,34,38,39}

En organismos vivos el alcance y la tasa de biodegradabilidad del quitosano depende de la masa molecular del polímero y su grado de desacetilación, a una mayor DD (de 84 a 90%) la degradación se retrasa, es decir, un quitosano altamente desacetilado tiene un índice bajo de degradación en ambiente acuoso, degradándose así después de varios meses. En cambio, una menor DD (de 65 a 82%) tendrá una tasa de degradación más rápida. Los quitosanos comerciales tiene una DD que oscila entre el 60 y 90%.^{12,39}

Biocompatibilidad. La biocompatibilidad es gracias a que el quitosano está compuesto de GlcN y GlcNac que son componentes naturales en los tejidos. Y por otro lado, de la desacetilación, una DD alta, aumenta el número de cargas positivas, lo que, a su vez, aumenta la interacción entre el quitosano y las células conduciendo a una biocompatibilidad aumentada.^{12,39}

Estudios han demostrado que quitosanos con DD entre 69 y 74% provocaron reacción inflamatoria por una rápida biodegradación (con reabsorción casi al 100% después de 4 semanas después de su aplicación). En cambio, los quitosanos con tasa alta de DD (74 y 90%) no provocaron respuesta inflamatoria o una respuesta muy leve con biodegradación lenta.¹²

Entonces, los materiales que son rápidamente biodegradables provocan reacción inflamatoria por que producen muchos compuestos de bajo peso molecular en poco tiempo.¹²

Citocompatibilidad. El quitosano tiene muy buena ccompatibilidad ya que tanto condrocitos como osteoblastos se han cultivado con éxito en su estructura. La desacetilación es importante ya que a bajos grados de esta hay una mejor adhesión celular y diferenciación osteogénica a comparación de grados altos donde no se observa la misma citocompatibilidad.³⁷

Hemostático. Como polisacárido natural de carga positiva, sus grupos amino protonables van a interactuar electrostáticamente con las diversas proteínas y glicolípidos de carga negativas que están en la superficie de los glóbulos rojos. Esta interacción va a hacer que aumente la viscosidad en la sangre, se active la adhesión y agregación plaquetaria y mejore el transporte de plaquetas a la pared vascular para la hemostasia fisiológica.^{38,39}

Entonces el quitosano es apto para promover la adhesión plaquetaria activando a las glicoproteínas IIb/IIa y al tromboxano A₂/ADP, aumentando la difusión y adhesión plaquetaria. Al usar quitosano puede aumentar hasta en un 130% más la liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).³⁹

Los coágulos de sangre se van a formar mediante la agregación intensiva de glóbulos rojos alrededor del sitio de la herida para poder detener el sangrado, por lo tanto, el número de grupos amino cargados positivamente en el quitosano van a jugar un papel muy importante en su propiedad hemostática.³⁹

Pero igualmente como es insoluble en agua, muchas propiedades existen solo en su solución acida. La sangre humana se coagula rápidamente en una solución de ácido quitosano.³⁸

Por otro lado, el quitosano sulfatado que se obtiene tras la reacción con ácido clorosulfónico tiene un gran efecto anticoagulante del quitosano en plasma humano. En otras palabras, el quitosano sulfatado es el análogo más cercano a la heparina.³⁸

También, la adición de un grupo carboxilo al sulfato de quitosano aumenta la actividad anticoagulante, es decir, el sulfato de carboximetilquitosano ha mostrado mayor inhibición en la transformación de fibrinógeno en fibrina.³⁸

Analgésico. Los grupos aminos libre cargados positivamente provenientes aminoglucosa tienen efectos analgésicos porque liberan iones en la zona inflamatoria.³⁸

Por otro lado, el quitosano soluble en agua suprime la expresión de citosinas proinflamatorias. También, el cuerpo humano sintetiza N-acetilglucosamina como agente antiinflamatorio. Inhibe la expresión de prostanglandina E2 y ciclooxigenasa-2 y, por último, aumenta la expresión de la citosina antiinflamatoria interleucina-10 (IL-10).³⁸

Antimicrobiano. Esta actividad antimicrobiana del quitosano se ha podido notar frente a diferentes microorganismos como bacterias Gram negativas y Gram positivas (*Candida albicans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*), levaduras, hongos y algas, lo que lo hace ser un buen agente antimicrobiano en solución, película y compuesto.^{12,39}

Esta propiedad esta relaciona con la gran cantidad de grupos amina cargados positivamente en su estructura, estos grupos amina interactúan con los lípidos, proteínas y polisacáridos negativos en la superficie de la membrana celular de la bacteria lo que provee a las bacterias de una capa impermeable que impide el transporte de solutos importantes.^{39,42}

Esta propiedad también puede depender de otros factores, como los intrínsecos (tipo de quitosano o grado de desacetilación) y extrínsecos (huésped vivo, microorganismos y condiciones ambientales).³⁹

Antioxidante. Su actividad antioxidante es debido a los grupos amino libres y anillos de piranosa.³⁸

Baja resistencia mecánica. Las membranas de quitosano son muy rígidas y quebradizas por lo que es una desventaja en ingeniería de tejidos. La resistencia y rigidez del quitosano disminuyen en condiciones húmedas debido a que sus fibras son altamente hidrófilas, teniendo una resistencia a la tracción de 96,7 MPa.^{12,42}

No tóxico. Al ser biocompatible y estar compuesto por GlcN y GlcNac, no produce reacciones a cuerpo extraño o inflamatorias.¹²

3.3.4 Propiedades médicas

El quitosano ha sido estudiado ampliamente para aplicaciones biomédicas, quirúrgicas, farmacéuticas y de ingeniería de tejidos, específicamente por su biodegradabilidad, biocompatibilidad y mucoadhesión.³⁹

Entre las aplicaciones médicas más importantes podemos mencionar, la administración de fármacos, apósitos para heridas y andamios biocompuestos para la ingeniería de tejidos.³⁹

Administración de fármacos. Los sistemas a base de quitosano para administrar fármacos se basan en la administración de proteínas, factores de crecimiento y antibióticos.⁴²

La propiedad de mucoadhesión va a tener un papel importante, ya que el grupo amino protonable cargado positivamente de los residuos de D-glucosamina del quitosano puede interactuar con los residuos del ácido siálico cargados negativamente de la glicoproteína que compone al moco. Es decir, la mucoadhesión está estrechamente relacionada con la desacetilación del quitosano, una mayor desacetilación dará como resultado un aumento de cargas positivas que mejoraran las propiedades mucoadhesivas.³⁹

Por otro lado, el quitosano también puede interactuar con la parte negativa de la membrana celular, mejorando así la penetración de un agente activo a través de la capa de epitelio.³⁹

Entonces, tanto la mucoadhesión y penetración hacen que el quitosano sea un excipiente adecuado para preparar formas de administración oral, nasal, ocular, vaginal y subcutánea.³⁹

Apósitos para heridas. La curación de heridas es un fenómeno biológico que progresa a través de etapas interdependientes y correspondientes para regenerar la integridad del tejido y reemplazar el perdido. Es por lo que aquí las propiedades hemostáticas y antimicrobianas del quitosano van a tener el papel principal para su aplicación en apósitos para heridas. Estos apósitos se van a utilizar para quemaduras y heridas gracias a su gran capacidad de absorción de líquidos.^{37,39}

3.3.5 Fabricación de andamios a base de quitosano

El método más común es secar en frío, en esta técnica se congela a baja temperatura (aproximadamente de -70°C a -80°C) y liofiliza una solución de quitosano, donde los espacios ocupados por los cristales de hielo formados en la solución de quitosano congelado se vacían durante la sublimación (vaporación del disolvente congelado sin pasar por la fase líquida), dando lugar a la formación de poros, por ende, se requiere un control preciso de la temperatura para formar buenas estructuras de poros.^{39,41}

La separación de fases inducida térmicamente es otro método para fabricar andamios poros, en este método, la temperatura se reduce a grados de congelación para provocar la separación de fases en un polímero homogéneo degradable, como lo es el quitosano. El tamaño de poro obtenido oscila entre 1 y $250\ \mu\text{m}$, pero variara según la temperatura y el contenido de agua (a menor temperatura y mayor cantidad de agua, menor es el tamaño del poro).¹²

Otro método es la lixiviación de sal, donde se utilizan cristales de sal (NaCl) como porógenos, estos se ponen en un molde para posteriormente vertir el quitosano, penetrando este en todos los espacios pequeños que quedan entre los cristales de sal. Luego se calienta el molde en un horno durante un tiempo considerable para derretir el polvo de quitosano.³⁹

Posteriormente esta mezcla enfriada de quitosano/NaCl se separa del molde para con agua o alcohol eliminar la sal generando así los poros abiertos en los armazones de quitosano.³⁹

Además de estos 2 métodos que son para la preparación de andamios secos a base de quitosano, también se podrían preparar como hidrogeles. Como ya se mencionó anteriormente, los hidrogeles son una red de iguales o

diferentes tipos de cadenas poliméricas reticuladas que tienen buena capacidad de absorción de agua. Los hidrogeles a base de quitosano se forman a través de los enlaces covalentes de macrómeros de este, en los que la formación del enlace es irreversible.³⁹

Otra forma de fabricar el hidrogel a base de quitosano, es mediante la reticulación física a través de interacciones iónicas. Las redes del hidrogel se forman mediante las interacciones iónicas del quitosano cargado positivamente con aniones u otros polímeros cargados negativamente.³⁹

Y aunque los hidrogeles a base de quitosano reticulados químicamente tienen mejor estabilidad y resistencia a las variables ambientales, los reticulados físicamente son más biocompatibles por la falta de reticulantes químicos.³⁹

3.3.6 Aplicación de biomateriales de quitosano en odontología

Las aplicaciones dentales del quitosano se han estudiado bastante y van desde la odontología preventiva, hasta la regeneración ósea en cirugía bucal, como a continuación se describe.³⁴

Odontología preventiva

Primeramente, hablando del enjuague bucal, se ha estudiado que los que contienen quitosano soluble en agua muestran menor toxicidad y mayor actividad antimicrobiana si los comparamos con los otros enjuagues comerciales. La actividad antimicrobiana del quitosano actúa sobre *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus brevis* lo que interfiere eficazmente en adherencia bacteriana y la formación de biopelículas.³⁴

A su vez, el enjuague con quitosano también tiene efectos analgésicos y antiinflamatorios. Promueve también la cicatrización de heridas y puede ocuparse como tratamiento de la estomatitis aftosa.³⁴

Por otro lado, hablando de la pasta dental que contiene una mezcla de gel de quitosano y sorbitol, ha demostrado la actividad antibacteriana oral pudiendo decir que es eficaz para penetrar la capa gruesa y madura de biopelícula, lo que va a reducir el índice de placa dentobacteriana en un 70.74% y el recuento de bacterias en un 85.29%.³⁴

También puede ayudar a prevenir la pérdida de esmalte por erosión y abrasión.³⁴

Y, por último, el barniz de quitosano a base de propóleo puede ser una alternativa al barniz de fluor que normalmente se ocupa. El quitosano interfiere en el proceso de desmineralización del esmalte inhibiendo la liberación de elementos minerales del mismo.³⁴

Odontología restauradora y protésica

Primeramente, como material de recubrimiento pulpar directo, un estudio que realizo Subhi en 2018 comparando el Dycal con el quitosano a base de yeso (Gp-CT), mostro que la viabilidad celular era significativamente mayor en las células troncales pulpares tratadas con el quitosano a base de yeso que en las células tratadas con Dycal. Y no solo aumento la viabilidad celular, sino que tampoco libero efectos citotóxicos a diferencia del Dycal que si libero debido a su alto pH.³⁴

Ademas de Gp-CT, el carboximetilquitosano de fosfato de calcio también se puede ocupar como recubrimiento pulpar directo, este mejora la citocompatibilidad, proliferación y diferenciación de células troncales pulpares, tiene una resistencia a la compresión superior a los 600 kPa que comparándola con el hidróxido de calcio es superior, una hinchazón inferior al 2% y una degradación inferior al 10%. Por último, se ha demostrado que el carboximetilquitosano de fosfato de calcio posee una gelificación rápida, mejores propiedades mecánicas, compatibilidad biológica y potencial odontogénico por lo que lo hacer ser un agente de recubrimiento pulpar regenerativo de rápida acción, mecánicamente estable y biocompatible.³⁴

Ahora, como material de restauración, el quitosano puede utilizarse como agente adhesivo para mejorar la durabilidad de las restauraciones dentales, como por ejemplo con el quitosano modificado con ácido metacrílico (Chit-MA70) que actúa como sistema adhesivo de “grabado y enjuague”.³⁴

Por otro lado, también se estudió que el cemento de ionomero de vidrio (GIC) modificado con quitosano. Los GIC tienen una tendencia a la fractura y una resistencia a la flexión insuficiente por lo que con esta modificación de quitosano tuvo una mayor resistencia a la compresión y a la flexión, así como una mayor actividad antibacteriana a comparación del GIC convencional.³⁴

Y por último como adhesivo para base de prótesis, este lucha contra hongos como *Candida albicans*. Un estudio demostró que el quitosano de alto peso molecular es un agente antifungico seguro y biocompatible que inhibe completamente la adherencia de la *Candida* a la dentadura acrílica y a su vez tiene muy buena retención para poder ocuparse como adhesivo de la misma.³⁴

Endodencia

Recordando brevemente, el *Enterococcus faecalis* es la bacteria más común en los dientes tratados endodónticamente y el éxito del tratamiento de conductos depende de que tan bien se elimine esta carga bacteriana. Es entonces que un estudio demostró que la solución de citrato de quitosano puede ocuparse como un posible irrigante del conducto debido a su buena capacidad antibacteriana y por su capacidad para eliminar la capa de barrillo. También las nanopartículas de quitosano podrían usarse como alternativa al EDTA o como irrigante final debido a que puede inhibir la recolonización bacteriana y eliminar la capa de barrillo dentinario, la gran ventaja de este es que a comparación del EDTA que puede provocar desmineralización de la dentina el quitosano podría remineralizar esa dentina desmineralizada sumándole el beneficio adicional de resistencia a la adherencia bacteriana.³⁴

Periodoncia

Uno de los sistemas administrativos del quitosano es en gel, la eficacia del gel de quitosano se basa en la concentración de este. En la periodontitis, los geles con una viscosidad del 1 al 4% se pueden inyectar en las bolsas periodontales y a la vez ocuparse como vehículo para trasportar medicamentos y liberar fármacos activos (estatinas, doxiciclina u otros antibióticos como tetraciclina) en el sitio de la enfermedad y así mejorar la curación periodontal.³⁴

Como por ejemplo el hidrogel a base de quitosano con naringina (sustancia natural que posee propiedades antiinflamatorias) cuando se libera en el tejido periodontal induce una respuesta antiinflamatoria y por otra parte el quitosano que tiene actividad antimicrobiana contra *Porphyromonas gingivail* (principal patógeno periodontal). Por su parte el quitosano con clorhexidina tienen mejor actividad antimicrobiana que la clorhexidina por si sola. Otro ejemplo es el quitosano con metronidazol que se utiliza como portador de

fármaco y agente activo para complementar al tratamiento de raspado y alisado radicular mostrándose una reducción en la profundidad de bolsas.³⁴

Aunado a esto, el quitosano también se puede utilizar como tratamiento para la regeneración periodontal. Un estudio evaluó al ascorbato de quitosano el cual se degradó en presencia de oxígeno y pH de 6, formando una estructura de panal en donde las células proliferaron en la estructura alveolar reconstruyendo la histoarquitectura del tejido periodontal. Y como resultado se indicó que el ascorbato de quitosano pueda dar muy buenos resultados para reducir la profundidad de las bolsas y la movilidad de los dientes.³⁴

Cirugía Oral

Para la regeneración ósea el quitosano puede integrarse con fosfato cálcico biomimético (Bio-CPC) y utilizarse para injertos óseos. Los resultados *in vitro* de un estudio demostraron que este, puede promover el crecimiento y la diferenciación de odontoblastos mejorando la resistencia y propiedades para una reparación ósea.³⁴

Por otro lado, el efecto del quitosano en la reparación del alveolo después de una extracción dental fue examinado en otro estudio. Para medir la densidad del hueso regenerando se debe tomar en cuenta la densidad máxima de cada paciente individual, los resultados de este estudio arrojaron que en la sección apical el hueso regenerando alcanzo hasta una densidad ósea normal del 98.2%, aumento también en la sección apical y media del 29.3% y 10.8% de densidad ósea normal. Como conclusión de este estudio podemos decir que el quitosano aumenta en gran porcentaje la densidad ósea en zonas medias y apicales, es así que puede utilizarse como injerto óseo para reparar defectos óseos, promover la osteogénesis y mejorar la regeneración ósea.³⁴

Ahora, como membrana, el quitosano tiene una de estructura porosa que es biodegradable y contribuye de muy buena forma en la regeneración tisular guiada (GTR) y a la regeneración ósea guiada (GBR).³⁴

Idealmente una membrana que se va a utilizar para la GTR y GBR debe lograr estabilidad en la herida, mantenimiento ideal del espacio y capacidad para excluir tejidos o células que no se desean en el sitio quirúrgico. Entonces, el quitosano aparte de ser biocompatible, biodegradable y antimicrobiano,

actúa también como un agente hidratante para inducir la curación de tejidos y promover el efecto osteoconductor.³⁴

Como hemostático, el quitosano es eficaz como apósito para heridas después de las extracciones dentales. Existen varios hemostáticos que podemos mencionar, por ejemplo, las nanopartículas de sílice mesoporosa modificadas con quitosano y ácido hidrocafeico (MNS@CS-HCA) que controlan de forma segura las hemorragias a través de la adhesión tisular, la activación de la cascada de coagulación y la agregación de eritrocitos y leucocitos.³⁴

Tenemos también al HemCon (HDD), es un apósito dental hemostático eficaz para las heridas orales, compuesto por quitosano liofilizado que proviene de la quitina de la cascara del camarón. Los resultados de este apósito arrojaron que se logró la hemostasia en menos de 1 minuto y en 9 minutos con 53 segundos se controlaron las heridas, entonces es eficaz para la hemostasia porque recorto considerablemente el tiempo del sangrado, disminuyo el dolor y mejoro la tasa y resultado de curación de heridas quirúrgicas.³⁴

Otro apósito dental a base de quitosano es el Axiostat, que se compone de quitosano liofilizado, algo similar a la estructura de una esponja. Este apósito ha sido cada vez más popular en las cirugías dentales ya que todos los alveolos tratados con él tienen un tiempo hemostático promedio de 1.5 min. Aquí, el quitosano estimula la adhesión y agregación plaquetaria y la liberación de factores de crecimiento de las plaquetas.³⁴

Por último, un hidrogel biodegradable inyectable que tiene polilisina y carboximetilquitosano. Contiene buenas propiedades mecánicas, antibacterianas y hemostáticas, tiene la capacidad de gelificarse rápidamente, tiene baja toxicidad al igual que baja irritación.³⁴

3.3.7 Andamios a base de quitosano en odontología

Se ha demostrado a través de varios estudios *in vitro* e *in vivo* la inercia fisiológica y los bajos efectos tóxicos de los andamios a base de quitosano. A parte de que no se han demostrado reacciones alérgicas ni inflamatorias tras la implantación, inyección o aplicación tópica del quitosano en el cuerpo humano.³⁹

La desventaja es que tiene bajas propiedades mecánicas, lo que limita un poco su aplicación su uso como andamio. Esta desventaja se ha podido superar mezclando el quitosano con otros polímeros naturales o sintéticos (alginato, colágeno, fibroína, etc), biomateriales (hidroxiapatita, β -fosfato tricálcico, etc) o moléculas farmacológicas bioactivas (BMP-2 proteína morfogenética ósea, VEGF factor de crecimiento endotelial vascular, etc).³⁹

Regeneración ósea

El quitosano va a imitar la porción orgánica del hueso, es capaz de estabilizar los iones de calcio y fósforo para fabricar fosfato de calcio amorfo.^{37,43}

Los andamios a base de quitosano en la ingeniería ósea han demostrado que no son tóxicos, y no producen reacciones alérgicas ni inflamatorias después de su implantación, inyección o aplicación tópica en el cuerpo. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, sus propiedades mecánicas reducidas han sido una desventaja, la cual se ha podido superar mezclando al quitosano con otros polímeros sintéticos o naturales, formando así andamios biocompuestos a base de quitosano. El quitosano se puede combinar con GF u otras proteínas como las BMP para ayudar al potencial osteoinductivo, estimular la osteogénesis y neovascularización.^{37,39}

- Quitosano + BMP-2. Arrojo un aumento en la biomineralización, en la osteogénesis y nula citotoxicidad.³⁹
- Quitosano + BMP-2 humana recombinante. Arrojo una regeneración ósea mejorada más temprana.³⁹
- Quitosano + hidroxiapatita. Se probó *in vivo* en rata y arrojo formación de nuevo tejido óseo.³⁹
- Quitosano + Sulfato de calcio. Arrojo nula toxicidad, consolidación ósea temprana, disminución en la retención de agua, aumento en la biomineralización y biodegradación.³⁹
- Quitosano + vidrio bioactivo + nanotubo de carbono. Arrojo nula toxicidad, mayor retención de agua, biodegradación y buenas propiedades mecánicas.³⁹
- Quitosano + β -fosfato tricálcico. Arrojo un aumento de formación de hueso nuevo.³⁹

- Quitosano + vidrio bioactivo. Demostró aumento de la biomineralización, biodegradación y propiedades mecánicas.³⁹
- Quitosano + vidrio bioactivo + nanopartículas de PLGA. Demostró un evidente aumento en las propiedades mecánicas.³⁹
- Quitosano + BMP-7. Mostro una acelerada regeneración del tejido óseo alveolar y una inducción de angiogénesis.³⁹
- Quitosano + PLGA/polietilenglicol (PEG) + VEGF. Se probó *in vivo* en rata y mostro angiogénesis inducida y vascularización.³⁹
- Quitosano + colágeno + PLGA + BMP-2. Mejora la formación ósea y en perros de demostró una regeneración rápida del tejido óseo.³⁹
- Quitosano + alginato + hidroxiapatita. Nula citotoxicidad, aumento de la biomineralización, osteogénesis y propiedades mecánicas.³⁹

Todos estos andamios mencionados anteriormente han sido experimentos *in vitro* e *in vivo*, destacando las buenas propiedades de biocompatibilidad, osteoconductividad y osteogénesis, así como su nula toxicidad e induciendo una buena proliferación y adhesión celular lo que va ayudar a la formación de hueso nuevo.³⁹

Y hablando en aplicaciones clínicas más específicas sobre regeneración en hueso alveolar y la mandíbula, muchos estudios han demostrado que el quitosano puede acelerar la osteointegración de implantes dentales y reconstrucción de defectos amplios.³⁹

Cirugía oral

El quitosano puede ayudar en la regeneración ósea, angiogénesis (con la migración de células endoteliales vasculares y recuperando la conducción nerviosa) y en la cicatrización de la herida después de un tratamiento quirúrgico (hemostasia rápida).⁴²

- Las esponjas a base de quitosano inhiben la infección causada por *S. aureus* y *E.coli*, lo cual va a ayudar a prevenir la alveolitis postextracción.⁴²
- Microesferas de quitosano cargadas con ibuprofeno aplicadas tópicamente en los alveolos postextracción de los terceros molares

inferiores mostraron una mejor recuperación, un alivio del dolor postoperatorio y una mejor cicatrización de la herida.⁴²

- Andamio de microperlas inyectable con fosfato de calcio, quitosano, penicilina y alginato, tiene efecto antibacteriano y ayuda en osteomielitis e infecciones óseas maxilofaciales.⁴²
- Andamio de hidrogel que tiene BMP-2/quitosano sulfatado para promover la angiogénesis (induce la formación de redes vasculares con diámetros que oscilan entre 5 a 15 μm en 2 semanas).⁴²
- Hidrogel a base de quitosano con adenina para la cicatrización de las heridas ya que induce la proliferación celular y tiene buena propiedad antibacteriana sobre *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans* y *Staphylococcus*.⁴²

Regeneración periodontal

A veces el tratamiento antibiótico y mecánico designado para mejorar y controlar la enfermedad periodontal podría ser insuficiente en el paciente, por lo que, en la última década, el uso del quitosano ha sido de bastante interés.³⁹

Se han utilizado micro/nano partículas, fibras, membranas y geles a base de quitosano como terapia complementaria.³⁹

El quitosano es capaz de administrar medicamentos periodontales, es antibacteriano, osteogénico, reduce reacciones inflamatorias e induce la curación, por eso su uso para la regeneración periodontal es bueno.⁴²

Como andamio, combinado con otros materiales tiene la capacidad de inducir la proliferación y diferenciación de células troncales para regenerar el tejido periodontal y regula la expresión de proteínas para la osteogénesis induciendo la formación de cemento y hueso recuperando la altura de este.⁴²

- Geles a base de quitosano (1-4%) pueden inyectarse en las bolsas periodontales debido a su viscosidad, el punto importante aquí es que puede ser un buen vehículo para liberar fármacos en el sitio de la enfermedad como estatinas, doxiciclina u tetraciclinas.³⁹
- El quitosano en combinación con la clorhexidina puede potenciar el efecto antibacteriano de esta, siendo aún más en aplicaciones médicas.³⁹

- Geles a base de quitosano cargados con antibióticos como metronidazol, minociclina y doxiciclina.⁴²
- Nanopartículas de quitosano cargadas con minociclina actúan sobre *P. gingivalis* induciendo la degradación de la bacteria.⁴²
- Hidrogel de quitosano con carga de atorvastatina que actúa en las bolsas periodontales reduciendo la liberación de citosinas proinflamatorias y mejorando la curación del hueso alveolar.⁴²

Caries

El quitosano puede ayudar a la prevención, tratamiento y pronóstico de la caries por sus propiedades antibacterianas y por ayudar a promover la remineralización del esmalte.⁴²

La actividad antibacteriana del quitosano no cambia en pH de rango 5 a 8 pero es más fuerte en pH de 6, a su vez, alcanza su máxima actividad a 37°C.⁴²

El quitosano es capaz de inducir la remineralización del esmalte y mejorar en el diente residual, las propiedades mecánicas. Lo hace adhiriéndose a la superficie del tejido evitando el traspaso de ácido y liberación de fósforo del esmalte.⁴²

- 1 mg de andamio de quitosano aplicado durante 6 horas logro hasta un 95% de pérdida de viabilidad en la bacteria *P. gingivales* y hasta un 97% con *S. mutans*.⁴²
- La película de quitosano también tiene efecto antibacteriano sobre *Candida albicans* y *Lactobacillus acidophilus* pero en mejor porcentaje.⁴²
- Nanocompuestos de óxido de zinc cubierto de quitosano mostraron buenos efectos antibacterianos y antioxidantes.⁴²
- Soluciones compuestas de TIF4/NaF y quitosano tienen propiedades anticariógenas, ayudando a reducir la aparición de caries en esmalte y dentina.⁴²
- Barniz oral de NaF con nanopartículas de quitosano que es inhibidor de *S. mutans*.⁴²
- Enjuagues bucales con quitosano tienen efectos antimicrobianos, evitan la citotoxicidad oral y el hormigueo bucal.⁴²

- Pastas de dientes y chicles con quitosano se usan para la prevención de la caries.⁴²
- Andamios de quitosano/fosfato de calcio promueven la mineralización del esmalte almacenando iones de calcio y fosfato.⁴²
- Resina modificada con quitosano para el tratamiento después de la eliminación de la caries promueve un buen sellado del túbulo dentinario y a su vez disminuye la aparición de sensibilidad dentaria.⁴²

Endodoncia

El quitosano se puede utilizar en el tratamiento endodóntico mejorando su pronóstico, como un medicamento de irrigación en conducto, no es tóxico y es capaz de eliminar la biopelícula de este. Así mismo, el quitosano como irrigante puede ayudar en la adhesión y resistencia del MTA.⁴²

- Barniz de nanopartículas de quitosano e hidroxiapatita utilizado en la cirugía apical mostró hasta un 95% de mineralización y sellado de la raíz en 24 horas, y a su vez, promueve la unión de los fibroblastos del ligamento periodontal.⁴²
- Nanopartículas de quitosano reducen el riesgo de fractura dental después del tratamiento endodóntico ya que aumentan el módulo elástico de los tejidos (dentina) en un 16.8%, para después, disminuir la tensión de tracción en la región apical mejorando la resistencia a la carga de los dientes.⁴²
- Geles a base de quitosano con antibióticos (metronidazol, ciprofloxacina y minociclina) mostraron una buena propiedad antibacteriana para dar desinfección a la dentina en la ingeniería de tejidos.⁴²
- Los andamios de nanohidroxiapatita-carboximetilquitosano, de β -glicerofosfato y Ca(OH)_2 -quitosano, y los andamios porosos de quitosano-Ca-Al, aportan buena adhesión, proliferación, y diferenciación de células troncales, ayudan a la formación de vasos sanguíneos, de matriz mineralizada y tienen buena propiedad antibacteriana.⁴²

4. ALVEOLITIS

4.1 Definición

La alveolitis es la consecuencia de la alteración en la cicatrización de la herida alveolar y se considera como un “estado necrótico del proceso alveolar o de los septos óseos que, ante la ausencia de vasos sanguíneos, no permite la proliferación de capilares, ni de tejido de granulación para organizar el coágulo sanguíneo. El coágulo, al no organizarse, se desintegra”.⁴³

La más común y de la que se hablara en este capítulo, es la alveolitis seca, que es una complicación postoperatoria de la extracción dental descrita originalmente en 1896 por Crawford.⁴⁴

La alveolitis seca a su vez se ha conocido por muchos nombres, incluyendo osteítis alveolar (AO), alvéolo séptico, alvéolo necrótico, alvéolo seco, osteítis localizada, alveolitis posoperatoria, alveolitis localizada, osteomielitis y alveolitis fibrinolítica.⁴⁴ (Figura 5)



Figura 5. Aspecto clínico de la alveolitis seca.⁴³

La alveolitis seca va a ser un alvéolo de extracción que carece del coágulo de sangre y que se acompaña de un malestar postoperatorio seguido por dolor punzante e intenso, se hace presente a los 2 o 4 días después del procedimiento quirúrgico en la pared del alvéolo dentario el cual se va a encontrar en estado necrótico como consecuencia de la ausencia de vasos sanguíneos con terminaciones nerviosas expuestas. Su duración va de los 10 a los 15 días.^{45,46}

La incidencia de la alveolitis es variable, está entre el 1-35% hablando de todas las extracciones dentales, pero es mucho más alta después de la extracción quirúrgica de terceros molares inferiores impactados.⁴⁶

4.2 Manifestación clínica/Sintomatología

Este cuadro principalmente presenta dolor, dolor que va de moderado a intenso, constante, pulsátil, e irradiado (suele irradiarse al oído del paciente). La mayoría de las veces el dolor se intensifica con la masticación e impide al paciente realizar sus actividades normales, especialmente dormir.^{43,46,47,48}

A la exploración clínica el alvéolo dental parece estar vacío (alvéolo denudado), es decir, con una pérdida parcial o total del coágulo de sangre, con exposición directa del hueso a la cavidad oral. Este hueso expuesto está sensible, por lo tanto, es el origen de dicho dolor.^{43,47,48}

Por último, el área afectada presenta mal olor y normalmente el paciente refiere tener un mal sabor.⁴⁸

4.3 Etiopatogenia

Aunque la causa no está de todo clara, todo apunta a 2 teorías, la teoría fibrinolítica de Birn y la teoría bacteriana. La elevada actividad fibrinolítica en el alvéolo de la extracción dental y sus alrededores. Dicha actividad fibrinolítica provoca la lisis del coágulo sanguíneo y por consiguiente la exposición del hueso alveolar.^{48,49}

Como se mencionó anteriormente, la alveolitis es entonces la consecuencia de una alteración o perturbación de la cicatrización en la herida alveolar, por ende, hay que conocer primero el proceso normal de la cicatrización.⁴³

La cicatrización puede dividirse en 5 fases:

I. Hemorragia y formación del coágulo

La hemorragia bucal generalmente es a causa de un procedimiento quirúrgico o un traumatismo, en este caso tras realizar la exodoncia se produce la

hemorragia y con la ayuda de los mecanismos de la hemostasia se lleva a cabo la coagulación de la sangre.⁴³

El coágulo sanguíneo es una red de fibrina que atrapa células sanguíneas y plaquetas, este se forma cuando entra sangre al alvéolo y con la ayuda del colágeno existente se realiza la agregación plaquetaria para así, adherirse o fijarse en la zona endotelial lesionada.⁴³

A su vez, los trombocitos cambian su forma y liberan serotonina, lo que va a inducir la vasoconstricción de los vasos sanguíneos lesionados y simultáneamente comienza la verdadera coagulación sanguínea. El mecanismo de la hemostasia se lleva a cabo en 4 fases: fase vascular, fase plaquetaria, fase de coagulación y fase fibrinolítica.^{43,50}

FASE VASCULAR

La fase vascular es la primera respuesta que emite el cuerpo ante una lesión en un vaso sanguíneo, dentro de esta ocurren varias acciones:

- Superficie tromborresistente de las células endoteliales. Las células endoteliales que recubren el interior de los vasos sanguíneos tienen una superficie que evita la formación del coagulo sanguíneo y permite que la sangre corra sin interrupciones a través de estos.⁵⁰
- Proteínas anticoagulantes. La trombomodulina es una molécula que activa a la proteína C (anticoagulante natural), el cual se une a la trombina libre para prevenir la coagulación intravascular.⁵⁰
- Fibrinólisis inducida por el endotelio. A través de la producción del activador de plasminógeno tisular.⁵⁰
- Vasoconstricción. Esta va a ocurrir inmediatamente después de la lesión al vaso sanguíneo, reduciendo el flujo sanguíneo en el sitio de la lesión y disminuyendo la cantidad de sangre perdida.⁵⁰
- Secreción de difosfato de adenosina y factor de von Willebrand (vWF). Ambos son liberados por las células dañadas y van a promover la adhesión plaquetaria al tejido, lo cual inicia la fase plaquetaria.⁵⁰

La eficiencia de la fase vascular depende en gran parte del tamaño del lumen del vaso dañado, así como del volumen y cantidad de sangre que pasa por el (en los vasos más pequeños no hay tanto problema al momento de la

vasoconstricción para activar la hemostasia, en cambio en los vasos de mayor calibre se necesitaran otros métodos mecánicos para lograr detener el sangrado).⁵⁰

FASE PLAQUETARIA

La fase plaquetaria es clave para la formación del coágulo sanguíneo:

- Plaquetas. Son células sanguíneas anucleares (sin núcleo) con una vida entre 8 a 12 días aproximadamente.⁵⁰
- Estructura de las plaquetas. Consta de varios componentes para su adecuada función (glucocálix, membrana plasmática, microfilamentos, túbulos y gránulos). En la membrana plasmática se encuentran los receptores plaquetarios (glucoproteína Ib que actúa con el vWF y glucoproteína IIb que se une al fibrinógeno).⁵⁰
- Adhesión y activación de las plaquetas. Al provocarse una lesión vascular y exponerse colágeno subyacente, las plaquetas van a adherirse al tejido expuesto producto de una activación de contacto. Siendo este el primer paso para la formación del tapón plaquetario.⁵⁰
- Desgranulación plaquetaria. Los gránulos que contienen las plaquetas son gránulos densos, gránulos α y lisosomas. Estos liberan sustancias como serotonina, factor activador de plaquetas (ADF) y tromboxano A₂, que actúan como agentes quimiotácticos para atraer más plaquetas al sitio de la lesión, van a promover la desgranulación continua y vasoconstricción, lo que ayudara a la formación de un tapón plaquetario más estable.⁵⁰
- Fijación del tapón plaquetario con fibrina. Debido a los cambios en los receptores de la membrana de las plaquetas y la conversión de factores de coagulación, se logra la consolidación de un tapón plaquetario con fibrina lo cual hace que el coágulo sea mucho más estable.⁵⁰

FASE DE COAGULACIÓN

En la coagulación ocurren una serie de eventos que conocemos como “cascada de coagulación”.⁵⁰

Dentro de esta etapa los componentes principales son: fosfolípidos, iones de calcio, y proteínas plasmáticas. La mayoría de proteínas involucradas

son sintetizadas por el hígado y estamos hablando de la protrombina, el fibrinógeno y los factores V, VII, IX, X, XI, XII y XIII.⁵⁰

La cascada de coagulación se divide en 2 principales vías: la vía extrínseca y la vía intrínseca. Estas vías convergen en una vía común donde se activa el factor X y a partir de ahí, la formación de fibrina.⁵⁰

- Vía extrínseca. Se activa cuando se produce una lesión al vaso sanguíneo a través del factor tisular (TF), este factor extrínseco a su vez, va activar el factor VII a su forma activa VIIa. Esta forma activa del factor junto con el calcio ionizado activa al factor X.⁵⁰

El tiempo de protrombina (TP), es la prueba de laboratorio que mide la eficacia de esta vía, lo normal es de 11 a 15 segundos.⁵⁰

- Vía intrínseca. Se inicia cuando la elastina, colágeno, plaquetas o plasmina entran en contacto con la sangre activando el factor XII y sucesivamente activando los factores XI y IX. La vía intrínseca se une a la vía común cuando el factor IXa activa al factor X, esto ocurre con la presencia del calcio ionizado, factor plaquetario III y factor VIIIa.⁵⁰

El tiempo de tromboplastina (TPTa) es la prueba de laboratorio que mide la eficacia de esta vía, los valores normales van de los 25 a 35 segundos.⁵⁰

- Vía común. Esta vía es el punto en donde se unen la vía extrínseca y la vía intrínseca. Inicia con la activación del factor X, que se transforma en factor Xa, este trabaja junto con el factor V para activar la protrombina (factor II) a su forma activa, trombina (factor IIa).⁵⁰

La trombina es crucial en la coagulación y tiene 4 funciones importantes: 1) elimina pequeños fibrinopéptidos del fibrinógeno lo que ayuda a la polimerización del fibrinógeno en hebras de fibrina, 2) Activación del factor XIII a XIIIa, 3) Activación de plaquetas y 4) Activa proteína C (enzima plasmática antitrombótica).⁵⁰

FASE FIBRINOLÍTICA

Esta fase ayuda a mantener un equilibrio en la coagulación, su función principal es prevenir la formación de coágulos (evitando la obstrucción por trombos de

los vasos sanguíneos) y la difusión de la coagulación y lo largo del sistema vascular.⁵⁰

El inicio de la fase es temprano durante el proceso de coagulación y consiste en la activación del plasminógeno (proteína presente en el plasma sanguíneo), la activación de este se logra mediante activadores del plasminógeno, una vez activado el plasminógeno se convierte en plasmina.⁵⁰

La plasmina actúa sobre la fibrina, descomponiéndola en pequeños fragmentos, conocidos como “productos degradados de fibrina” los cuales tienen efecto anticoagulante.⁵⁰

Ya una vez el coágulo este formado, se puede predecir que la cicatrización será buena y si la hemostasia es correcta, no ocupara la colocación de algún tipo de apósito.⁴³

Pasadas las 24 horas se inicia a un proceso inflamatorio agudo de tres fases 1) exudación por el endotelio capilar con vasodilatación local, 2) destrucción de los tejidos lesionados a cargo de los neutrófilos y macrófagos, 3) fenómenos reconstructivos celulares. Este proceso se da en todos los tejidos que rodean la herida.⁴³

II. Organización del coágulo con tejido de granulación

La organización del coágulo se da mediante la neoangiogénesis, que es el crecimiento de fibroblastos desde el alvéolo y proliferación de los vasos sanguíneos, los cuales forman una red capilar de membrana basal delgada.⁴³

Este proceso es muy importante en la curación de estas heridas abiertas y se da 2 o 3 días después de la exodoncia teniendo su máxima expresión hasta el octavo día.⁴³

El colágeno invade la herida alrededor del tercer día gracias a los fibroblastos, y son la población celular dominante hasta el décimo día.⁴³

III. Sustitución del tejido de granulación por tejido conjuntivo y epitelización de la herida

En los días 5 al 7 se inicia la formación ósea con la aparición de finas trabéculas de tejido fibrilar inmaduro y al mismo tiempo, continua la reabsorción ósea osteoclástica.⁴³

Del día 4 al 35, la cavidad en donde se está llevando a cabo el proceso de regeneración se epiteliza. Esta epitelización comienza desde el margen gingival y puede tardar de 24 a 35 días en completarse.⁴³

El colágeno que es sintetizado por los fibroblastos y otros elementos juega un papel crucial en esta fase de cicatrización.⁴³

La epitelización es un proceso que restaura la función de barrera protectora de la piel o mucosa en la zona afectada. Esto permite la regeneración de células especializadas. Para lograr la regeneración epitelial, es necesario que el estrato germinativo epitelial se movilice, migre y experimente una diferenciación celular por capas.⁴³

En heridas que han sido suturadas, a las 72 horas se establece el contacto epitelial entre los márgenes de la herida. Esto marca el comienzo de la reepitelización, proceso fundamental en la cicatrización.⁴³

IV. Sustitución del tejido conectivo por hueso alveolar trabeculado

Aquí actúan los condroblastos y los osteoblastos que son células esenciales para la formación de tejido óseo con ayuda de factores hormonales como la parathormona y calcitonina, así como por enzimas como la fosfata alcalina para ayudar a la mineralización del hueso.⁴³

V. Reconstrucción de la cresta alveolar y sustitución del hueso inmaduro por tejido óseo maduro

Después de la extracción de un diente, el hueso alveolar se reabsorbe y hay una reducción de la cresta alveolar, esta reabsorción tiende a ser más pronunciada en la mandíbula que en el maxilar. La pérdida ósea es más pronunciada durante los primeros tres meses después de la exodoncia. El promedio de pérdida ósea después de una extracción dental es de aproximadamente 1,2 mm por año. Sin embargo, esta pérdida no es constante y tiende a estabilizarse después de los primeros 2 años. Es importante destacar que la remodelación ósea es un proceso continuo que puede ocurrir a lo largo de toda la vida de una persona.⁴³

Una vez entendiendo el proceso normal de la cicatrización, podemos hablar de la etiopatogenia de la alveolitis, la cual interviene desde la primera fase en la formación del coágulo.^{43,44}

TEORÍA FIBRINOLÍTICA DE BIRN

Después de la extracción dental, se forma un coágulo sanguíneo en el alvéolo debido a que se deposita una red de fibrina gracias al suministro vascular. Esta deposición de fibrina es el paso más importante en el proceso de curación ya que actúa como barrera física y previniendo el movimiento de bacterias hacia el tejido sano cercano.⁴⁴

Lo que sucede en la alveolitis es la fibrinólisis, que es la destrucción del coágulo mediante la liberación de quinasas que se dan durante el proceso de inflamación provocado por el trauma durante la extracción.⁴⁴

La encargada de desintegrar el coágulo es la plasmina, esta se forma por la activación directa o indirecta del plasminógeno. La forma directa puede ser a través de sustancias fisiológicas como el activador tisular del plasminógeno y la indirecta a través de sustancias no fisiológicas como la estreptoquinasa y la estafiloquinasa (estos componentes no fisiológicos generalmente son producidos por bacterias que forman complejos con el plasminógeno para catalizarse en plasmina).⁴⁴

Hablando del hueso alveolar, se cree que este se inflama estimulando la liberación de activadores tisulares que ayudan en la conversión del precursor de plasminogeno en plasmina.⁴⁴

Por ende, podemos destacar las 2 funciones principales de la plasmina, la primera, la degradación del coagulo sanguíneo y la segunda, la activación de cininas (indican al estado de hiperalgesia) lo cual explica el dolor que experimentan los pacientes.⁴⁴

TEORÍA BACTERIANA

Como su nombre lo dice, la teoría sugiere que la alveolitis está relacionada con la presencia de bacterias, principalmente gérmenes anaerobios.⁴⁹

El dolor estaría provocado por el efecto de las toxinas bacterianas en las terminaciones nerviosas del alvéolo.⁴⁹

Una mala higiene oral, pericoronitis previa o enfermedad periodontal pueden aumentar también el riesgo de desarrollar alveolitis.⁴⁹

Los microorganismos como *Actinomyces viscosus*, *Streptococcus mutants* y *Treponema denticola* parecen ser retardadores de la cicatrización alveolar por lo que se les ha dado relación con la presencia de la alveolitis.⁴⁹

Aparte de la fibrinólisis y las bacterias, el trauma durante la técnica quirúrgica, medicamentos o una excesiva infiltración anestésica podrían ser otros factores responsables de la alveolitis.⁴⁴

4.4 Clasificación

Alveolitis húmeda o supurada

Es una inflamación marcada por la infección del coágulo y del alvéolo. Se caracteriza por ser un alvéolo sangrante con abundante exudado y suele ser desencadenada por reacciones a cuerpo extraño en el interior del alvéolo (esquirlas óseas, restos de dientes fracturados, y en algunas ocasiones restos de restauraciones de dientes vecinos) después de haberse realizado la extracción dentaria.⁴³

Alveolitis marginal superficial

Es una variante de la alveolitis húmeda, solo que en este caso la infección es más moderada y la zona afectada solo se delimita al hueso superficial.⁴³

Alveolitis con inflamaciones óseas

Se presentan inflamaciones óseas más extendidas, osteítis, periostitis óseas, flemones perimaxilares, etc. En este caso ya estamos hablando de una alveolitis como parte de un proceso inflamatorio grave.⁴³

Alveolitis seca (Dry socket)

En un proceso inflamatorio agudo, este por su parte no es purulento y está localizado en el alvéolo, lo que conlleva a un retraso en la curación de la herida. Dicho alvéolo clínicamente se presenta abierto, como su nombre lo

dice, seco, no existe un coágulo por lo que las paredes óseas están completamente desnudas.⁴³

Esta alveolitis como ya se mencionó, es la más importante y típica, se caracteriza por su aparición tardía (2-4 días después del proceso quirúrgico) y por el dolor tan intenso e irradiado. Y aunque se describe como un proceso inflamatorio, esta no presenta los signos inflamatorios típicos (tumor, calor, rubor).⁴³

4.5 Factores de riesgo

Sexo. Hay una controversia en si el sexo es un factor o no, pero varios estudios han mencionado que el sexo femenino es el más afectado hasta en un 60%. Una explicación es que durante el ciclo menstrual se presentan altos niveles hormonales de estrógenos, lo que aumenta la actividad fibrinolítica dentro del alvéolo.⁴⁶

Y, por otro lado, también se incluyen terapias hormonales y/o anticonceptivos orales.⁴⁶

Edad. Aquí hay que tener presente que, en pacientes jóvenes, el ligamento periodontal es muy vascularizado y delgado, por el contrario de un paciente adulto mayor que es más espeso y está mal vascularizado, por ello los pacientes mayores de 60 años son más propensos a desarrollar alveolitis.^{43,46}

Localización de la exodoncia. Es muy importante tener en cuenta que pieza se va a extraer y su ubicación. Porque por una parte, el maxilar es un hueso esponjoso muy vascularizado con grandes espacios medulares, lo que disminuye muchísimo la probabilidad de desarrollar alveolitis, sin embargo, la mandíbula es un hueso compacto con mínima vascularización sobre todo en zonas posteriores donde hay un aumento de densidad ósea, lo que lleva a tener espacios medulares muy pequeños y menor capacidad de tejido de granulación, es por ello que la alveolitis es más frecuente en zonas de molares y premolares inferiores hasta en un 20 a 30% más en comparación con otras zonas dentarias.⁴⁶

Procesos infecciosos. Existen más de 700 especies diferentes de bacterias que colonizan en la cavidad oral, siendo esta un ambiente propicio para el crecimiento de colonias bacterianas. Por lo que varios estudios han llegado a la conclusión de que la proliferación de bacterias es un riesgo para inducir la alveolitis, en especial los microorganismos anaerobios en infecciones periapicales (pericoronitis, gingivitis, periodontitis) e inclusive cuando a través de la técnica anestésica se produce diseminación bacteriana dentro del ligamento periodontal.⁴⁶

Se pueden administrar fármacos para reducir el porcentaje de bacterias presentes, mas no va a reducir la incidencia de la alveolitis.⁴⁶

Pericoronitis. Este estado patológico es un factor causal de la alveolitis y su incidencia ronda en pacientes de 15 a 25 años. Clínicamente se ve una inflamación de los tejidos blandos que están alrededor de la corona de la pieza dentaria retenida o semi erupcionada. Esta patología tiene un ambiente anaerobio por lo que induce la colonización de la flora bacteriana por lo que para evitar los problemas postquirúrgicos se debe tener el conocimiento de cuáles son los microorganismos que provocan la patología para así poder realizar una buena terapia antibiótica. Los medicamentos de primera elección son los betalactámicos (amoxicilina, ácido clavulánico o metronidazol).⁴⁶

Anticonceptivos orales. Existen muchas variables en estudios de si las mujeres que toman AO son más propensas a desarrollar alveolitis seca después de la extracción quirúrgica o no. Sin embargo, la mayoría de autores consideran a los AO como un factor de riesgo, debido al aumento de los niveles de estrógeno que contienen los anticonceptivos orales que podría aumentar la actividad fibrinolítica y disminuir los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno, lo que respaldaría la teoría fibrinolítica de Birn, una lisis del coágulo sanguíneo.^{44,45, 46}

En uno de los tantos estudios se arrojó un riesgo 5 veces mayor para desarrollar alveolitis en mujeres que tomaban AO, al igual que un crecimiento 16 veces mayor de la flora bacteria en el *biofilm*.^{45,46}

Por lo tanto, que el odontólogo conozca si existe ingesta de estos medicamentos en las mujeres es de mucha importancia para poder actuar preventivamente.⁴⁶

Anestésico local. En primer lugar, tenemos que la incidencia de la alveolitis puede aumentar por una mala técnica anestésica durante el procedimiento quirúrgico, en segundo lugar, por el efecto tóxico que los productos químicos anestésicos pudieran llegar a tener en los tejidos, y como tercer lugar, el efecto del vasoconstrictor ya que si disminuye el flujo de sangre y oxígeno en el hueso aumenta la fibrinólisis (la mandíbula debido a su anatomía vascular es más propensa a padecer alveolitis).^{43,46}

Trauma operatorio. Tanto el trauma como las cirugías complicadas son catalogados factores de riesgo muy importantes para la aparición de la alveolitis. Esto involucra, aplicar maniobras con excesiva fuerza durante la luxación del diente con los elevadores produciendo lesiones en las trabéculas óseas, al igual que el fresado e irrigación deficiente que favorecen la necrosis del hueso debido al aumento de la temperatura durante el uso de la pieza de mano. Por otro lado, la complicación y alargamiento de una cirugía involucra el uso de más anestésico local, cuyo vasoconstrictor como se mencionó anteriormente es un factor predisponente para la alveolitis. Y, por último, los septos interradiculares mal vascularizados y las corticales óseas fracturadas sin riego sanguíneo van a generar necrosis.^{43,44,45,46}

Experiencia del profesional. Son tres los factores que van a poder intervenir: trauma, duración de la cirugía y ansiedad.^{45,46}

Un cirujano con más experiencia va a lograr un procedimiento quirúrgico más limpio, rápido y menos traumático, esta experiencia por su parte va a transmitir seguridad al paciente lo que hará que este pueda confiar en el odontólogo y sentirse seguro, si se percibe poca experiencia o seguridad puede desencadenar ansiedad y complicar el procedimiento. Así mismo, el cirujano debe prescribir una buena terapia antibiótica, de lo contrario se asegura la presencia de alveolitis.^{45,46}

Pacientes sistemáticamente comprometidos. El sistema inmune se ve afectado por la diabetes no controlada, anemia y enfermedades hepáticas, y por ende la incidencia de la alveolitis se eleva.⁴⁶

Saliva. La saliva contiene enzimas como la plasmina y a su vez una cierta actividad fibrinolítica. El problema se presentaría si hubiera un aumento de esta actividad fibrinolítica, ya que podría retrasar el proceso de curación de la herida.⁴⁶

Para explicarlo, posterior a la extracción dental la actividad fibrinolítica se ve disminuida gracias a un factor inhibitorio que ayuda a preservar el coágulo en el alvéolo y por ende inducir una buena curación. Entonces, si este factor inhibitorio llegara a faltar, la plasmina aumentaría y provocaría la lisis del coágulo entre el primer y segundo día posoperatorio.^{45,46}

Tabaquismo. El fumar trae consigo factores vasculares y hemodinámicos que pueden conducir al desalojo y lisis del coágulo sanguíneo. Primeramente, hablando de los vasculares, la nicotina que contiene el tabaco es un vasoconstrictor potente que conlleva a una vascularización reducida aumentando el riesgo de isquemia tisular, así mismo la liberación de catecolaminas y una disminución en la perfusión tisular.^{44,45,46}

Los factores hemodinámicos como el calor, la succión y la presión negativa al momento de fumar, podrían desalojar mecánicamente el coágulo o impedir su formación.⁴⁴

4.6 Tratamiento

La terapéutica de la alveolitis va enfocada directamente al alivio del dolor tan intenso y a su vez a la curación del proceso inflamatorio. Porque por su parte, el hueso necrótico será sustituido por hueso sano gracias al propio ciclo regenerativo del cuerpo, tardando de 2 a 3 semanas.⁴³

Podemos dividir al tratamiento en 2, el primero, un tratamiento local y el segundo, un tratamiento sistémico.⁴³

Tratamiento local

El objetivo del tratamiento local es inducir y acelerar lo más que se pueda la regeneración de hueso sano, para esto primero se debe realizar limpieza del alvéolo con la irrigación de abundante suero fisiológico (sin ejercer mucha presión al interior del alvéolo) para que tanto, restos del coágulo, comida y otras partículas sean desalojadas del lugar. Debido al dolor con el que llega el paciente, si es necesario se podrá colocar anestésico local para realizar dicha limpieza.⁴³

En segunda instancia, a través del curetaje se deben intentar retirar todos los restos que pudieran quedar en el alvéolo, este curetaje debe ser meticuloso y no agresivo ya que esto en vez de mejorar, solo diseminaría más la infección.⁴³

Por último, se medica el alvéolo a través apósitos que incluyen óxido de zinc eugenol, Alvogyl (25.7% de butamina, 15.8% de yodoformo y 13.7% de eugenol), pastilla GECB, vitamina C, parche SaliCept (hidrogel de acemanano), parches ricos plasma, factores de crecimiento, gel anestésico tópico Oraqix (2.5 % de lidocaína y 2.5% de prilocaína) y terapia láser de baja intensidad (LLLT).^{43,44}

En especial el Alvogyl y el parche SaliCept deben extraerse del alvéolo debido a que pueden inducir inflamación granulomatosa debido a la incapacidad que tiene el cuerpo de fagocitar cuerpos extraños.⁴⁴

Algunos apósitos deberán estarse cambiando hasta que en las paredes alveolares se vea la formación de tejido de granulación, por lo que lo indicado es ver al paciente cada 2 o 3 días.⁴⁴

Y, por último, las siguientes tres semanas con ayuda de una jeringa, el alveolo se deberá estar irrigando con sustancias antisépticas como clorhexidina después de ingerir algún alimento.⁴⁴

Tratamiento sistémico

Para el alivio sintomático entra el uso de AINES (su administración depende de que tan severo es el dolor que presenta el paciente) y de anestesia local de acción prolongada que va a proveer un gran alivio en el postoperatorio inmediato. Los antibióticos no son necesarios para la curación de la herida, pero se prescriben para evitar infección.^{42,43}

4.7 Prevención

Los protocolos terapéuticos para la prevención implican la aplicación de antibióticos y antisépticos a través de geles y enjuagues bucales, así como una terapia antibiótica y técnicas quirúrgicas.^{46,47} (véase tabla 3)

Por otro lado, para ayudar a la prevención el cirujano debe minimizar en lo más posible el trauma, así como un control de la contaminación bacteriana en la zona quirúrgica. La conducta operatoria debe ser meticulosa, desde la anestesia, realizar una incisión limpia, una buena irrigación con suero fisiológico e intentando el más mínimo trauma quirúrgico.^{43,48}

Dentro del alvéolo se pueden colocar materiales de relleno para ayudar a la formación del coágulo sanguíneo, como, colágeno texturizado, esponja de gelatina, cola de fibrina, plasma rico en plaquetas, entre otras.⁴³

También se pueden prescribir sustancias que actúen sobre la patogenia de la alveolitis (antifibrinolíticos) como el ácido tranexámico.⁴³

Y, por último, el láser de baja potencia que es un método físico beneficioso en el proceso de curación alveolar.⁴³

MÉTODO PROFILÁCTICO/ANTIBIÓTICO/ TÉCNICA QUIRURGICA	ACCIÓN
Enjuague bucal con clorhexidina al 0.12%.	Se aplicó placebo en alveolos postextracción, la incidencia de la alveolitis redujo y estuvo en un 4.97%.
Enjuague bucal de clorhexidina aplicado antes y después de la intervención quirúrgica.	Previene hasta en un 42% la alveolitis.
Gel de clorhexidina al 0.2% aplicado después de la extracción.	Previene hasta en un 58% la alveolitis.
Fibrina rica en plaquetas (PRF).	No existe un porcentaje exacto, pero el riesgo a desarrollar alveolitis si disminuyo significativamente.
Tipo de colgajo (colgajo triangular vs colgajo envolvente).	Entre ambos, el que mostro tener un riesgo reducido a desarrollar alveolitis fue el colgajo triangular hasta en un 71%.
Cierre de heridas (primaria vs secundaria).	No se mostraron diferencias en ninguno de los dos.
Clorhexidina vs clorhexidina al 0.2% con amoxicilina y ácido clavulánico.	Si se mostró mejoría en el uso de clorhexidina al 0.2% con amoxicilina y ácido clavulánico.
Antibióticos preoperatorios. Antibióticos posoperatorios. Antibióticos pre y postoperatorios.	El riesgo de alveolitis redujo hasta en un 6.9% según los estudios realizados.

Tabla 3. Métodos profilácticos, antibióticos y técnicas quirúrgicas relacionados con la prevención de la alveolitis.⁴⁴

5. PRESERVACIÓN DE ALVÉOLO

5.1 ¿Qué es?

La extracción dental sigue siendo uno de los tratamientos más indicados, ya que pueden existir muchas causas por las cuales un diente quede en condición de no recuperable, es decir, cuando en términos de función y estética no sea capaz de poderse mantener más tiempo dentro de boca.⁵¹

Hay que tener muy presente que la extracción dental debe ser lo menos traumática posible, ya que siempre después de realizar alguna va a haber reabsorción del hueso dando como consecuencia atrofia de la cresta alveolar y, por ende, un colapso de los tejidos blandos.⁵²

Entonces, la preservación alveolar es una técnica quirúrgica que pretende prevenir o disminuir los cambios bidimensionales que ocurren en un alvéolo después de una extracción sobre todo durante los primeros 3 meses post extracción (minimizar la reabsorción ósea tanto vertical como horizontal del alvéolo) con la ayuda de materiales de sustitución ósea.^{52,53}

En otras palabras, el objetivo de la preservación alveolar es ayudar a mantener el volumen óseo lo más parecido a lo normal.⁵²

5.2 Alvéolo

5.2.1 Cicatrización de un alvéolo post-extracción

Una extracción dental lleva consigo después un proceso de cicatrización alveolar a través de la reparación y regeneración ósea que aproximadamente dura de 4 a 6 meses.⁵²

Amler describió en 1969, que después de una extracción el alvéolo va a pasar por 5 estadios para completar su cicatrización.^{52,54}

- Estadio I. Formación inmediata del coágulo sanguíneo (eritrocitos y leucocitos) para provocar la hemostasia.⁵²
- Estadio II. Aproximadamente a partir del cuarto o quinto día el coágulo sanguíneo es reemplazado por tejido de granulación. A su vez también inicia la angiogénesis (formación de capilares).⁵²
- Estadio III. Aproximadamente en los días 14 a 16, el tejido de granulación ahora es reemplazado por tejido conectivo y se recubre completamente de epitelio.⁵²

- Estadio IV. A partir de los días 7 a 10 en la base y periferia del alvéolo se comienza a calcificar tejido osteoide. Aproximadamente durante la cuarta y sexta semana, debajo de este tejido osteoide habrá mucha actividad osteoblástica, proliferación de células y de tejido conectivo. Y el hueso trabecular estará rellenando casi por completo el alvéolo.⁵²
Ya para la octava semana la osteogénesis deberá haber disminuido.⁵²
- Estadio V. Para las semanas 4^a a 5^a el alvéolo habrá logrado una epitelización completa, de la 5^a a la 10^a el relleno óseo en el alvéolo estará completado y para la semana 16 la actividad osteogénica será casi nula. Y aunque el relleno óseo continuara por más meses, no se podrá alcanzar el nivel óseo normal.^{52,54}

5.2.2 Cambios fisiológicos e histológicos del alvéolo post-extracción

A nivel de tejidos duros.

El proceso de reabsorción fisiológica de la pared alveolar se divide en 2 fases:

- Fase 1. El hueso cortical se reabsorbe y es reemplazado por hueso reticular. La pérdida vertical de la cresta es mayor.^{52,54}
- Fase 2. De esta fase se desconoce su causa, pero habrá una reabsorción de las superficies externas de las paredes vestibular y lingual/palatina.⁵²

A nivel de tejidos blandos.

Posterior a la extracción de un diente la entrada del alvéolo no queda cubierta por tejido blando, dejando un espacio abierto en boca. Este alvéolo va a cicatrizar por segunda intención, es decir, en las semanas posteriores a la extracción, las células empiezan a multiplicarse y proliferarse para producir un aumento en el volumen del tejido alrededor del alveolo y así llenar el espacio vacío y cubrir la entrada del mismo. A medida que los tejidos blandos rellenan y cicatrizan el alvéolo, producen cambios en la forma y contorno de estos, cambios que a su vez van a estar relacionados con los cambios que ocurren en el tejido duro subyacente.⁵³

5.2.3 Cambios dimensionales del alvéolo post-extracción

En diversos estudios han sido investigados los cambios dimensionales que ocurren en un alvéolo después de una extracción dental, ya que los autores difieren en la cantidad de pérdida ósea. Sin embargo, todos coinciden en que el volumen óseo se ve reducido tanto en anchura como en altura (algunos otros lo mencionan como pérdida vertical y horizontal o como pérdida en sentido vestíbulo palatino/lingual y apicocoronar), siendo mayor la pérdida en sentido horizontal que la vertical.^{52,53}

En el primer año post-extracción es cuando ocurre la mayoría de cambios dimensionales, con la reducción en sentido horizontal de la cresta en un 50%. Schropp demostró que aproximadamente 2/3 de esta reducción se da los primeros 3 meses, sobre todos los primeros 30 días después de la cirugía.^{52,54,55} (véase tabla 4)

PERDIDA DE CRESTA ALVEOLAR (orientación)	PERDIDA DE CRESTA ALVEOLAR (% y mm)	PERDIDA DE CRESTA ALVEOLAR (semanas/meses)
ANCHO	20% de reabsorción	A las 8 semanas postextracción
	50% total de reabsorción	A los 6-12 meses postextracción (2/3 de esta reducción durante los primeros 3 meses y sobre todo los primeros 30 días)
	Medidas clínicas	
	4-5 mm de reabsorción	A los 6 meses postextracción
	5-7 mm de reabsorción	A los 12 meses postextracción
ALTURA	50% total de reabsorción	A los 6 meses postextracción
	Medidas clínicas	
	3-4 mm de reabsorción	A los 6 meses postextracción

Tabla 4. Cambios dimensionales del alvéolo post-extracción.^{52,53,54,56}

Se ha comprobado que el tercio coronal del alvéolo es el lugar donde más cambios dimensionales hay post-extracción, ya que es donde hay más cantidad de hueso cortical, esto independientemente de si levanta un colgajo o no. Aunque hablando de colgajo, algunos otros autores si han concluido que en procedimientos donde se realiza colgajo existe más reabsorción de los tejidos en comparación de las exodoncias sin colgajo.⁵²

Hay que tener en cuenta que estos cambios dimensionales también van a depender de otros factores, como alteraciones sistémicas, número, proximidad y localización del o los dientes a extraer, condición del alvéolo antes de la extracción, consumo de tabaco, biotipo periodontal del paciente y el tipo de rehabilitación que se quiera llevar a cabo después.^{52,54}

5.2.4 Clasificación de defectos del alvéolo post-extracción

Para clasificar a los alvéolos post-extracción nos centraremos en la clasificación de Seibert en 1983 y Allen en 1985.⁵³

Seibert los clasifica en 3 clases según el componente horizontal o vertical del defecto:

- Clase I. Existe una pérdida vestibulolingual, pero la dimensión apicocoronaria de la cresta se mantiene normal.⁵³
- Clase II. Existe una pérdida apicocoronaria, pero la dimensión vestibulolingual de la cresta se mantiene normal.⁵³
- Clase III. Existe tanto pérdida de la cresta en dimensión vestibulolingual como en dimensión apicocoronaria. En otras palabras, existe una pérdida de altura y anchura de la cresta.⁵³

Allen igual los clasifica en 3 clases, pero este se basa según en la severidad del defecto:

- Leve. Defecto menor a 3 mm.
- Moderado. Defecto que va de 3 a 6 mm.
- Severo. Defecto mayor a 6 mm.⁵³

5.3 Biomateriales en la preservación alveolar

El objetivo de un material idóneo para la preservación alveolar es evitar la reducción volumétrica que existirá en el alvéolo post-extracción y proporcionar

un soporte para la formación de hueso, es decir, el material debe permitir el mantenimiento de las dimensiones horizontales y verticales normales que existían antes de la extracción.^{53,54}

Algunos de los materiales que se utilizan para este propósito son: materiales de relleno (injertos óseos autógenos, alógenos, xenogénicos y aloplásticos), materiales de barrera (membranas), esponjas reabsorbibles de colágeno, plasma rico en plaquetas y células multipotenciales.^{52,53,54}

MATERIALES DE RELLENO

Los materiales utilizados como injertos óseos deben ser biocompatibles y no tóxicos (que no generen reacciones alérgicas, inflamatorias o inmunes), es decir, el material debe integrarse y ser bien tolerado por el huésped de tal forma que proporcione un andamiaje adecuado para la formación de nuevo hueso dentro de él.⁵⁴

Para la curación del alvéolo post-extracción, los materiales de injerto actúan mediante 3 funciones: osteogénesis, osteoinducción y osteoconducción.^{52,54}

- **Osteogénesis.** La osteogénesis se refiere al proceso de formación de hueso, esta se logra cuando se trasplantan osteoblastos viables y percursoros celulares con el material de injerto. Los autoinjertos son los ideales para cumplir esta situación.⁵⁴
- **Osteoinducción.** Como su nombre lo dice, se refiere a la capacidad de inducir la formación de hueso nuevo a través de la diferenciación de células de tejido conectivo en células formadoras de hueso con ayuda de agentes inductores. Tanto los aloinjertos desmineralizados congelados como las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) son las opciones utilizadas para actuar como agentes inductores en este proceso.⁵⁴
- **Osteoconducción.** Es la capacidad de ciertos materiales no vitales de servir como andamios o estructuras de soporte para la introducción de osteoblastos dentro del defecto óseo y así facilitar el crecimiento y aposición de nuevo hueso.⁵⁴

Hablando de los materiales de injerto óseo se dividen según su origen en autoinjertos, aloinjertos, xenoinjertos e injertos aloplásticos, cada uno de estos con diferentes ventajas y desventajas.⁵⁴ (véase tabla 5)

INJERTO ÓSEO	ORIGEN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Autoinjerto (material autólogo)	Proviene del mismo individuo, se toman de un sitio donante y se implantan en un lecho receptor.	<ul style="list-style-type: none"> • Osteogénico. • Osteoconductor. • Osteoinductor. • No transmiten enfermedades. • Económicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alta tasa de reabsorción (conlleva a una disminución de volumen óseo en un 50% después de 6 meses). • No son almacenables.
Aloinjerto (material homólogo)	Se trasfiere a través de un miembro de la misma especie (bancos de hueso de cadáveres). Pueden ser mineralizados o desmineralizados.	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoconductor. • Osteoinductor. • Son almacenables. 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede transmitir enfermedades. • Rechazo del cuerpo al material. • Costo elevado.
Xenoinjerto (material heterólogo)	Proviene de especies diferentes a la del individuo receptor (injertos bovinos, porcinos o coral natural).	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoconductor. • Son almacenables. 	<ul style="list-style-type: none"> • No es osteoinductor. • Costo elevado.
Injerto aloplástico	Sintético	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoconductor. • No transmiten enfermedades. • Almacenamiento sencillo 	<ul style="list-style-type: none"> • No es osteoinductor. • En algunos casos el paciente puede sufrir una reacción a cuerpo extraño.

Tabla 5. Injertos óseos según su origen.^{52,54}

Aloinjertos

Los aloinjertos proveen al sitio quirúrgico el componente principal del tejido óseo: colágeno tipo I.⁵⁴

En los años setenta se introdujeron como injertos mineralizados:

- Freeze Dried Bone Allograft (FDBA). Es hueso mineralizado desecado y congelado. Keith y Salama en el 2007 reportaron que este tipo de injerto tiene sales de calcio y fosfato por lo que su tasa de reabsorción es más lenta en comparación con su contrario, el desmineralizado. A parte, aporta la porosidad, trabeculado y matriz natural del colágeno que tiene

el hueso humano. Su presentación se basa en masillas, geles, esponjas de colágeno y láminas.^{54,54}

Y a finales de los años ochenta como injertos desmineralizados:

- Demineralized Freeze Dried Bone Allograft (DFDBA). Es hueso desmineralizado desecado y congelado. Es un material osteoconductor y osteoinductor debido a que contiene proteínas óseas morfogénicas (BMP) por lo que se vuelve apto para tratamientos regenerativos orales. Los resultados con este material de injerto se han visto a los 4 meses post-extracción con la formación de hueso vital y ayudando a mantener las dimensiones del alvéolo.^{52,54}

Xenoinjertos

El más conocido es el Bio-Oss®, un injerto de origen bovino (hueso inorgánico desproteinizado mineral) que ha mostrado capacidad para mantener las dimensiones del alvéolo post-extracción.⁵⁴

Una variable de este, es el Bio-Oss® collagen el cual de igual manera va a ayudar a preservar las dimensiones del alvéolo post-extracción, pero aparte, retrasará la cicatrización del alvéolo post-extracción lo cual será beneficioso para mantener la estructura del mismo.⁵²

Y aunque no se ha observado que sea osteoinductor, si promueve la formación de tejido duro.⁵²

Injertos aloplásticos

Dentro de estos encontramos a la hidroxiapatita sintética, cristales bioactivos y fosfato β -tricálcico.⁵⁴

- Hidroxiapatita. Material de fosfato de calcio ideal para la preservación del alvéolo post-extracción a largo plazo, gracias a su baja tasa de reabsorción. Las partículas de la hidroxiapatita se adhieren a las paredes del alvéolo e interactúan con las células óseas para promover la formación de tejido óseo nuevo en el área del alvéolo.⁵⁴

Aunque no es el material ideal si se planea rehabilitar en un futuro con algún implante si lo es para la rehabilitación con prótesis fija.⁵⁴

- Fosfato β -tricálcico. Es un material con una tasa de reabsorción lenta que, a pesar de su similitud química y estructural con el tejido óseo, tiene desventajas significativas: debido a la lenta reabsorción puede ser

que hasta en 5 años se sigan encontrando partículas de material que no han sido reabsorbidas ni reemplazadas por hueso nuevo, lo cual es un problema si se planea colocar implantes.⁵⁴

Aun así, con sus desventajas, sigue proporcionando muy buen entorno para la preservación del alvéolo post-extracción.⁵⁴

- Cristales bioactivos. Son materiales que se obtienen de la combinación de hidroxiapatita con fosfato β -tricálcico. Froum en el 2002 demostró que el Bioglass® es un material capaz de promover la formación de tejido óseo en el alvéolo después de la extracción dental.⁵⁴

Es, además, osteoconductor y tiene un efecto bueno sobre la cicatrización después de 6 a 8 semanas.⁵⁴

MATERIALES DE BARRERA

Las membranas deben cumplir varias funciones: Retención del injerto óseo (que el injerto no se pierda o desplace sin antes haberse integrado al hueso), aislamiento de los tejidos blando (separar el alvéolo y el injerto óseo del tejido blando para que no intervengan en la osteogénesis) y evitar invasión de tejidos blandos.⁵²

Estas pueden clasificarse en 2, reabsorbibles y no reabsorbibles:

Membranas reabsorbibles. Estas membranas están diseñadas como su nombre lo dice para reabsorberse, por lo que se hace muy ventajosa al no necesitar una segunda cirugía para retirarse. Pueden ser de 3 tipos: membranas de colágeno animal, membranas sintéticas (a partir de polímeros biocompatibles como poliésteres alifáticos, ácido poliláctico y poliglicólico) y membranas alógenas.⁵²

Membranas no reabsorbibles. Estas membranas no son reabsorbidas por el cuerpo por lo que puede aumentar el riesgo de exposición durante la cicatrización lo cual podría llevar a una colonización bacteriana y aumentar el riesgo de infección, otra desventaja es el requerimiento de una segunda fase quirúrgica para su eliminación. Sin embargo, la ventaja de estas es que permiten una visión directa de la formación de hueso en el área afectada al

momento de su retirada. Un ejemplo de estas son el politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) y el ePTFE reforzado con titanio.⁵²

Para saber en qué situación utilizar cada uno de los materiales de injerto y membranas, Misch y Dietsch sugirieron una clasificación que va en base al número de paredes óseas que permanezcan en el alvéolo post-extracción:

- 5 paredes óseas remanentes. Utilizar cualquier material de injerto reabsorbible.⁵²
- 4 paredes óseas remanentes. Utilizar un autoinjerto o material aloplástico mineralizado + una membrana de barrera.⁵²
- 2 o 3 paredes óseas remanentes. Utilizar un aloinjerto + material aloplástico mineralizado + autoinjeto + membrana reabsorbible.⁵²
- 1 pared ósea remanente. Utilizar autoinjerto cortical fijado al hueso receptor.⁵²

5.4 Técnica quirúrgica

El material específico y la técnica utilizada para la preservación alveolar pueden variar según las necesidades del paciente y la preferencia del cirujano, por lo que es complicado dar un protocolo preciso ya que no hay evidencia de mejora de una técnica sobre otra.⁵⁷

Se han utilizado varias técnicas para la preservación alveolar, incluyendo: técnica de cierre primario, cierre parcial de la herida, sin cierre primario o injerto para sellar el alvéolo.⁵⁸

Independientemente de la técnica de cierre, la preservación del alvéolo sigue siendo eficaz, aunque se puede destacar que la técnica más sencilla sería logrando un cierre primario del alvéolo que permita así la cicatrización biológica del mismo.^{53,58}

Finalmente, todas las técnicas concluyen lo mismo, lo más importante es llevar a cabo una técnica de extracción atraumática con el fin de preservar lo mejor posible las paredes del alvéolo.^{54,57}

Se debe evitar entonces la expansión del alvéolo para disminuir el riesgo de fractura de las paredes óseas. Lo mejor sería usar sistemas de extracción vertical y evitar las fuerzas de rotación o vestibulo linguales/palatinas que se producen con los fórceps, aunque no en todos los casos es posible pues todo

dependerá del diente que se esté tratando. Por ejemplo, hay casos en donde los movimientos de luxación no se pueden llevar a cabo de manera correcta y es inminente la fractura de alguna tabla ósea por lo que lo mejor será hacer odontosección y así evitar el riesgo de alterar la forma tridimensional del alvéolo.^{54,57}

Una vez extraído el diente, si existe presencia de tejido de granulación, debe eliminarse debridando cuidadosamente el alvéolo con una cureta de Lucas para posteriormente descartar la presencia de fenestraciones o dehiscencias evaluando el alvéolo con una sonda periodontal. Por último, el alvéolo debe irrigarse con abundante solución salina.^{54,57}

Seguido a esto, se debe introducir el material de injerto cuidadosamente con una técnica antiséptica. Este debe ser hidratado al menos 15 o 20 minutos antes de uso ya sea con solución salina o sangre proveniente del mismo paciente para obtener una consistencia adecuada y así una fácil manipulación por el operador. El empaquetamiento del injerto dentro del alvéolo debe ser suave para permitir que se forme el coágulo sanguíneo en el espacio entre las partículas del injerto.^{54,57}

Posterior a la colocación del injerto, es de gran ayuda colocar suturas para así mantener los tejidos blandos en su lugar y a la vez estabilizar el material de injerto.⁵⁷

Colocar una membrana sobre el injerto es solo una alternativa para promover la regeneración y proteger el área durante la cicatrización, aunque usando estas, el cierre primario sería difícil de lograr.⁵⁷

Si se selecciona una membrana, esta deberá ser posicionada encima del injerto a la altura de la cresta ósea, con sus márgenes recortados para lograr una buena adaptación de las papilas interdentes y finalmente para inmovilizarla, estabilizar el coágulo y evitar pérdida de injerto durante el postoperatorio se pueden colocar puntos de sutura (colchonero horizontal o en X) de preferencia, sutura reabsorbible.⁵⁴

Una vez terminado el procedimiento quirúrgico se le deben dar instrucciones postoperatorias al paciente:

- Prescripción de medicación (analgésicos, antiinflamatorios y antibióticos).⁵⁴
- Recomendaciones de cuidado postoperatorias.⁵⁴

- A la primera semana después de haber realizado el procedimiento quirúrgico se le debe citar para valoración y si es necesario, reforzar la higiene oral en el sitio intervenido.⁵⁴
- 7 a 10 días postoperatorios se debe citar al paciente para retirar la sutura.⁵⁴
- En caso de haber colocado una membrana no reabsorbible, su remoción de boca será después de la 5ta semana con ayuda de un explorador o una pinza de curación.⁵⁴

6 CUADRO COMPARATIVO DE ANDAMIOS EN LA ALVEOLITIS Y PRESERVACIÓN DE ALVÉOLO

	ALVEOLITIS	PRESERVACIÓN DE ALVÉOLO
ALGINATO	Ventajas	
	<p>Es biocompatible, la biodegradabilidad de los hidrogeles se da en pH neutro, su no toxicidad lo hace ser antibacteriano contra bacterias como <i>Staphylococcus aureus</i>. Los hidrogeles y esponjas ayudan a la curación de heridas (es hemostático, mantiene un ambiente húmedo, induce la formación de tejido de granulación, es quimiotáctico a monocitos para ayudar a la estimulación de citoquinas y a su vez de factores proinflamatorios para una mejor cicatrización), promueve la neovascularización después de 14 días a su colocación y gracias a su tamaño de por en los hidrogeles menor a 5 nm puede ser un excelente vehículo de fármacos. 17,18,19,21</p>	<p>Es biocompatible, su bioactividad va ayudar al transporte de células en el sitio que se necesite, tiene propiedades osteogénicas y angiogénicas lo cual va ayudar a la regeneración del tejido óseo. Los hidrogeles mezclados con MSC indiferenciadas ayudadas con BMP (2 y 7) y TGF-β pueden inducir su diferenciación a osteocitos maduros. 17,18,19,21</p>

	Desventajas	
	<p>Su biodegradabilidad solo se da en los hidrogeles reticulados con iones por medio de hidrolisis, ya que naturalmente no existe una enzima que por sí sola pueda degradarlo.^{18,19,21}</p> <p>Su adquisición comercial está limitada.</p>	<p>Resistencia mecánica débil</p> <p>Su adquisición comercial está limitada.^{18,19,21,22}</p>

	ALVEOLITIS	PRESERVACIÓN DE ALVÉOLO
COLÁGENO	Ventajas	
	<p>Es biocompatible ya que actúa como matriz orgánica para promover la adhesión y proliferación celular, es biodegradable por la colagenasa y bioabsorbible. No induce ninguna respuesta inflamatoria o inmunológica por lo que no es tóxico. Las esponjas de colágeno tipo I van ayudar a la cicatrización de heridas ya que absorben exudado tisular, manteniendo un ambiente húmedo y generando una estructura artificial similar a la del coágulo, deteniendo el sangrado, reduciendo la inflamación y dolor postoperatorio y protegiendo de infecciones bacterianas (antibacteriano). A su vez por medio de la deposición de fibras el colágeno puede aumentar la resistencia a la tracción de la herida. Puede servir de vehículo para la administración de fármacos a corto plazo (3 a 7 días).^{24,27,29}</p>	<p>Es biocompatible ya que actúa como matriz orgánica, es bioactivo ayudando a la proliferación y diferenciación de osteoblastos. Actúa como membrana de barrera para el crecimiento interno de fibroblastos en el defecto y así permitir mantener un buen nicho para la regeneración ósea.</p> <p>Es un excelente vehículo de transporte para los injertos óseos en defectos alveolares.^{24,27,29}</p>

	Desventajas	
	Costo elevado. ²⁷	Resistencia mecánica débil y costo elevado. ^{7,32}

	ALVEOLITIS	PRESERVACIÓN DE ALVÉOLO
QUITOSANO	Ventajas	
	<p>Al ser un polímero se vuelve biodegradable por enzimas como lisosima o quitinasa dependiendo del grado de desacetilación que tenga. Los quitosanos comerciales tienen un DD de 60 y 90% por lo que su degradación es en meses sin producir inflamación.</p> <p>Su carga positiva le da la propiedad de ser hemostático, ya que puede interactuar con proteínas y glicolípidos negativos que se encuentran en los glóbulos rojos aumentando la viscosidad en la sangre, activando la adhesión celular y plaquetaria induciendo la hemostasia fisiológica (el quitosano puede aumentar hasta en un 130% más la liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas).</p> <p>Es biocompatible ya que su estructura es muy similar a la de los glicosaminoglucanos, antibacteriano contra <i>Staphylococcus aureus</i> y analgésico suprimiendo la expresión de citosinas proinflamatorias. ^{12,34,38,39}</p>	<p>Es bioactivo promoviendo el crecimiento y diferenciación de odontoblastos para promover la osteogénesis y mejorar la reparación ósea. Es capaz de aumentar gran porcentaje de la densidad ósea para la reparación de un alvéolo (98.2% en apical, 29.3% en zona media y 10.8% en total de la densidad ósea normal).</p> <p>Es biocompatible ya que su estructura es muy similar a la de los glicosaminoglucanos, biodegradable, antibacteriano y puede actuar como agente hidratante para promover la osteoconducción. ^{12,34,38,39}</p>

Desventajas	
Costo elevado y su adquisición comercial está limitada. ⁴²	Resistencia mecánica débil y su adquisición comercial está limitada. ^{12,42}

Avilés Zinzun Michelle [Tablas de propia autoría]. Facultad de Odontología, UNAM. Seminario de titulación en áreas básicas y clínicas (Cirugía Oral) septuagésima promoción; 2023.

CONCLUSIONES

Este trabajo se centró en la búsqueda de información acerca de la ingeniería de tejidos para posteriormente poder nos enfocar en la comparación de los andamios más estudiados de la TE, y aplicarlos específicamente en el campo bucomaxilofacial.

El alginato, colágeno y quitosano son andamios naturales que individualmente y en colectivo con otros biomateriales, proteínas o genes, son candidatos terapéuticos para ayudar a la regeneración de un tejido lesionado.

Enfocándonos especialmente en la terapéutica de la alveolitis y en la técnica quirúrgica de preservación alveolar, estos 3 biomateriales han mostrado distintas propiedades que han llegado a ser muy beneficiosas, como su biocompatibilidad con el tejido dañado, su biodegradabilidad cuando ya es sustituido por el tejido nuevo, su bioactividad para permitir la diferenciación y proliferación celular, su función como antibacterianos, hemostáticos y analgésicos, el poder ser vehículos en la administración de fármacos y no tóxicos evitando alguna respuesta inflamatoria o inmunológica.

Entonces, el uso y/o la elección de un andamio ideal dependerá de cada caso en particular, y de las necesidades que se requieran cumplir durante la terapéutica alveolar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ensanya A, Wojciech C, Vehid M, Hae-Won K, Knowles J. Tissue engineering in dentistry. Rev The Journal of Dentistry [Internet]. 2014 [Citado el 18 de septiembre de 2023];42(8):915-928. Disponible en: <https://goo.su/6vm9u> doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.05.008>
2. Berthiaume F, Maguire T, Yarmush M. Tissue Engineering and Regenerative Medicine: History, Progress, and Challenges. Rev Chem Biomol Eng [Internet]. 2011 [Citado el 18 de septiembre de 2023]; 2:403-30. Disponible en: <https://goo.su/v8K4> doi: 10.1146/annurev-chembioeng-061010-114257. Citado en Pubmed; PMID 22432625
3. Curbelo S, Meneses R, Pereira V, Tapia G. Bone regeneration as an example of tissue engineering in dentistry, with emphasis on the development of scaffolds [Internet]. 2020 [Citado el 19 de septiembre de 2023]; 22(36):74-86. Disponible en: <https://goo.su/eK0c> doi: [10.22592/ode2020n36a9](https://doi.org/10.22592/ode2020n36a9)
4. Preeti S, Pradeep K, Rachna S, Vijaya D, Dhot P. Tissue Engineering; Current Status & Futuristic Scope. Rev J Med Life [Internet]. 2019 [Citado el 19 de septiembre de 2023]; 12(3): 225–229. Disponible en: <https://goo.su/zDj1> doi: [10.25122/jml-2019-0032](https://doi.org/10.25122/jml-2019-0032). Citado en Pubmed; PMID 31666821
5. Larsson L, Decker A, Nibali L, Pilipchuk S, Berglundh T, Giannobile W. Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. Rev Dent Res [Internet]. 2016 [Citado el 20 de septiembre de 2023]; 95(3): 255–266. Disponible en: <https://goo.su/Fqz7cz> doi: [10.1177/0022034515618887](https://doi.org/10.1177/0022034515618887). Citado en Pubmed; PMID 26608580
6. Cuevas M, Suaste F, Álvarez M. Ingeniería de tejidos y su potencial aplicación en las ciencias odontológicas. En: Medina C, Scougall R, Lara E, Robles N, Gonzáles B, Cuevas M, et al. Revisiones en odontología. 1ra ed. México: Río Subterráneo; 2022. pp. 36-44
7. Ceccarelli G, Presta R, Benedetti L, Cusella M, Marco S, Rodriguez R. Rev Int de células madre [Internet]. 2017 [Citado el 21 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://goo.su/bzMQrA> doi: [10.1155/2017/4585401](https://doi.org/10.1155/2017/4585401). Citado en Pubmed; PMID 28337223

8. Roldán S, Vargas C, Mejía M, Zapata J, Moncada M. Ingeniería de tejidos y aplicaciones [Internet]. Medellín: Fondo Editorial; 2016 [Citado el 23 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://goo.su/pdVT>
9. Morales D. Ingeniería tisular como puntal de la medicina regenerativa en estomatología. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2014 [Citado el 23 de septiembre de 2023]; 51(3):288-304. Disponible en: <https://goo.su/mfGC>
10. Rodríguez C. Estudio y caracterización de andamios 2D y 3D funcionalizados con RGD-cys-D1 para su aplicación en ingeniería de tejidos en el tratamiento de lesiones de cartílago articular humano. [Tesis doctoral]. Coruña: Universidad Da Coruña; 2020. 202 p. [Citado el 23 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://goo.su/zMUehJA>
11. Loh Q, Choong C. Three-Dimensional Scaffolds for Tissue Engineering Applications: Role of Porosity and Pore Size. Rev Tissue Eng Part B [Internet]. 2013 [Citado el 24 de septiembre de 2023]; 19(6):485–502. Disponible en: <https://goo.su/ziTwb> doi: [10.1089/ten.teb.2012.0437](https://doi.org/10.1089/ten.teb.2012.0437). Citado en Pubmed; PMID 23672709
12. Rodríguez M, Vega B, Ramoa R, Saldaña D, Quiñones L. Chitosan and Its Potential Use as a Scaffold for Tissue Engineering in Regenerative Medicine. Rev Biomed Res Int [Internet]. 2015 [Citado el 25 de septiembre de 2023]. Disponible en <https://goo.su/lpy7E> doi: [10.1155/2015/821279](https://doi.org/10.1155/2015/821279). Citado en Pubmed; PMID 26504833
13. Stoppel W, Ghezzi C, McNamara S, Black L, Kaplan D. Clinical applications of naturally derived biopolymer-based scaffolds for regenerative medicine. Rev Ann Biomed Eng [Internet]. 2014 [Citado el 26 de septiembre de 2023]; 43(3):657-680. Disponible en: <https://goo.su/Q8C6a5j> doi: [10.1007/s10439-014-1206-2](https://doi.org/10.1007/s10439-014-1206-2). Citado en Pubmed; PMID 25537688
14. Jostein H, Basu P, Sukul M, Mano J, Reseland J. Injectable Biomaterials for Dental Tissue Regeneration, Rev Int J Mol Sci [Internet]. 2020 [Citado el 26 de septiembre de 2023]; 21(10): 3442. Disponible en: <https://goo.su/7JYsYE> doi: [10.3390/ijms21103442](https://doi.org/10.3390/ijms21103442). Citado en Pubmed; PMID 32414077
15. Sun J, Tan H. Alginate-Based Biomaterials for Regenerative Medicine Applications. Rev Materials (Basel) [Internet]. 2013 [Citado el 26 de

- septiembre de 2023]; 6(4): 1285–1309. Disponible en: <https://goo.su/ZpiT> doi: [10.3390/ma6041285](https://doi.org/10.3390/ma6041285). Citado en Pubmed; PMID 28809210
16. Xie Y, Reddy S, Jorgensen M, Zhang X. Alginate microfibers as therapeutic delivery scaffolds and tissue mimics. *Rev Exp Bio Med* [Internet]. 2022 [Citado el 27 de septiembre de 2023]; 247(23): 2103–2118. Disponible en: <https://goo.su/IDRu8> doi: [10.1177/15353702221112905](https://doi.org/10.1177/15353702221112905). Citado en Pubmed; PMID 36000165
17. Venkatesan J, Nithya R, Sudha P, Kim S. Chapter Four - Role of Alginate in Bone Tissue Engineering. *Rev Advances in Food and Nutrition Research* [Internet]. 2014 [Citado el 27 de septiembre de 2023]; 73: 45–57. Disponible en: <https://goo.su/CZ1xme1> doi: <https://doi.org/pbidi.unam.mx:2443/10.1016/B978-0-12-800268-1.00004-4>
18. Farshidfar N, Iravani S, Varma R. Alginate-Based Biomaterials in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Rev Mar Drugs* [Internet]. 2023 [Citado el 28 de septiembre de 2023]; 21(3): 189. Disponible en: <https://goo.su/07IUUbh> doi: 10.3390/md21030189. Citado en Pubmed; PMID 36976238
19. Lee K, Mooney D. Alginate: properties and biomedical applications. *Rev Prog Polym Sci* [Internet]. 2013 [Citado el 29 de septiembre de 2023]; 37(1): 106–126. Disponible en: <https://goo.su/UO8B> doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003. Citado en Pubmed; PMID 22125349
20. Rubio I, Bernáldez J, Moreno A, Vilanova C, Juárez P, Licea A, Castro A. Scaffolds based on alginate-PEG methyl ether methacrylate-*Moringa oleifera*-*Aloe vera* for wound healing applications. *Rev Carbohydrate Polymers* [Internet]. 2019 [Citado el 30 de septiembre de 2023]; 206: 455–467. Disponible en: <https://goo.su/Nq8M4> doi: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.11.027>
21. Hurtado A, Aljabali A, Mishra V, Tambuwala M, Serrano A. Alginate: Enhancement Strategies for Advanced Applications. *Rev Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [Citado el 30 de septiembre de 2023]; 23(9): 4486. Disponible en: <https://goo.su/mdOvoUs> doi: 10.3390/ijms23094486. Citado en Pubmed; PMID 35562876

22. Jayachandran V, Subramanian S, Appana P, Devi Y, Hun G. Alginate-based Composite Microspheres: Preparations and Applications for Bone Tissue Engineering. *Rev Curr Pharm Des* [Internet]. 2022 [Citado el 30 de septiembre de 2023]; 28(13):1067-1081. Disponible en: <https://goo.su/8whQWz> doi: 10.2174/1381612828666220518142911. Citado en Pubmed; PMID 35593346
23. Venkatesan J, Bhatnagar I, Manivasagan P, Hwa Kang K, Kim S. Alginate composites for bone tissue engineering: A review. *Rev International Journal of Biological Macromolecules* [Internet]. 2015 [Citado el 1 de octubre de 2023]; 72: 269-281. Disponible en: <https://goo.su/SUUi> doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.07.008>
24. Dong C, Yonggang L. Application of Collagen Scaffold in Tissue Engineering: Recent Advances and New Perspectives. *Rev Polymers (Basel)* [Internet]. 2016 [Citado el 1 de octubre de 2023]; 8(2): 42. Disponible en: <https://goo.su/n7VxDA> doi: 10.3390/polym8020042. Citado en Pubmed; PMID 30979136
25. Zhao C, Xiao Y, Ling S, Pei Y, Ren J. Structure of Collagen. In: Ling, S. (eds) *Fibrous Proteins. Methods in Molecular Biology* [Internet]. New York; 2021. p. 17-25 [Citado el 2 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://goo.su/IYvm>
26. Shoulders M, Raines R. COLLAGEN STRUCTURE AND STABILITY. *Annu Rev Biochem* [Internet]. 2010 [Citado el 2 de octubre de 2023]; 78: 929–958. Disponible en: <https://goo.su/0JoJi> doi: 10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833. Citado en Pubmed; PMID 19344236
27. Lee C, Singla A, Lee Y. Biomedical applications of collagen. *Rev International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2001 [Citado el 3 de octubre de 2023]; 221 (1,2):1-22. Disponible en: <https://goo.su/xt3fl> doi: [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0378-5173\(01\)00691-3](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0378-5173(01)00691-3)
28. Rezvani E, Nourbakhsh N, Akbari M, Zaré M, Ramakrishna S. Collagen-based biomaterials for biomedical applications. *Rev Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* [Internet]. 2021 [Citado el 4 de octubre de 2023]; 109(12):1986-1999. Disponible en:

- <https://goo.su/SyUEt> doi: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/jbm.b.34881>
29. Patino M, Neiders M, Andreana S, Noble B, Cohen R. Collagen as an implantable material in medicine and dentistry. *Rev J Oral Implantol* [Internet]. 2002 [Citado el 4 de octubre de 2023]; 28(5):220-5. Disponible en: <https://goo.su/tXQlb> doi: [https://doi.org/10.1563/1548-1336\(2002\)028<0220:CAAIMI>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1563/1548-1336(2002)028<0220:CAAIMI>2.3.CO;2)
30. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens—structure, function, and biosynthesis. *Rev Advanced Drug Delivery Reviews* [Internet]. 2003 [Citado el 4 de octubre de 2023]; 55(12):1531-1546. Disponible en: <https://goo.su/oZJe> doi: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.addr.2003.08.002>
31. Chattopadhyay S, Raines R. Collagen-Based Biomaterials for Wound Healing. *Rev Biopolymers* [Internet]. 2015 [Citado el 5 de octubre de 2023]; 101(8): 821–833. Disponible en: <https://goo.su/0kWtmy> doi: 10.1002/bip.22486. Citado en Pubmed; PMID 24633807
32. Gu L, Shan T, Ma Y, Tay F, Niu L. Novel Biomedical Applications of Crosslinked Collagen. *Rev Trends in Biotechnology* [Internet]. 2019 [Citado el 6 de octubre de 2023]; 37(5):464-491. Disponible en: <https://goo.su/5Sw82e> doi: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.tibtech.2018.10.007>
33. Binlath T, Thammanichanon P, Rittipakorn P, Thinsathid N, Jitprasertwong P. Collagen-Based Biomaterials in Periodontal Regeneration: Current Applications and Future Perspectives of Plant-Based Collagen. *Rev Biomimetics (Basel)* [Internet]. 2022 [Citado el 6 de octubre de 2023]; 7(2): 34. Disponible en: <https://goo.su/RNyEpSM> doi: 10.3390/biomimetics7020034. Citado en Pubmed; PMID 35466251
34. Zhang C, Hui D, Du C, Sun H, Peng W, Pu X, et al. Preparation and application of chitosan biomaterials in dentistry. *Rev of Biological Macromolecules* [Internet]. 2021 [Citado el 7 de octubre de 2023]; 167(15):1198-1210. Disponible en: <https://goo.su/kWHQt74> doi: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.073>
35. Sáez L, Molinero P, Gonzáles J, Rubio L, Bornstein M, López J. Efficacy of a topical gel containing chitosan, chlorhexidine, allantoin and

- dexpanthenol for pain and inflammation control after third molar surgery: A randomized and placebo-controlled clinical trial. *Rev Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2020 [Citado el 8 de octubre de 2023]; 25(5): e644–e651. Disponible en: <https://goo.su/DDn7y> doi: 10.4317/medoral.23661. Citado en Pubmed; PMID 32683390
36. Gupta A, Rattan V, Rai S. Efficacy of Chitosan in promoting wound healing in extraction socket: A prospective study. *Rev Oral Biology and Craniofacial Research* [Internet]. 2019 [Citado el 9 de octubre de 2023]; 9(1):91-95. Disponible en: <https://goo.su/Dx5nb6> doi: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2018.11.001>
37. Kozusko, Steven D, Riccio, Charles M. Chitosan as a Bone Scaffold Biomaterial. *Rev Craniofacial Surgery* [Internet]. 2018 [Citado el 11 de octubre de 2023]; 29(7):1788-1793. Disponible en: <https://goo.su/gFffOD> doi: 10.1097/SCS.0000000000004909
38. Lestari W, Aisyah W, Salahuddin M, Jaswir I, Idrus E. A glimpse on the function of chitosan as a dental hemostatic agent. *Rev Japanese Dental Science Review* [Internet]. 2020 [Citado el 12 de octubre de 2023]; 56(1):147-154. Disponible en: <https://goo.su/DhCqRs> doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2020.09.001>
39. Aguilar A, Zein N, Harmouch E, Hafdi B, Bornert F, Offner D, et al. Application of Chitosan in Bone and Dental Engineering. *Rev Molecules* [Internet]. 2019 [Citado el 15 de octubre de 2023]; 24(16): 3009. Disponible en: <https://goo.su/9zbQ6> doi: 10.3390/molecules24163009. Citado en Pubmed; PMID 31431001
40. Deng X, Wang D, Zhang D, Sun M, Zhou L, Wang Y, et al. Antibacterial quaternary ammonium chitosan/carboxymethyl starch/alginate sponges with enhanced hemostatic property for the prevention of dry socket. *Rev Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2022 [Citado el 17 de octubre de 2023]; 10: 1083763. Disponible en: <https://goo.su/DaelH3E> doi: 10.3389/fbioe.2022.1083763. Citado en Pubmed; PMID 36704303
41. Ahmed S, Annu, Ali A, Sheikh J. A review on chitosan centred scaffolds and their applications in tissue engineering. *Rev Biological Macromolecules* [Internet]. 2018 [Citado el 19 de octubre de 2023];

- 116:849-862. Disponible en: <https://goo.su/8h7znG> doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.176>
42. Gao h, Wu N, Wang N, Li J, Sun J, Peng Q. Chitosan-based therapeutic systems and their potentials in treatment of oral diseases. Rev Biological Macromolecules [Internet]. 2022 [Citado el 21 de octubre de 2023]; 22(1):3178-3194. Disponible en: <https://goo.su/AY50> doi: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ijbiomac.2022.10.090>
43. Gay C, Arnabat J. Accidentes y complicaciones de la exodoncia. En: Gay C, Berini L. Tratado de Cirugía Bucal Tomo I. Madrid: Ergón, S.A; 2004. pp. 309-339.
44. Chow O, Wang R, Ku D, Huang W. Alveolar Osteitis: A Review of Current Concepts. Rev Oral and Maxillofacial Surgery [Internet]. 2020 [Citado el 22 de octubre de 2023]; 78(8):1288-1296. Disponible en: <https://goo.su/dTJ72> doi: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.joms.2020.03.026>
45. Rakhshan V. Common risk factors of dry socket (alveolitis osteitis) following dental extraction: A brief narrative review. Rev Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery [Internet]. 2018 [Citado el 23 de octubre de 2023]; 119(5):407-411. Disponible en: <https://goo.su/CHhiP> doi: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.jormas.2018.04.011>
46. Anampa M, Onori L, Mendoza G, Escobar N, Viveros L, Arisas J, et al. Alveolitis dental: Factores de riesgo. Rev Odontológica Basadrina [Internet]. 2022 [Citado el 24 de octubre de 2023]; 6(1):28-32. Disponible en: <https://goo.su/p2gKR> doi: <https://doi.org/10.33326/26644649.2022.6.1.1268>
47. Raspall G. Exodoncia simple y complicada. En: Raspall G. Cirugía Oral e Implantología. 2da ed. Panamerica; 2006. pp. 63-94.
48. Hupp J. Prevención y tratamiento de las complicaciones quirúrgicas. En: Hupp J, Ellis E, Tucker M. Cirugía oral y maxilofacial contemporánea. 5ta ed. España: Elviesier; 2010. pp. 185-199
49. Torres D, Serrera M, Romero M, Infante P, García M, Gutiérrez J. Alveolitis seca. Actualización de conceptos. Rev Med. oral patol. oral cir. Bucal [Internet]. 2005 [Citado el 27 de octubre de 2023]; 10(1):77-85. Disponible en: <https://goo.su/cPISKGV>

50. Arizpe J, Martínez J. Coagulación y hemorragia. En: Martínez J. Cirugía oral y maxilofacial. México: El Manuel Moderno; 2009. pp. 237-246.
51. Juodzbaly G, Stumbras A, Goyushov S, Duruel O, Fikret T. Morphological Classification of Extraction Sockets and Clinical Decision Tree for Socket Preservation/Augmentation after Tooth Extraction: a Systematic Review. Rev J Oral Maxillofac Res [Internet]. 2019 [Citado el 28 de octubre de 2023]; 10(3): e3. Disponible en: <https://goo.su/9gnLTy> doi: 10.5037/jomr.2019.10303. Citado en Pubmed; PMID 31620265
52. Arjona E, Flores R, Torres D, Gutiérrez J. PRESERVACIÓN DE ALVEOLOS POSTEXTRACCIÓN. Sociedad Española de cirugía bucal [Internet]. 2012 [Citado el 30 de octubre de 2023]; 2:1-10. Disponible en: <https://goo.su/eJycsvp>
53. García M, García Y, Bascones A. Técnicas de preservación de alveolo y de aumento del reborde alveolar: Revisión de la literatura. Av Periodon Implantol. [Internet]. 2016 [Citado el 30 de octubre de 2023]; 28, 2: 71-81. Disponible en: <https://goo.su/RWLGb>
54. Vargas L, Serrano C, Estrada J. Preservación de alvéolos postexodoncia mediante el uso de diferentes materiales de injerto. Revisión de la literatura. Universitas Odontológica [Internet]. 2012 [Citado el 31 de octubre de 2023]; 31(66):145-181. Disponible en: <https://goo.su/Kr265J>
55. Canullo L, Del Fabbro M, Khijmatgar S, Panda S, Ravidá A, Tommasato G. Dimensional and histomorphometric evaluation of biomaterials used for alveolar ridge preservation: a systematic review and network meta-analysis. Rev Clinical Oral Investigations [Internet]. 2022 [Citado el 31 de octubre de 2023]; 26:141–158. Disponible en: <https://goo.su/igEVwT> doi: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s00784-021-04248-1>
56. Fee L. Socket preservation. Br Dent J [Internet]. 2017 [Citado el 1 de noviembre de 2023]; 222: 579–582. Disponible en: <https://goo.su/pplFi1> doi: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/sj.bdj.2017.355>
57. Kalsi A, Kalsi, J, Bassi, S. Alveolar ridge preservation: why, when and how. Br Dent J [Internet]. 2019 [Citado el 2 de noviembre de 2023]; 227: 264–274 Disponible en: <https://goo.su/TY7zzdH> doi: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41415-019-0647-2>

58. Yafi F, Alchawaf B, Nelson K. What is the Optimum for Alveolar Ridge Preservation? *Rev Dent Clin N Am* [Internet]. 2019 [Citado el 3 de noviembre de 2023]; 63: 399–418. Disponible en: <https://goo.su/uzwZQ8>
doi: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.02.007>