



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**APLICACIÓN DE PROTEÍNAS DERIVADAS DEL
ESMALTE COMO ALTERNATIVA PARA LA
REGENERACIÓN PERIODONTAL.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

LAURA MICHELLE CORONADO MALFAVÓN

TUTORA: Mtra. ELSA MÓNICA TORIZ PICHARDO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Agradezco primeramente a DIOS por darme la oportunidad de concluir este proyecto y haber llegado hasta donde estoy, así como permitirme coincidir en tiempo y espacio con los seres más maravillosos que puso en mi camino.

Comenzaré contigo Papá, Gracias por brindarme tu amor incondicional y porque siempre has estado ahí para apoyarme en los buenos y malos momentos, por demostrarme siempre con el ejemplo que todas las cosas se pueden lograr, si nos lo proponemos. Eres un ejemplo de vida y compromiso a su trabajo, ¡GRACIAS! Por enseñarme e inculcarme el ser trabajadora desde pequeña, espero en algún momento ser tan grande como lo eres tú, y de esa forma honrar tu nombre en todas las formas posibles y siempre estés orgulloso de mí, como yo de ti. TE AMO PAPI.

Gracias Mamí, porque sin ti y tu gran amor no sería quien soy ahora, siempre me has apoyado en cada uno de mis proyectos y a pesar de las dificultades me has alentado a seguir adelante y no darme por vencida, porque has confiado y creído siempre en mí, Gracias por ser mi mejor amiga y confidente, por brindarme la seguridad de contar contigo siempre, pase lo que pase y recibir un abrazo por las buenas obras y un regaño por mis errores. Tú me has enseñado a luchar por mis sueños y de esa forma materializarlos, GRACIAS! Por



tu amor infinito y por supuesto que sabes que este logro también te pertenece, tu nombre está escrito en cada uno de sus capítulos. TE AMO Mamí

Gracias Hermanitos, Nicolle y José Carlos, a ustedes que me soportan a diario, mil gracias por su apoyo, su amor y por darme la bendición tan grande de que sean mis hermanos, los amo con todo mi corazón y espero que esto les sirva de ejemplo y sean también grandes profesionales, que estoy segura que así será.

Gracias Abuelitos, Pepe, Lulú, son un pilar muy importante en mi vida, les agradezco su apoyo y su inmenso amor, por consentirme y ser un impulso grande en mi vida para llegar hasta aquí, los amo de sobremanera, este logro es para ustedes.

Gracias a mi hermosa Familia!, tíos, tías, primos, que sin su apoyo esto no sería posible, cada uno tiene un pedacito de mi corazón.

Gracias a mis amigos, Mariana García, Sandra García, Daniel Arellano, Mariana Alfaro, que son lo más hermoso que me pudo haber dado la vida, valoro mucho su amistad y su apoyo incondicional, va por ustedes también,

Los adoro con el ama!



Gracias Adriana Gaminio por coincidir en la vida, en la carrera y por ser mi confidente!, te amo carnalita Pedro Noé Hernández, gracias por ser un amigo incondicional y no dejarme caer nunca, gracias a los dos por ser mis mejores amigos de la carrera y mis coleguitas,

Lo logramos amigos!.

Gracias Carlos Campos, por brindarme tu apoyo y tu comprensión, pero sobre todo tu cariño y por los ratos increíbles que me haces pasar, llegaste a mi vida para jamás irte, te Adoro Flaquito.

Gracias Jessy por ser mi compañera de seminario y más que eso volverte un gran apoyo para mí, valoro mucho tu amistad que espero que después de esto siga teniendo frutos. Gracias amiga!

Agradezco enormemente a mi tutora Elsa Monica Toriz Pichardo por el apoyo y el tiempo brindado para culminar este proyecto.

Gracias infinitas a la Mtra. Amalia Cruz Chávez por brindarme la oportunidad de realizar este proyecto en el seminario de Periodoncia, por guiarme y apoyarme, porque en todo momento estuvo al pendiente de mí.
¡GRACIAS!



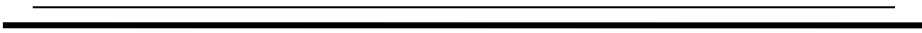
*A mis ángeles en el cielo, que me cuidan y me guían,
definitivamente este logro va para ustedes también,
gracias por confiar en mí y allá en donde quiera que se
encuentren, sé que estarán orgullosos de mí, Gracias
Abuelito Roque (†) Abuelita Ada (†).*

*Universidad Nacional Autónoma de México a la
que pertenezco desde antes de ingresar a ella,
GRACIAS por cada momento vivido en tus aulas y por
todo lo que me brindaste, grandes conocimientos y
gente maravillosa,*

*“Nuestra recompensa se encuentra en el
esfuerzo y no en el resultado, un esfuerzo total
es una victoria completa”*

Mahatma Gandhi

“Orgullosamente, Facultad de Odontología”





ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVO	10
CAPÍTULO I. TEJIDOS PERIODONTALES EN SALUD	11
1.1 Encía.....	12
1.2 Ligamento periodontal.....	16
1.3 Cemento radicular.....	19
1.4 Hueso alveolar.....	21
1.5 Desarrollo embriológico.....	23
1.5.1 Lámina dentaria.....	23
1.5.2 Etapa de casquete.....	24
1.5.3 Etapa de campana.....	24
1.5.4 Vaina epitelial radicular de Hértwig.....	25
CAPÍTULO II. CICATRIZACIÓN PERIODONTAL	26
2.1 Reparación periodontal.....	26
2.2 Nueva inserción periodontal.....	27
2.3 Regeneración periodontal.....	28
CAPÍTULO III. PROTEÍNAS DERIVADAS DEL ESMALTE	31
3.1 Generalidades.....	31
3.2 Defectos óseos periodontales.....	33
3.2.1 Histopatología.....	35
3.2.2 Defectos del hueso marginal.....	36
3.2.3 Defectos del hueso interalveolar.....	37
3.2.4 Pérdida ósea horizontal.....	37
3.2.5 Pérdida ósea vertical.....	37
3.3 Mecanismos de acción.....	39



3.3.1	In Vivo.....	39
3.3.2	In Vitro.....	40
3.4	Indicaciones.....	42
3.5	Contraindicaciones.....	43

CAPITULO IV. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO APLICANDO PROTEÍNAS DERIVADAS DEL ESMALTE.....44

4.1	Técnica quirúrgica.....	44
4.2	Indicaciones posoperatorias.....	47
4.3	Comparación de proteínas derivadas del esmalte con otras técnicas y materiales.....	49

CONCLUSIONES.....51

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
--	-----------



INTRODUCCIÓN

El periodonto está formado por los tejidos de soporte y protección del diente, este se divide en dos partes: la encía, cuya función principal es proteger los tejidos y el aparato de inserción, compuesto por ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar. Estos pueden sufrir variaciones morfológicas y funcionales por cambios relacionados con la edad, así como por factores mecánicos y químicos que causan pérdida ósea y de inserción periodontal, a esto se le conoce como enfermedad periodontal que puede ser de dos tipos: gingivitis o periodontitis.

El tratamiento periodontal regenerador comprende procedimientos especialmente destinados a restaurar las partes del periodonto perdido a causa de la enfermedad periodontal. La regeneración se define como la reproducción o reconstrucción de una parte perdida o lesionada de manera que haya una restauración completa de la arquitectura y la función de los tejidos perdidos o lesionados.⁶ Esto significa que la inserción del diente se regeneró sobre la superficie radicular y presenta formación de cemento nuevo con inserción de fibras de colágena sobre la superficie radicular, mientras que la regeneración del periodonto también incluye el crecimiento de nuevo hueso alveolar.⁶

El tratamiento periodontal consiste en Fase I que consiste en la eliminación de placa dentobacteriana (PDB), raspado y alisado radicular y Fase II o fase quirúrgica que incluye terapias resectivas y regenerativas, dentro de la terapia regenerativa se considera la aplicación de proteínas derivadas del esmalte por su contenido de amelina que es un principal inductor de cementogénesis y por consecuente forma cemento acelular.



Estudios en animales, en humanos e histológicos han demostrado que el uso de proteínas derivadas del esmalte tiene potencial para inducir la regeneración periodontal en la cobertura de recesiones gingivales y defectos intraóseos, por lo que se ha implementado combinar el derivado de la matriz de esmalte en los procedimientos de cobertura radicular y regeneración periodontal.¹ Posee una alta actividad angiogénica favoreciendo la revascularización y conservación del aporte sanguíneo en las etapas de cicatrización periodontal y logra un aumento en las dimensiones ápico-coronales del tejido queratinizado.¹



OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión bibliográfica de proteínas derivadas del esmalte como una alternativa de tratamiento para la regeneración periodontal, así como sus indicaciones, contraindicaciones.

CAPÍTULO I. TEJIDOS PERIODONTALES EN SALUD

El periodonto, también llamado “aparato de inserción” o “tejidos de sostén de dientes”, constituye una unidad de desarrollo, biológica y funcional, que experimenta determinados cambios con la edad y además está sometida a modificaciones morfológicas relacionadas con alteraciones funcionales y del medio ambiente bucal.¹ **Fig. 1**

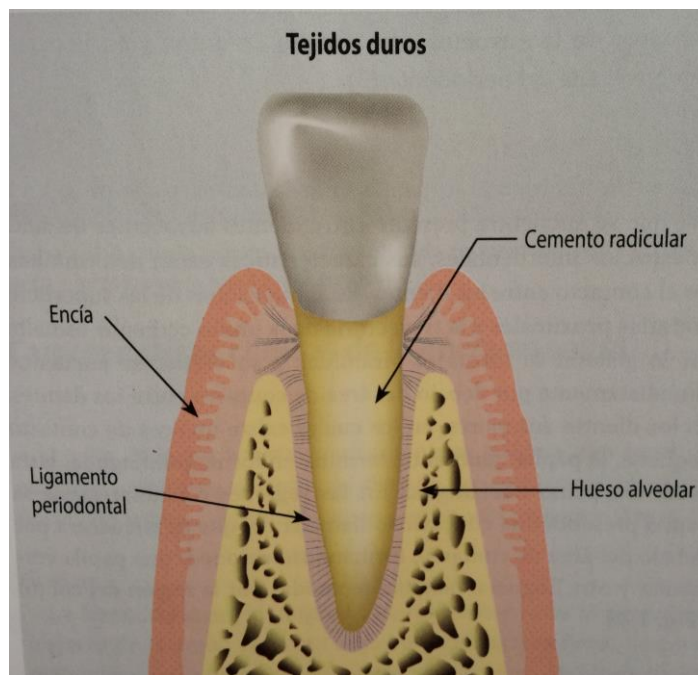


Fig. 1 Esquema que muestra los componentes del periodonto.¹

El periodonto (peri=alrededor, odontos= diente) está constituido por dos tejidos blandos: encía y ligamento periodontal y dos tejidos duros o mineralizados: cemento radicular y hueso alveolar. Todos ellos tienen una interdependencia biológica armoniosa.¹

Las principales funciones del periodonto son:

- Inserción del diente al alveolo.
- Resistir y resolver las fuerzas generadas por la masticación, el habla y la deglución. Mantener la integridad de la superficie separando el medio ambiente externo e interno.¹

1.1 Encía

La encía es parte de la mucosa masticatoria que cubre el proceso alveolar y rodea a los dientes. Se extiende desde el margen de la encía marginal hasta la línea mucogingival. Es el único tejido periodontal visible a la exploración. Está compuesta de una capa epitelial y un tejido conjuntivo y adquiere su forma y textura definitivas con la erupción de los dientes permanentes.¹

La encía se divide, según su ubicación, en tres zonas: la encía insertada o adherida, la cual se adhiere directamente al hueso alveolar subyacente; es de textura firme, de color rosa coral y puede presentar puntilleo que le dan aspecto de cáscara de naranja; la encía libre o marginal que se localiza coronalmente a la encía insertada, que rodea al diente pero no se une a éste, la forma de la encía libre o marginal da origen a un pequeño surco entre el tejido gingival y el diente llamado surco gingival y, la encía interdientaria que se encuentra entre los dientes por debajo del punto de contacto, su forma depende del punto de contacto.¹

La línea mucogingival representa la unión entre la encía insertada y la mucosa alveolar. Esta línea marca las diferencias en la queratinización y translucidez entre la mucosa alveolar y la encía adherida o insertada. El epitelio de la mucosa tapizante es translúcido y pueden observarse pequeños vasos sanguíneos a través de él.¹ **Fig. 2**

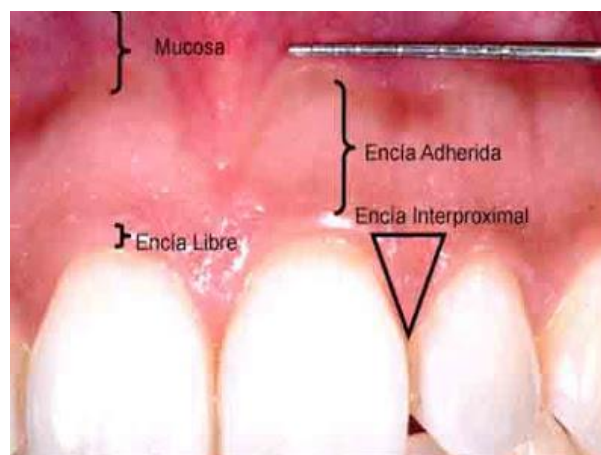


Fig. 2 Encía libre, adherida e interproximal²

El epitelio que constituye a la encía se divide en Epitelio Oral Externo o Bucal, Epitelio del surco y Epitelio de unión.¹ **Fig. 3**

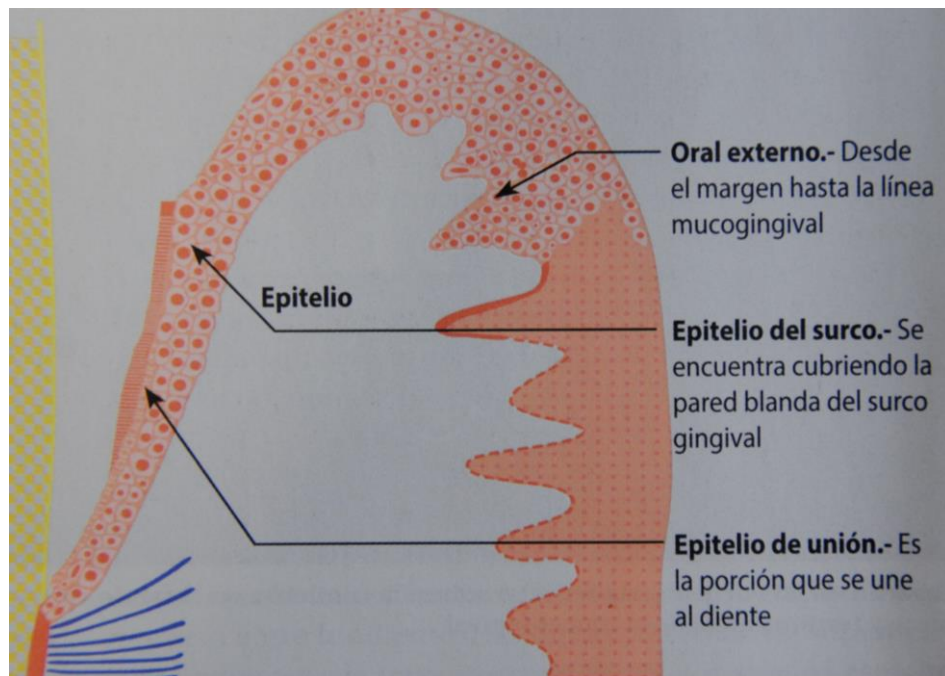


Fig. 3 Esquema que muestra, de acuerdo con su ubicación, los distintos tipos del epitelio gingival.¹

El epitelio oral externo se extiende desde la parte más coronal de la encía marginal hasta la línea mucogingival, su principal función es proteger a la encía del daño mecánico que puede presentarse durante la masticación.¹ En promedio este epitelio, tiene un grosor de 0.2 a 0.3 mm, cubre la cresta y la superficie externa de la encía marginal, así como, la superficie de la encía insertada.³ Este epitelio puede dividirse en las siguientes capas o estratos celulares:

1. Capa basal.
2. Capa espinosa
3. Capa granular
4. Capa córnea.¹



El Epitelio Oral Externo también contiene células no epiteliales como Melanocitos, Células de Langerhans presentadoras de antígeno, Células de Merkel, que operan como mecanoreceptores sensitivos, para la recepción de tacto y presión.⁴

El Epitelio del Surco recubre el surco gingival, es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado, delgado, sin proyecciones interpapilares, que se extiende desde el límite coronario del epitelio de unión hasta la cresta del margen gingival, carece de estrato granuloso y córneo.³

El Epitelio del Surco es muy importante porque actúa como una membrana semipermeable a través de la cual pasan productos bacterianos dañinos hacia la encía y se filtra el líquido del tejido gingival hacia el surco.³ El líquido gingival contiene componentes de tejido conectivo, epitelio, células inflamatorias, suero y flora microbiana que habitan en el margen gingival o el surco, en un surco saludable, la cantidad de líquido gingival es muy pequeña. Sin embargo, durante la inflamación aumenta su flujo y su composición comienza a parecerse a la de un exudado inflamatorio.³

El Epitelio de Unión consta de una banda a modo de collar de epitelio escamoso estratificado y no queratinizado. Consta de tres o cuatro capas de espesor en los primeros años de vida, el número de capas aumenta a 10 y hasta 20 capas con la edad, su longitud varía de 0.25 a 1.35 mm.⁵

El Epitelio de Unión está adherido a la superficie dentaria (adherencia epitelial) por una lámina basal (membrana basal). La lámina basal consiste en una lámina densa (adyacente al esmalte) y una lámina lúcida en la que se insertan los hemidesmosomas.⁵ Se han descrito tres zonas en el Epitelio de Unión: apical, media y coronal. La zona apical presenta células de características germinativas, la zona media es una de las de mayor adhesión y la zona coronal presenta una gran permeabilidad.⁵



La inserción del Epitelio de Unión al diente se refuerza con las fibras gingivales, que unen la encía marginal contra la superficie dentaria, por esta razón, el epitelio de unión y las fibras gingivales se consideran como una unidad funcional, denominada unión dentogingival.⁵

El Tejido Conectivo gingival o lámina propia es el componente tisular predominante de la encía, sus componentes principales son: fibras colágenas alrededor del 60% del volumen del tejido conjuntivo, fibroblastos alrededor del 5%, vasos y nervios aproximadamente el 35% incluidos en sustancia fundamental amorfa (matriz).⁶

Fibras gingivales principales son:

- Dentogingivales
- Circulares
- Alveologingivales
- Dentoperiostales
- Transeptales

Fibras gingivales secundarias son:

- Transgingivales
- Interpapilares
- Semicirculares
- Intergingivales.¹



1.2 Ligamento periodontal

El ligamento periodontal es el tejido blando altamente vascularizado y celular que rodea la superficie radicular y une el cemento radicular con la pared del alvéolo.⁷

Es la continuación del tejido conectivo de la encía y se comunica con los espacios medulares a través de los conductos vasculares del hueso. Aunque el ancho promedio del espacio del ligamento periodontal es de casi 0.2 mm, hay una variación considerable, este espacio se encuentra situado entre las raíces dentales y la lámina dura o el hueso alveolar, borde coronal del hueso se denomina cresta alveolar. El espacio periodontal se reduce alrededor de los dientes que no funcionan y en los dientes no erupcionados, pero ensanchan en los dientes que presentan hiperfunción.³

Los elementos más importantes del ligamento periodontal son las fibras principales, que son colagenosas, están dispuestas en haces y siguen una trayectoria sinuosa en cortes longitudinales.³

Las fibras colágenas son clasificadas en los siguientes grupos:

1. Fibras Crestoalveolares: Se insertan al cemento justo por debajo de las fibras gingivales y se dirigen hacia abajo y afuera para insertarse en la cresta del alveolo.
2. Fibras Horizontales: Se encuentran apical al grupo de la cresta alveolar y corren en ángulo recto al eje axial de los dientes, desde el cemento hasta el hueso, justo por debajo de la cresta alveolar.
3. Fibras Oblicuas: Son fibras más numerosas del ligamento periodontal y corren desde el cemento, en dirección oblicua, hasta insertarse coronalmente en el hueso.
4. Fibras Apicales: Se irradian desde el cemento alrededor del ápice radicular hasta el hueso, formando la base del alveolo.

5. Fibras Interradiculares: Se encuentran entre las raíces de los dientes multirradiculares.¹ **Fig. 4**

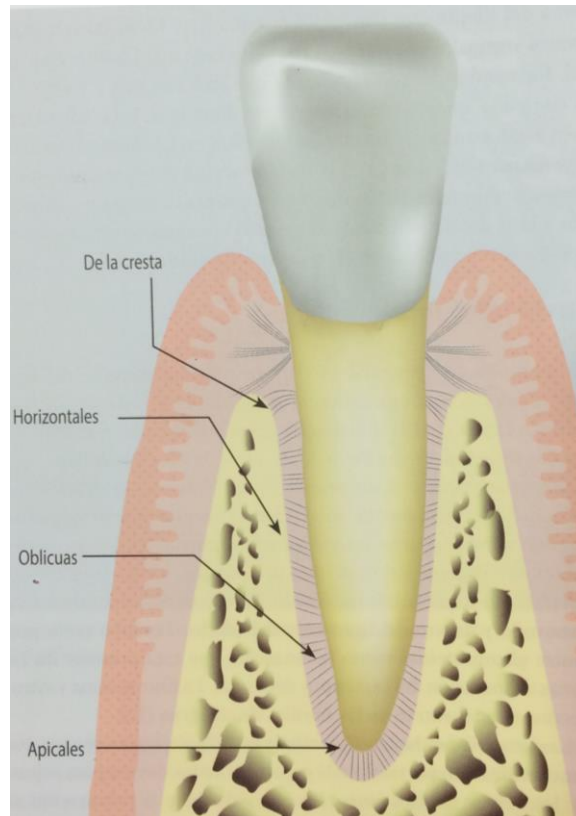


Fig. 4 Fibras del Ligamento Periodontal.¹

El ligamento periodontal es un tejido conectivo multifuncional, debido a sus características estructurales, ya que es un tejido que contiene diversos tipos celulares, sus funciones son:

Función Física:

- El ligamento periodontal es un tejido conectivo bien adaptado a su principal función que es la de mantener los dientes dentro de sus alveolos y, al mismo tiempo, permitir que la posición de ellos resista las considerables fuerzas de la masticación absorbiendo su impacto por diversos mecanismos.¹



Las fuerzas ligeras son amortiguadas por el fluido intravascular que es forzado hacia afuera de los vasos sanguíneos; las fuerzas moderadas son resistidas por el fluido del tejido extravascular que es forzado afuera del espacio del ligamento periodontal, hacia los espacios medulares adyacentes; mientras que las fuerzas pesadas son absorbidas directamente por las fibras principales del ligamento.¹

Función Sensorial:

- El ligamento actúa como receptor indispensable para el adecuado posicionamiento de los maxilares durante la masticación; además, posee nervios dentarios mielinizados que penetran desde el fondo del alveolo perdiendo rápidamente su vaina mielinizada conforme se ramifican para inervar tanto a la pulpa como al ligamento.¹

Función Formativa:

- El ligamento participa en la remodelación, reparación y regeneración de los tejidos periodontales, ya que contienen células que son capaces de formar, así como de reabsorber los tejidos que constituyen.¹

Función Nutritiva:

- Mantiene la vitalidad de sus diversos elementos celulares gracias a su vascularización. Su principal aporte vascular se origina de las arterias dentarias que entran al ligamento a través del fondo del alveolo.¹



1. 3 Cemento radicular

El cemento es un tejido mineralizado especializado que recubre las superficies radiculares y, en ocasiones, pequeñas porciones de la corona de los dientes. Posee muchas características en común con el tejido óseo, sin embargo, el cemento no contiene vasos sanguíneos, ni linfáticos, carece de inervación, no experimenta remodelación o resorción fisiológica y se caracteriza porque se deposita durante toda la vida.⁷

Al igual que otros tejidos mineralizados, contiene fibras colágenas incluidas en una matriz orgánica. El contenido mineral del cemento, principalmente hidroxiapatita, representa alrededor del 65% del peso, es decir un poco mayor que la del hueso.⁷

La porción más importante de la matriz orgánica de un cemento está compuesta por colágenos tipo I (90%) y tipo II (casi 5%), las dos principales fuentes de fibras de colágeno en el cemento son Fibras de Sharpey (extrínsecas), que son la porción insertada de las fibras principales del ligamento periodontal y están formadas por fibroblastos, y fibras que pertenecen a la matriz del cemento (intrínsecas) y son producidas por los cementoblastos.³

El cemento está clasificado de la siguiente manera:

- Cemento Acelular Afibrilar: No contiene células ni fibras de colágeno extrínsecas o intrínsecas.
- Cemento Acelular Extrínseco de fibras: compuesto casi por completo de haces densos de fibras de Sharpey y carece de células.
- Cemento Celular Mixto Estratificado: Está compuesto por fibras extrínsecas (de Sharpey) e intrínsecas y puede contener células.
- Cemento Celular de fibras Intrínsecas: Contiene células, pero no fibras extrínsecas de colágeno. **Fig. 5**

- **Cemento intermedio:** Es una zona poco definida cerca de la unión cemento-dentina de ciertos dientes que contienen restos celulares de la vaina de Hertwig insertada en la sustancia fundamental calcificada.³

La formación del cemento empieza con el depósito de un entramado de fibrillas de colágeno organizadas de forma irregular y esparcida en una sustancia fundamental o matriz llamada cementoide.³



Fig. 5 Distribución del cemento acelular (primario) y cemento celular (secundario).⁸

1. 4 Hueso alveolar

La apófisis alveolar, o proceso alveolar, puede ser definida como aquella parte de los maxilares superior e inferior, que forma y sostiene los alveolos de los dientes. Se encuentra a 2 mm de la unión cemento-esmalte, y corre a lo largo de la raíz terminando en el ápice de los dientes.¹

La porción del hueso alveolar que limita directamente al alveolo y en la que se insertan las fibras periodontales, pertenece al periodoncio de inserción, junto con el cemento y el ligamento periodontal, formando la articulación alveolodentaria o aparato de fijación del diente. Los procesos alveolares se desarrollan al mismo tiempo con la formación de la raíz y adquieren su arquitectura definitiva cuando los dientes erupcionan, adaptándose con ellos a los diversos requerimientos funcionales que experimentan durante la vida. Por esto se afirma que el hueso alveolar es una estructura odontodependiente ya que se reabsorbe gradualmente cuando los dientes se pierden.⁹

Radiográficamente el hueso alveolar es un hueso compacto que se observa como una línea radiopaca que rodea a la raíz del diente por lo que también se le ha denominado “lamina dura”. **Fig 6** El hueso alveolar se forma a partir de las células de folículo dental junto con el cemento radicular y el ligamento periodontal. Presenta múltiples perforaciones, a través de las cuales pasan numerosos vasos sanguíneos, linfáticos y fibras nerviosas hacia el ligamento periodontal.⁹

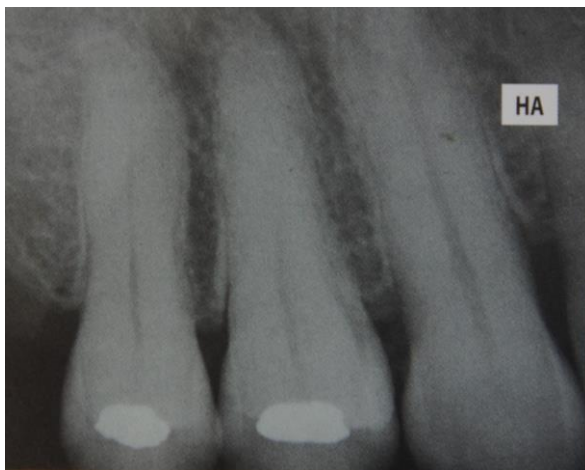


Fig. 6 Radiográficamente el hueso alveolar (HA) se observa como una línea radiopaca que rodea la raíz.¹

La porción del hueso alveolar que directamente cubre al alveolo se denomina hueso fasciculado y en él se insertan las fibras del ligamento periodontal como lo son las fibras de Sharpey. **Fig. 7** El hueso alveolar está en constante remodelación debido a que debe responder a las demandas funcionales ejercidas por las fuerzas de la masticación y al movimiento menor constante de los dientes.¹

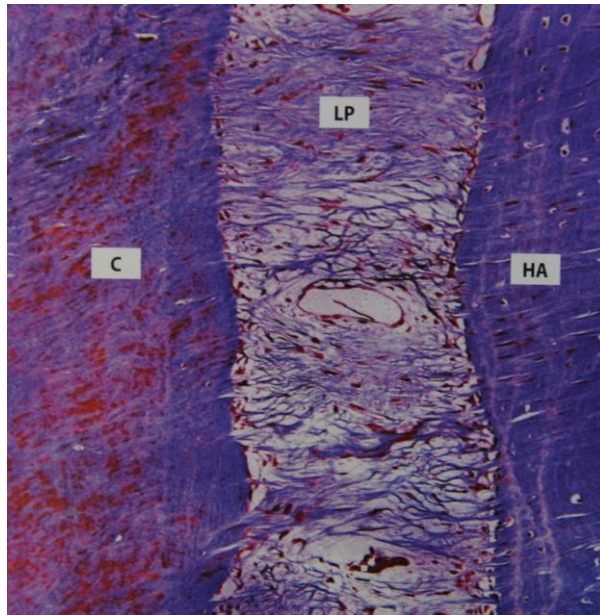


Fig. 7 El hueso alveolar presenta una estructura laminar y en él se insertan las fibras de Sharpey. Cemento (C), Ligamento periodontal (LP), Hueso alveolar (HA).¹

La parte orgánica de hueso alveolar, está constituida en un 95% por un componente fibrilar, predominante de colágena tipo I y III, y el 5% restante está formado por un componente no fibrilar de proteínas no colagenosas y moléculas regulatorias, el componente inorgánico está dado principalmente por cristales de hidroxapatita.¹

Como todo hueso, el hueso alveolar está constituido por osteonas y su superficie externa, que colinda con el ligamento periodontal, está tapizada de células óseas tales como: precursores de osteoblastos, osteoblastos, células de revestimiento y osteoclastos.¹



1.5 Desarrollo embriológico

El desarrollo de los tejidos periodontales se produce durante la formación y el desarrollo de los dientes. Este proceso comienza en la fase embrionaria, cuando las células de la cresta neural (tubo neural del embrión) migran al interior del primer arco branquial.⁶

En esta posición las células de la cresta neural forman una banda de ectomesénquima por debajo del epitelio del estomodeo (la cavidad oral primitiva). Después de que las células de la cresta neural no diferenciadas arriban en los maxilares, el epitelio del estomodeo libera factores que inician interacciones epitelio-ectomesenquimáticas.⁶

Una vez producidas estas interacciones, el ectomesénquima adopta el papel dominante en el desarrollo futuro. Después de la formación de la lámina dental se inicia una serie de procesos (estadio de brote o germen dentario, estadios de casquete, estadios de campana con desarrollo radicular) que dan por resultado la formación de un diente y de los tejidos periodontales que lo circundan.⁶

1.5.1 Lámina dentaria

En la octava semana de vida intrauterina, con una actividad proliferativa y localizada, se forman en lugares específicos 10 crecimientos epiteliales dentro del ectomesénquima de cada maxilar, en los sitios (predeterminados genéticamente) correspondientes a los 20 dientes deciduos, de esta lámina, también se originan los 32 gérmenes de la dentición permanente alrededor del quinto mes de gestación.⁹



La segunda dentición no se desarrolla hasta que se han formado los dientes primarios y son funcionales. Los dientes permanentes se forman de manera gradual por debajo de las coronas primarias y más tarde posteriormente a los molares primarios.¹⁰

Aunque la formación del diente es un proceso continuo, se caracteriza por una serie de estadios fácilmente identificables conocidos como los estadios de Yema, de Casquete y Campana. El estadio de Yema es el estadio inicial y consiste en un crecimiento redondeado, localizado, de células epiteliales rodeadas por células mesenquimatosas en proliferación.¹⁰

1.5.2 Etapa de casquete

A medida que la yema epitelial redondeada aumenta de tamaño, genera una superficie cóncava, que inicia la etapa de casquete. Las células epiteliales se transforman ahora en el órgano del esmalte y permanecen unidas a la lámina. El mesénquima forma la papila dentaria, que se convierte en la pulpa dental. El tejido que rodea estas dos estructuras es el folículo dental.¹⁰

1.5.3 Etapa de campana

En este estadio, las células del epitelio interno del esmalte se caracterizan por la forma del diente que forman. Las células del órgano del esmalte también se han diferenciado en las células del epitelio externo del esmalte, que cubren el órgano del esmalte y las células del epitelio interno del esmalte, que se convierten en los ameloblastos para formar el esmalte de la corona del diente. Entre estas dos capas celulares se sitúan las células del retículo estrellado, que poseen forma de estrella con prolongaciones que las unen entre sí.¹⁰



1.5.4 Vaina epitelial radicular de Hértwig

A medida que se desarrolla la corona, la proliferación celular continua en la región cervical o base del órgano del esmalte, donde las células de los epitelios interno y externo del esmalte se unen para formar la vaina radicular. Cuando la corona está completa, las células de esta región del órgano del esmalte continúan creciendo, formando una doble capa de células denominada vaina radicular epitelial o vaina radicular de Hértwig.¹⁰ La capa celular interna de la vaina radicular se forma a partir del epitelio interno del esmalte, o de los ameloblastos en la corona, produciéndose el esmalte, En la raíz, estas células inducen a los odontoblastos de la papila dentaria a diferenciarse y formar dentina en la raíz y perdiéndose la continuidad de la vaina epitelial radicular, quedando en su lugar fragmentos que reciben el nombre de restos epiteliales de Malassez.¹⁰

La vaina epitelial radicular de Hértwig es la encargada de modelar la forma de la raíz y su número de acuerdo a la pieza dentaria. Esta vaina se curva hacia adentro, estructura que se conoce como diafragma epitelial. De acuerdo a la forma de este diafragma, dada por la proliferación de las células, será la forma que tenga la raíz y su crecimiento. La dentina se adelgaza desde la corona hasta el diafragma epitelial se produce una proliferación celular, que se conoce como zona de proliferación pulpar.¹⁰ Se cree que esta área produce nuevas células necesarias para la elongación de la raíz. La dentinogénesis continúa hasta que la raíz alcanza la longitud adecuada, entonces, la raíz se engruesa hasta que la abertura apical se restringe a aproximadamente de 1 a 3 mm, suficiente para permitir una comunicación vascular y nerviosa entre la pulpa y el periodonto.¹⁰

La vaina epitelial de Hértwig deposita proteínas derivadas del esmalte sobre la superficie de la dentina recién formada, estas proteínas son las que estimulan la diferenciación de las células mesenquimales que se encuentran alrededor del folículo dentario a cementoblastos, así los cementoblastos son inducidos en la superficie radicular dentaria, dando



como resultado la formación de cemento radicular, una vez que se ha formado la capa de nuevo cemento las fibras de colágena del ligamento periodontal se insertan en él.^{17, 18}

CAPÍTULO II. CICATRIZACIÓN PERIODONTAL

Los procesos básicos de cicatrización son los mismos después de todas las formas de tratamiento periodontal. Estos procesos incluyen la eliminación de residuos de tejido degenerado y el reemplazo de los tejidos destruidos por la enfermedad, por medio de dos procesos conocidos como la regeneración y reparación de las estructuras periodontales pero no siempre hay una ganancia de la inserción. Para poder llevar a cabo las diferentes técnicas terapéuticas del tratamiento periodontal, debemos definir las diferentes formas de curación o cicatrización periodontal.¹²

2.1 Reparación periodontal

Empezaremos por definir a la reparación periodontal como la curación de una herida por tejidos que no restauran la arquitectura o función de las estructuras perdidas. En los defectos óseos periodontales, la curación por reparación significa que la reabsorción se detenga y el hueso remanente vuelva a la densidad normal. Sin embargo, no se forma hueso nuevo en el defecto, solo restaura la continuidad de la encía marginal y restablece un surco gingival normal al mismo nivel sobre la raíz que en la base de la bolsa periodontal preexistente. **Fig 8**

Este proceso detiene la destrucción ósea sin generar una ganancia en la inserción gingival o la altura ósea.^{12, 13}

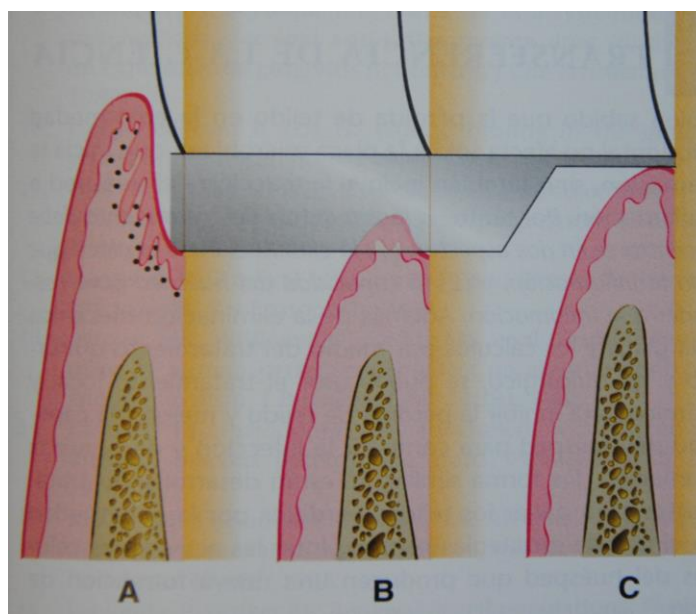


Fig. 8 Dos posibles resultados de la eliminación de bolsas. **A**, Bolsa periodontal antes del tratamiento. **B**, Surco normal restablecido al nivel de la base de la bolsa. **C**, Periodonto restaurado sobre la superficie radicular denudado por la enfermedad; a esto se le llama nueva inserción. Las áreas sombreadas muestran denudación provocada por la enfermedad periodontal.³

2.2 Nueva inserción periodontal

La reinscripción consiste en la reparación del ligamento periodontal sobre una raíz que hemos expuesto quirúrgicamente o mecánicamente.¹⁴

La nueva inserción es la reunión de nuevo tejido conectivo sobre una superficie radicular que previamente ha sido patológicamente expuesta por la enfermedad periodontal.^{14, 15}

Por su parte el relleno óseo es la restauración clínica del tejido óseo en defectos periodontales tratados. El relleno óseo de un defecto no asegura histológicamente, la presencia o ausencia de nueva inserción conectiva o de la formación de ligamento periodontal regenerado.¹⁶

La adaptación epitelial difiere de la nueva inserción en que es una aposición cercana del epitelio gingival a la superficie dental, sin ganancia en la altura de la inserción de las fibras gingivales.³ La bolsa no se oblitera por completo, aunque tal vez no permita el paso de una sonda, sin embargo, algunos estudios han demostrado que éstos surcos profundos cubiertos por

un epitelio largo delgado puede ser tan resistente a la enfermedad como las inserciones reales de tejido conectivo.³ **Fig. 9**

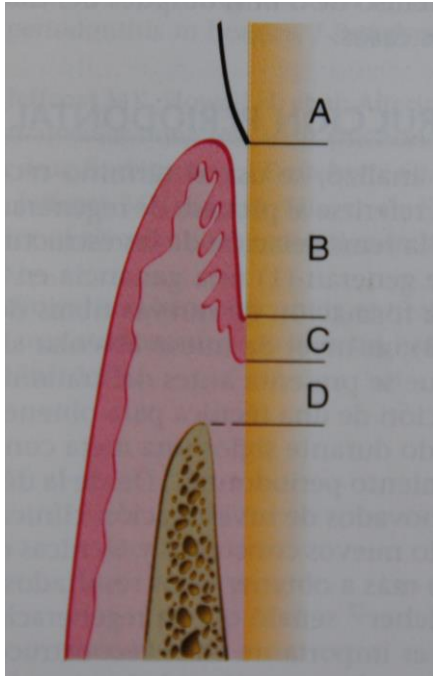


Fig. 9 A) Superficie del esmalte. B) Área del cemento desnuda por la formación de bolsas. C) Área del cemento cubierta por epitelio de unión. D) Área del cemento apical al epitelio de unión. El término nueva inserción se refiere al nuevo epitelio de unión y fibras de tejido conectivo insertadas formadas en la zona B.³

2.3 Regeneración Periodontal

En los defectos óseos periodontales, la cicatrización por regeneración significa que se formen hueso nuevo y ligamento periodontal en el defecto óseo, con cemento nuevo en la raíz.^{12, 13}

El término reconstrucción periodontal se usa para referirse al proceso de regeneración de las células y las fibras y la remodelación de las estructuras periodontales perdidas que generan:

- 1) Una ganancia en el nivel de inserción.
- 2) Una formación de nuevas fibras de ligamento periodontal.
- 3) Un nivel de hueso alveolar significativamente coronal al que se presenta antes del tratamiento.¹²



La regeneración tisular guiada (RTG) es el método que se deriva de los estudios clásicos de Nyman, Lindhe, Karring y Gottlow y se basa en la creencia de que solo las células del ligamento periodontal tienen potencial de regeneración del aparato de inserción del diente. La RTG incluye la colocación de barreras de diferentes materiales para cubrir el hueso y el ligamento periodontal, separándolos así, de manera temporal del epitelio gingival. La exclusión de epitelio y tejido conectivo gingival de la superficie radicular no solo evita la migración epitelial hacia la herida, sino que favorece la repoblación del área con células del ligamento periodontal y el hueso.³

La regeneración de las estructuras de soporte perdidos o destruidos constituye, sin duda, el objetivo ideal del tratamiento periodontal. La “regeneración periodontal” se reconoce como la posibilidad de recuperar la morfología y funcionalidad de los tejidos periodontales mediante la nueva formación de ligamento periodontal, hueso y cemento, sobre la superficie radicular que estuvo expuesta a los efectos destructivos y contaminación originados por la enfermedad periodontal.¹⁹

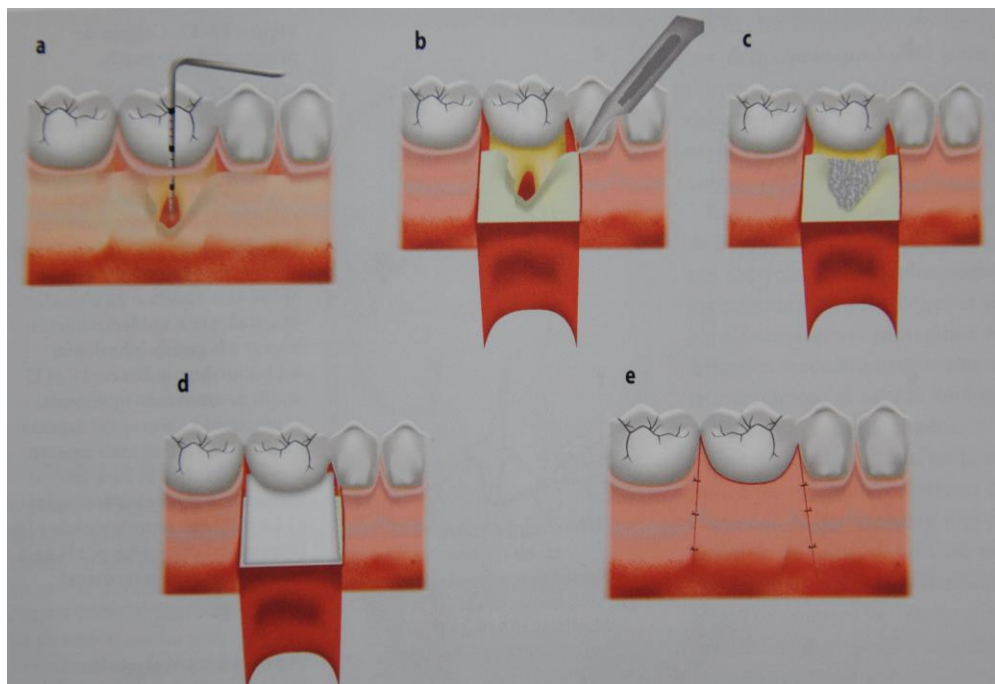
Los estudios de la biología celular y del comportamiento de las diferentes células originadas por los tejidos periodontales y que intervienen tanto en la reparación como regeneración periodontal dieron origen a la hipótesis de Melcher y con posterioridad al concepto de Regeneración Tisular Guiada (RTG) de Karring y col., que establece la capacidad de ciertas células para producir cemento, ligamento periodontal y hueso, siempre y cuando se les dé la oportunidad de ocupar el sitio de la herida y cuya aplicación práctica originó los trabajos de Nyman y col., en los cuales el uso de una membrana limitaba el crecimiento y migración del tejido epitelial hacia el interior del defecto óseo y así favorecía la proliferación de células pluripotenciales del ligamento periodontal las que se diferenciaban y daban lugar a la formación de una nueva inserción, con nuevas fibras ligamento, cemento y hueso. La RTG reportó muchos beneficios y limitantes que tienen que ver con la

morfología del defecto periodontal, las dificultades de la técnica, respuesta y cuidados del huésped al tratamiento.¹⁹

Se aplican membranas de barrera y técnicas quirúrgicas que excluyen el epitelio y el tejido conectivo del colgajo mucoperióstico de la superficie radicular durante la cicatrización y protegen el coágulo. Así, desde comienzos de los años 80 se introdujo por primera vez el concepto de regeneración tisular guiada (RTG). En esas fechas Gottlow y col. (1984) realizaron una serie de estudios experimentales encaminados a regenerar el aparato de inserción perdido. El procedimiento consistió en la colocación de una membrana situada entre el defecto infraóseo y el colgajo para evitar la proliferación y migración apical del epitelio y conectivo, con mayor capacidad y velocidad de proliferación, creando así un ambiente y un espacio necesarios para la regeneración de los tejidos responsables de una nueva inserción periodontal (hueso, cemento y ligamento periodontal).²⁰

Fig. 10

Fig 10. Representación esquemática de RTG.¹





CAPÍTULO III. PROTEÍNAS DERIVADAS DEL ESMALTE

3.1 Generalidades

Se han hecho estudios para encontrar otros medios por los cuales la regeneración periodontal se realice con métodos más seguros y fáciles de usar en clínica. Es así como en Suecia, se comenzaron estudios sobre un nuevo material con capacidad de regeneración, hecho a base de proteínas del esmalte de gérmenes dentarios de porcinos conocido como Matriz de Proteínas Derivadas del Esmalte.

Del inglés EMD (Enamel Matrix Derivative) son proteínas derivadas de dientes porcinos en erupción que inducen la cementogénesis. Este derivado es un modulador de tejidos que reproduce los eventos que ocurren durante el desarrollo de la raíz y ayuda a estimular la regeneración periodontal.¹

Las proteínas de la matriz del esmalte, sobre todo la amelogenina, se secretan en la vaina de la raíz epitelial de Hertwig durante el desarrollo dental e inducen una formación acelular de cemento. Con base a estas observaciones, se cree que estas proteínas favorecen la regeneración periodontal. La US Food and Drug Administration (FDA) aprobó una proteína de la matriz del esmalte derivada obtenida de dientes porcinos en desarrollo y comercializada como EMDOGAIN.

El material es un gel viscoso que contiene proteínas derivadas del esmalte de dientes en desarrollo en un líquido de polipropileno. El 90% de las proteínas en este gel son amelogeninas, el resto son ricas en prolina sin amelogeninas, tuftelina, proteína del esmalte, proteínas séricas, ameloblastina y amelina.³



Las proteínas derivadas del esmalte se utilizan durante la cirugía periodontal para la regeneración del tejido periodontal. Se compone de la fracción de amelogenina de la matriz del esmalte porcino de aproximadamente 6 meses (AMEL) suspendido en un vehículo de alginato de propilenglicol (PGA).²¹ En diferentes especies de mamíferos se han encontrado amelogeninas, pero las encontradas en cerdos presentan una gran similitud con las humanas, es por esto que, la Matriz de Proteínas Derivadas del Esmalte contienen amelogeninas de embriones de porcinos y se pueden utilizar en la terapia periodontal en humanos.²² Esmalte derivado de la matriz (EMD) es utilizado durante la cirugía periodontal mediante aplicación directa a defectos intraóseos con el objetivo de regeneración del aparato de inserción. Tras la eliminación del epitelio de la bolsa, el tejido de granulación, la limpieza y acondicionamiento de la superficie de la raíz patológicamente expuesta, el EMD-gel se aplica cuidadosamente en la superficie expuesta de la raíz y en el defecto óseo, éste ha sido aprobado para el tratamiento de pared simple, 2 paredes, y de 3 paredes en defectos intraóseos. El uso de EMD ha demostrado histológicamente que sirve para dar lugar a la regeneración periodontal, incluyendo cemento acelular, el ligamento periodontal con inserción de fibras de colágeno orientadas funcionalmente y hueso alveolar, así mismo, de que la evidencia radiográfica de la formación de hueso nuevo es evidente a los 8 meses siguientes de la aplicación.²²

El EMD se enriquece con varias proteínas de la matriz del esmalte abundantes, que han sido sometidas a una amplia variedad de experimentos. Una familia de proteínas de bajo peso molecular-hidrófobas conocidas como amelogeninas (90%) que constituye una parte importante de EMD. La parte restante (10%) se compone de ameloblastina (también conocido como sheathlina o amelin), enamelin, tuftelina, enamelinasa (metaloproteinasa de matriz 20), y esmalte suero matriz proteinasa 1 (EMSP-1, también conocida como calicreína-4) estas proteínas son insolubles en solución acuosa bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, a PH neutro y 37 °C). En su uso clínico, se añade alginato de propilenglicol



(PGA) para mejorar la precipitación de EMD, esta precipitación imita a la matriz del esmalte en la deposición de proteínas por la vaina radicular epitelial de Hertwig en la dentina periférica durante la formación original del periodonto, lo que lleva a la formación de nuevo cemento y células que componen la encía, cemento y ligamento periodontal. La literatura reveló que las propiedades antimicrobianas del alginato de propilenglicol (PGA), un alcohol, es un ingrediente común en varios desinfectantes en aerosol, aunque el mecanismo antibacteriano de PGA no se conoce, por ser un alcohol, es probable que tenga capacidad para deshidratar la membrana de la célula bacteriana o está relacionada con su pH ácido.²³

La evidencia de una mejor cicatrización de heridas y una limitada inflamación después de una cirugía periodontal, puede observarse en los sitios tratados con EMD que recientemente se ha atribuido a sus propiedades antimicrobianas.²¹

3.2 Defectos óseos periodontales

La causa más común de la destrucción ósea en la enfermedad periodontal es la invasión bacteriana desde la encía marginal hasta los tejidos periodontales de soporte. La invasión inflamatoria de la superficie y pérdida ósea inicia cuando la enfermedad periodontal pasa de gingivitis a periodontitis. El defecto intraóseo es el que se observa sobre el hueso que rodea a una raíz.¹³

Los cambios que se dan en el hueso son cruciales, porque la destrucción ósea es responsable de la pérdida dental. La altura y la densidad del hueso alveolar se mantienen normales por un equilibrio, regulado por influencias locales y sistémicas entre la formación ósea y la resorción ósea. Cuando la resorción excede la formación, se puede reducir tanto la altura ósea como la densidad ósea.³

Los defectos intraóseos poseen muchas formas. Existen patrones a manera de embudo, forma de cráteres, un patrón de dos paredes en forma de hemiseptum y una pared proximal y finalmente defectos intraóseos de tres paredes.²⁴ **Fig. 11**

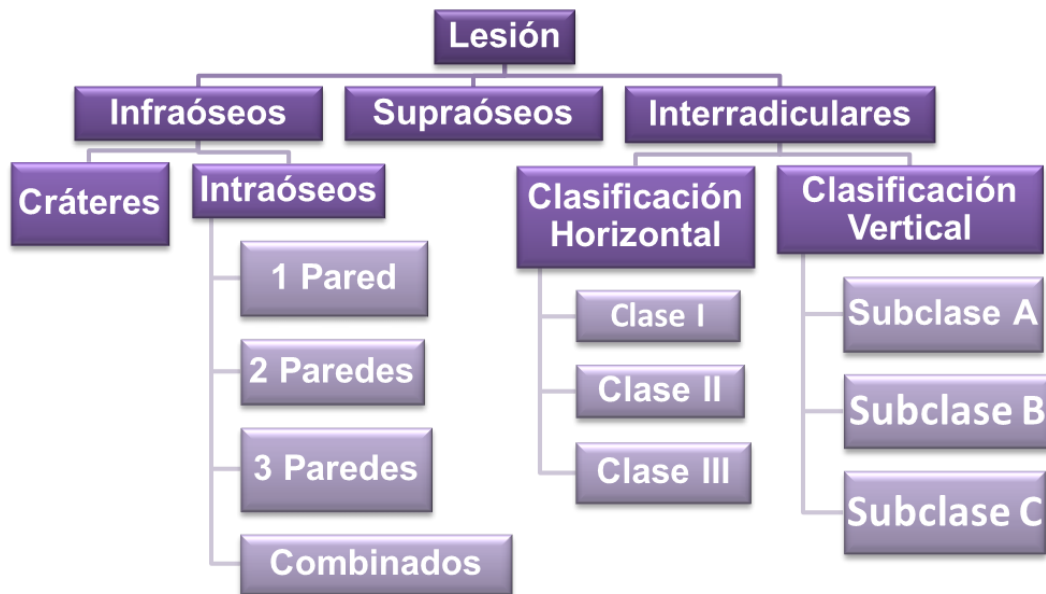


Fig. 11 Esquema de la Clasificación de Defectos Óseos.²⁵

El fondo de una bolsa periodontal asociada con un defecto óseo suele estar hacia apical del margen óseo o de la cresta interalveolar a cierta altura de la raíz. El fondo de la bolsa estará cerca de la parte más profunda del defecto a menos que el diente esté siendo severamente traumatizado. Los defectos óseos periodontales tienen una dimensión horizontal y una vertical o una combinación de ambas. La pérdida ósea horizontal casi siempre es consecuencia de un engrosamiento relativo del hueso alveolar marginal, ya que el hueso se afila al aproximarse a su margen más coronal. El efecto de este engrosamiento y la formación de los defectos verticales dejan al hueso alveolar con innumerables combinaciones de formas óseas.³



3.2.1 Histopatología

La inflamación gingival se extiende a lo largo de los haces de fibras de colágeno y sigue el camino de los vasos sanguíneos a través de tejidos laxos alrededor de estos hacia el hueso alveolar.³

En el aspecto interproximal, la inflamación se disemina hacia el tejido conectivo alrededor de los vasos sanguíneos, a través de las fibras y después hacia el hueso a través de los canales vasculares que perforan la cresta del tabique interdental en el centro de la cresta, hacia el costado de la cresta o en el ángulo del tabique. Asimismo, la inflamación puede entrar en el hueso a través de más de un canal vascular. Con menos frecuencia, la inflamación se disemina de manera directa desde la encía hacia el ligamento periodontal y desde ahí hacia el tabique interdental.³ Vestibular y lingualmente, la inflamación de la encía se disemina a lo largo de la superficie externa del periostio y penetra en los espacios medulares a través de los canales vasculares en la corteza exterior.³ Desde la encía hasta el hueso, la inflamación destruye las fibras gingivales y transeptales, reduciéndolas a fragmentos granulares desordenados entremezclados entre las células inflamatorias y el edema. Después de que la inflamación llega al hueso por la extensión desde la encía, se disemina hacia los espacios medulares y reemplaza la médula con un exudado leucocítico y líquido, nuevos vasos sanguíneos y fibroblastos proliferantes. Aumenta el número de osteoclastos multinucleares y fagocitos mononucleares, y las superficies óseas aparecen revestidas con lagunas de Howship. La destrucción ósea en la enfermedad periodontal no es un proceso de necrosis ósea, incluye la actividad de células vivas a lo largo del hueso viable.³ **Fig. 12**

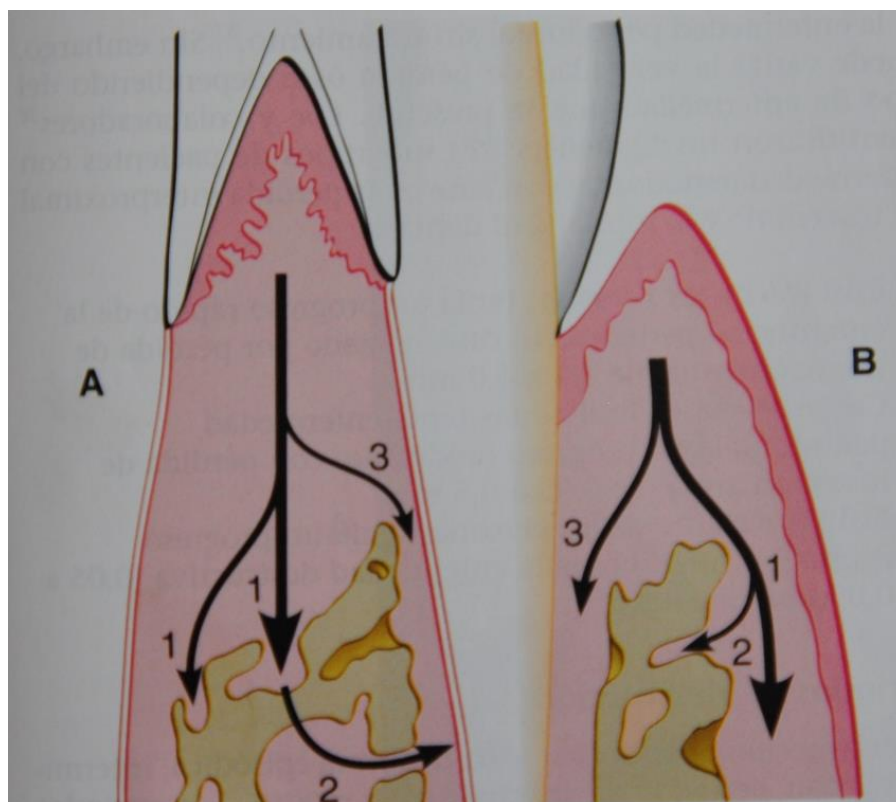


Fig. 12 Vías de inflamación de la encía hacia los tejidos periodontales de soporte en la enfermedad periodontal. **A.** Interproximalmente, de la encía hacia el hueso (1), del hueso hacia el ligamento periodontal (2), y desde la encía hacia el ligamento periodontal (3). **B.** Vestibular y lingualmente, de la encía a lo largo del periostio exterior (1), del periostio al hueso (2) y de la encía hacia el ligamento periodontal (3).

3.2.2 Defectos del hueso marginal

La reabsorción del hueso marginal suele crear lo que se conoce como margen incongruente, sobre la raíz dentaria, el defecto marginal puede exponer una bifurcación. A través del espacio interproximal, el margen incongruente puede estar asociado a un cráter o a un hemitabique. Si el margen incongruente está asociado a un hemitabique y hay un defecto hacia apical del hueso marginal remanente, esa porción del defecto tendría morfología intraósea.¹³



3.2.3 Defectos del hueso interalveolar

El cráter es un defecto de alta incidencia en el hueso interalveolar, con reabsorción ósea más o menos igual sobre las raíces de los dientes contiguos. Las paredes laterales del cráter están formadas por hueso marginal por vestibular y por lingual. El defecto intraóseo no es un defecto circunferencial, puede tener forma de "U".¹³

3.2.4 Pérdida ósea horizontal

La pérdida ósea horizontal es el patrón más común de pérdida ósea que se puede manifestar en la enfermedad periodontal. Se reduce la altura del hueso, pero el margen óseo permanece casi perpendicular a la superficie dental. Los tabiques interdental y las placas facial y lingual se ven afectadas, pero no siempre en el mismo grado alrededor del mismo diente.

3.2.5 Pérdida ósea vertical

Los defectos verticales se dan interdentalmente y pueden observarse en la radiografía, aunque en ocasiones las placas gruesas pueden ocultarlos.

Los defectos angulares también pueden aparecer en las superficies vestibular y lingual o palatina.¹²

Los defectos verticales o angulares son los que se dan en dirección oblicua, la base del defecto se localiza de forma apical al hueso circundante. En casi todos los casos, los defectos verticales están acompañados de bolsas periodontales intraóseas.³

Los defectos verticales se clasifican con base en el número de paredes óseas, éstas pueden tener una, dos o tres paredes, el número de paredes en la porción apical del defecto puede ser mayor en la porción oclusiva, en este caso se usa el término de defecto óseo combinado. **Fig.7**

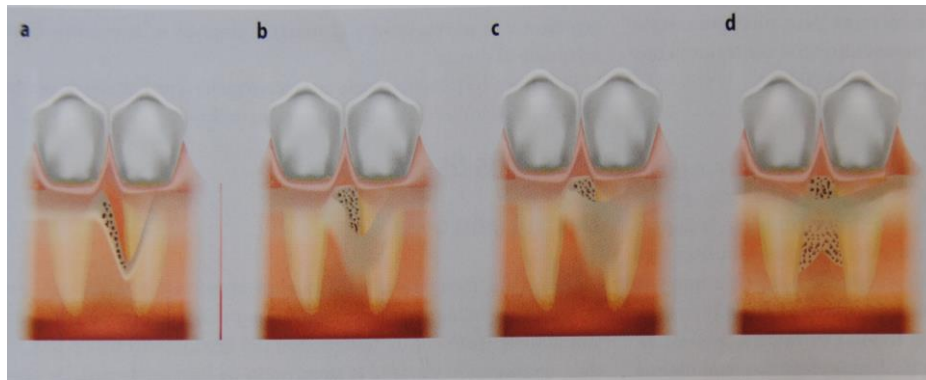


Fig. 7 Defectos Infraóseos. a) Defecto infraóseo de una pared. b) Defecto infraóseo de dos paredes. c) Defecto infraóseo de tres paredes. d) Cráter interproximal.¹

Los defectos verticales se dan interdentalmente y pueden observarse en la radiografía, aunque en ocasiones las tablas óseas gruesas pueden ocultarlos. Los defectos angulares también pueden aparecer en las superficies vestibular y lingual o palatina, estos defectos no se observan en las radiografías.³**Fig. 8**

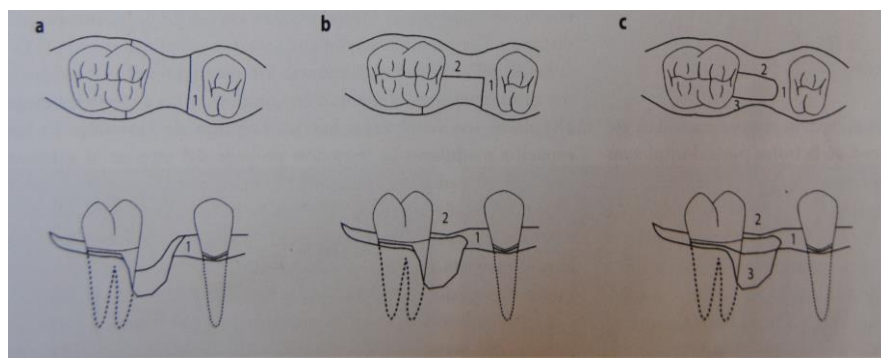


Fig. 8 Clasificación de defectos por números de paredes: a) Defecto infraóseo de una pared. b) Defecto infraóseo de dos paredes c) Defecto infraóseo de tres paredes.¹



3.3 Mecanismos de acción de EMD.

Utilizando un ensayo osteoinductor in vivo, los autores han demostrado que una fracción o grupo de piscinas osteoinductivas de proteínas del experimento potencial osteogénico piscina 7 (P7), es el componente más osteoinductor dentro de EMD y se correlaciona con la mayor concentración de moléculas de diferenciación de osteoblastos conocidos, amelogenina-LRAP y 17-kDa ameloblastina péptidos. El mecanismo es a través de la activación de la actividad de las proteínas morfogénicas óseas (BMP) y la activación subsiguiente de aguas abajo osterix y factor A de crecimiento vascular endotelial (VEGF-A).²⁶

Mecanismos de acción de MDE (in vivo)

1.- Atracción: después de la aplicación de la MDE, al suturar los colgajos, Dentro de las 12 a 24 horas siguientes, los cambios de temperatura y pH dirigen a la matriz de proteínas fuera de la solución y le permiten precipitarse a la superficie radicular, dejando un espacio libre debajo de los colgajos el cual es ocupado por un coágulo. En el diente se forma una superficie adherible e insoluble. Las células mesenquimales migran a la lesión adhiriéndose a la MDE.²⁷

2.- Adhesión y proliferación: dos semanas después el 75% de la superficie de la dentina es cubierta por amelogeninas. Las células mesenquimales aumentan su metabolismo, activando sustancias intracelulares y factores de crecimiento betas (TGF-B1) que participan en la regeneración de la inserción dental y la proliferación del ligamento a lo largo de la superficie radicular tratada. También inhibe el crecimiento de células epiteliales que pueden interferir con los procesos regenerativos.²⁷



3.- Diferenciación: los factores de crecimiento son liberados y producen colágeno y cemento acelular. La formación de hueso comienza en la superficie radicular tratada, no en la periferia del defecto, y subsecuentemente se llena con nuevo hueso alveolar.²⁷

4.- Formación de hueso alveolar: la condensación de colágeno a cierta distancia de la superficie radicular toma lugar y empieza a mineralizarse en hueso alveolar.²⁷

Mecanismos de acción de MDE (in vitro)

Los resultados de estos mecanismos están basados en diferentes estudios realizados por Lyngstadaas, donde las células del ligamento periodontal y las epiteliales se analizaron en medios de cultivo en presencia de MDE en donde se monitorearon parámetros biológicos tales como inserción, proliferación, replicación, metabolismo y síntesis de ácidos nucleicos.²⁸

Inserción

El incremento en la velocidad de inserción de las células del ligamento periodontal en crecimiento con MDE demuestra que este material simula a una matriz extracelular que facilita la rápida inserción de estas células. Las células epiteliales no incrementan su velocidad de inserción lo cual sugiere que el mecanismo que involucra la inserción dentro de MDE es selectivo para las células del ligamento periodontal en particular y quizá para células mesenquimatosas en general.²⁸

Proliferación celular

Las células del ligamento periodontal cultivadas con MDE, el aumento en la velocidad de crecimiento se refleja en el incremento de la síntesis de DNA lo que sugiere una regulación de la proliferación celular. En células epiteliales cultivadas con MDE, hubo una disminución en la velocidad de crecimiento.²⁸



Señales intracelulares

La presencia de MDE en el medio de cultivo generó un incremento en la concentración de Adenosín monofosfato cíclico (AMPc) que es un nucleótido que funciona como segundo mensajero en varios procesos biológicos, y este incremento se generó tanto en células del ligamento periodontal como en epiteliales. El segundo mensajero AMPc es un potente activador de la proteincinasa que vuelve a activar a las proteínas participantes en una amplia gama de procesos celulares como crecimiento, replicación, metabolismo, secreción, expresión de gen y apoptosis. El aumento de la concentración de AMPc intracelular demanda que una señal inductiva se transduce de una superficie receptora al interior de la célula.²⁸

Factor de Crecimiento TGF- β 1. Transformación Beta 1

Después de algunos días en cultivo, las células del ligamento periodontal empiezan a producir y secretar el factor de crecimiento transformando factor de crecimiento beta 1 (TGF- β 1). Este es un factor de crecimiento pluripotencial asociado principalmente con plaquetas y tejidos óseos, puede desempeñar una variedad de efectos, dependiendo de la naturaleza de las células blanco y de las condiciones fisiológicas. La mayor actividad de TGF- β 1 es estimular la síntesis y deposición de matriz de proteínas extracelular e incrementar la expresión de integrantes receptores que median la interacción de las células con la matriz de proteínas extracelular.²⁸

TGF- β 1 ha demostrado causar efectos en la proliferación de osteoblastos, quimiotaxis, diferenciación y deposición de matriz de proteínas extracelular, lo cual es importante para obtener mejores resultados en la reparación y regeneración de tejidos calcificados.²⁸



Factor de Crecimiento Interleucina 6 (IL-6)

Otro factor de crecimiento expresado por las células del ligamento periodontal cultivadas en presencia de MDE es la interleucina 6 (IL-6).

La IL-6 es un factor de crecimiento hematopoyético (involucrado en la producción de células sanguíneas) que mantiene a los tejidos en homeostasis (equilibrio), induciendo la diferenciación de células nerviosas y contribuyendo a la remodelación de hueso. En células del ligamento periodontal, la IL-6 induce la expresión de TGF- β 1. En este caso, esos 2 factores parecen trabajar juntos para inducir la proliferación de células del ligamento periodontal, mientras que al mismo tiempo reducen la resorción ósea.²⁸

Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas AB (PDGF-AB)

La expresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas AB (PDGF-AB) fue inducido tanto en las células del ligamento periodontal como en las células epiteliales cuando estas fueron cultivadas en presencia de MDE. El potencial de actividad de PDGF sugiere que ellos juegan un papel importante en la regulación de crecimiento y desarrollo. PDGFs son importantes para una normal cicatrización de la lesión, y las aplicaciones de PDGFs han demostrado que aceleran el ritmo de cicatrización en varios tipos de lesiones.²⁸

3.4 Indicaciones

- ✓ Pacientes con periodontitis de moderada a severa.
- ✓ Pacientes con profundidad de bolsa periodontal mayor a 5 mm
- ✓ Defectos óseos de 2 Y 3 paredes. Defectos angostos
- ✓ Defectos que involucren furca tipo I y II.
- ✓ Recesiones gingivales clases I y II de Miller combinados con algún injerto desplazado o subepitelial de tejido conectivo.



Para que el pronóstico de la terapia de regeneración periodontal sea el más favorable, es conveniente seleccionar al paciente y controlar los factores de riesgo de la enfermedad periodontal.²⁹

3.5 Contraindicaciones

- ✓ Defectos óseos de una sola pared.
- ✓ Involucración de Furca grado III.
- ✓ Recesiones gingivales clases III y IV de Miller.

Están relacionadas con la presencia de bacterias, el paciente debe presentar bajos niveles de placa dentobacteriana (PDB), mediante una adecuada técnica de cepillado. Además de no presentar un grado de movilidad que se considere como riesgo para el éxito del tratamiento; así como no presentar lesiones endodónticas activas.²⁹

Un paciente que no coopere durante la fase I deberá ser excluido del procedimiento quirúrgico, ya que se corre el riesgo de fracaso en la terapia periodontal. Para la aplicación de MDE están contraindicados los pacientes fumadores, cardiópatas, con discrasias sanguíneas y pacientes con trastornos hormonales (diabetes). Si estos factores están controlados, no obstaculizan la terapia periodontal, podrá optarse por utilizar este tratamiento regenerativo, siempre y cuando estemos en contacto con el médico y los pacientes sean cooperadores.²⁹



CAPITULO IV. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO APLICANDO PROTEÍNAS DERIVADAS DEL ESMALTE

Las razones para utilizar este tipo de materiales, viene avalada su capacidad para inducir a células formadoras de hueso (osteogénesis), servir como andamio para la formación ósea (osteoconducción), o estimular la formación de nuevo hueso o ligamento periodontal (osteoinducción).

4.1 Técnica Quirúrgica

Para poder proceder a una cirugía regenerativa, es indispensable que el paciente sea cooperador durante la fase I, por lo que se deben seguir los siguientes requisitos:

- a) Asegurar que la eliminación de cálculo, el raspado y alisado radicular se ejecuten eficientemente por el profesional.
- b) Facilitar el control de placa por medio de la reducción o eliminación de las áreas factibles de retención de placa.
- c) La cirugía debe estar dirigida a la regeneración de la inserción periodontal perdida por enfermedad.
- d) Proporcionar un medio adecuado para una rehabilitación protésica.^{7, 30}

Uno de los principales factores que afectan el procedimiento regenerativo, es el uso de anestésicos locales con adrenalina aplicados a nivel de papila, pues potencializan el riesgo de retraso de la cicatrización, es preferible utilizar técnicas de infiltración o bloque regional.⁴²

Una vez seleccionado el paciente y elegido el sitio quirúrgico apropiado para el tratamiento regenerativo, detallaremos el procedimiento quirúrgico usando Matriz de Proteínas Derivadas del Esmalte.



La MDE tiene como fin cumplir los siguientes objetivos:

- ✓ Reducción de la profundidad de bolsa.
- ✓ Reducción de la inflamación.
- ✓ Ausencia de sangrado al sondeo.
- ✓ Ganancia del nivel de inserción.
- ✓ Regeneración de cemento radicular, ligamento periodontal y hueso alveolar.³¹

La Matriz de Proteínas Derivadas del Esmalte se provee en un paquete aséptico en una jeringa de vidrio esterilizada, también se incluye una cánula de punta roma para su aplicación. Se encuentra disponible en dos presentaciones, jeringa de 0.7 ml en una concentración de 30 mg/ml de gel, suficiente para cubrir 3 lesiones, Y jeringa de 0.3 ml con una concentración de 30 mg/ml de gel, suficiente para cubrir una lesión.³²

Técnica descrita por Melloning:

1. Se levanta un colgajo de espesor total.
2. Se retira todo el tejido de granulación y restos de tejido para exponer el hueso subyacente y remover todos los depósitos radiculares de forma manual, con un raspado ya sea ultrasónico, manual o ambos.

La superficie radicular debe ser cuidadosamente alisada.

3. Se controla por completo la hemorragia, la cual debe bajar rápidamente después de eliminar el tejido de granulación.
4. Se desmineraliza la superficie radicular con ácido etilendiaminotetraacético a 24% (EDTA Biora) (pH de 6.7) durante 15 segundos. Esto remueve la capa de residuos y facilita la adherencia del Emdogain®.
5. Se enjuaga la herida con solución salina y se aplica el gel para cubrir la superficie radicular expuesta por completo. Se evita la contaminación con sangre y saliva. Si la técnica se va combinar con injertos óseos o RTG se colocan los materiales en este momento.

6. Se sutura con técnica de colchonero. Es necesario el ajuste perfecto de los colgajos; si no se puede lograr esto, se debe corregir el festoneado del margen gingival o realizar una osteoplastia ligera.

7. Se recomienda la cobertura antibiótica sistémica durante 10 a 21 días.³³

Fig. 9

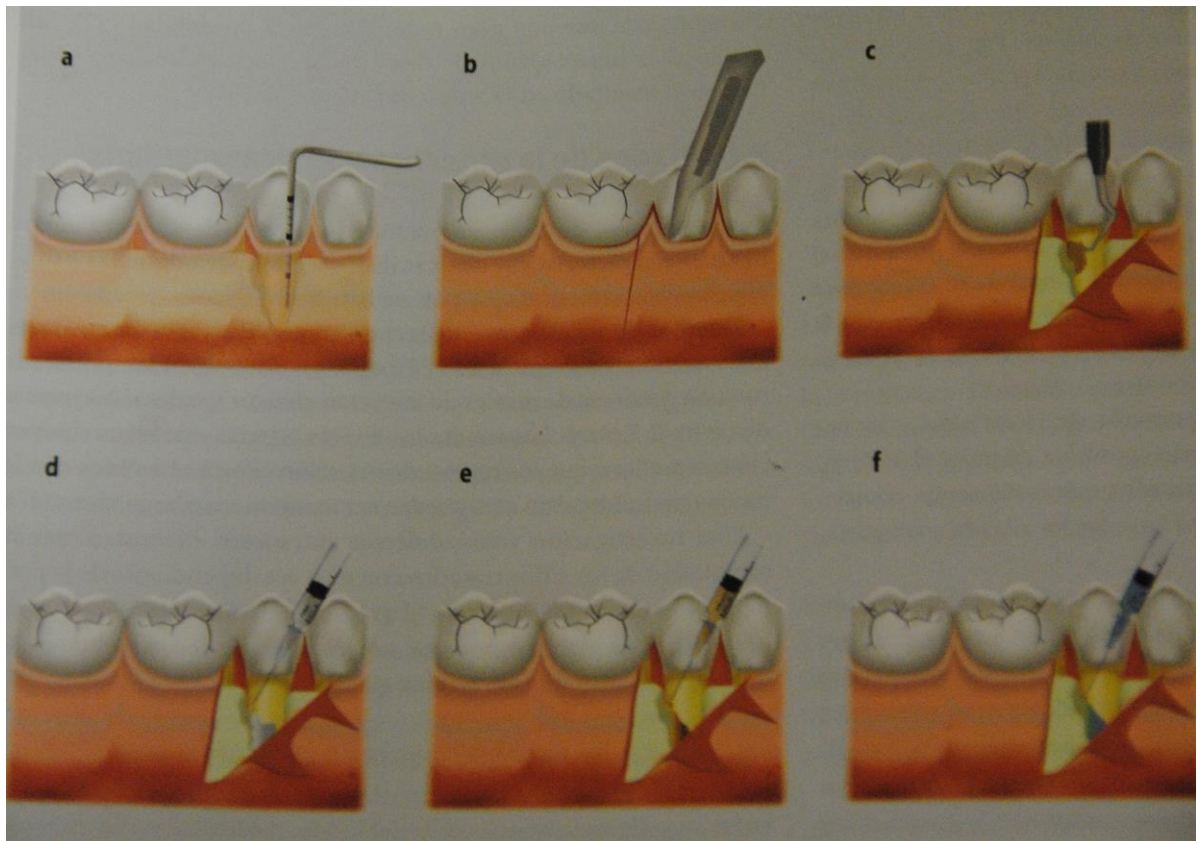


Fig. 9 Tratamiento de un defecto infraóseo mediante EMD.¹

- a) Vista preparatoria del defecto intraóseo.
- b) Incisiones intrasurcales y liberatrices
- c) Elevar un colgajo mucoperióstico y desbridar el defecto, la superficie radicular es raspada y alisada.
- d) EDTA al 24% es colocado sobre la superficie radicular.
- e) Enjuagar con suero fisiológico.
- f) Aplicar DME. Se debe aplicar sobre la superficie radicular limpia y sin sangre. Mezclar el DME con el injerto óseo y colocar en el defecto óseo.¹



4.2 Indicaciones posoperatorias

Se dan instrucciones posoperatorias al paciente verbal y por escrito, normalmente se receta un analgésico como Ibuprofeno 800 mg cada 8 horas para las molestias posoperatorias.³⁴

A criterio del periodoncista se puede prescribir cobertura antibiótica sistémica, basados en diferentes protocolos como por ejemplo:

- ❖ Amoxicilina y Acido Clavulánico: 2 g/día durante 6 días. ^{31,33}
- ❖ Amoxicilina y Metronidazol: 250 y 375 mg, respectivamente, 3 veces al día por 10 días, iniciando un día antes de la cirugía. ^{34,35}
- ❖ Amoxicilina: 1 gr. diario por 1 semana, por 10 días ó 3 gr. 1 hora antes de la cirugía como dosis única. ^{34,35,36,37}
- ❖ Doxaciiclina: 200 mg el primer díaJ100 mg diarios durante 10 a 21 días, empezando el día antes de la intervención. Otro autor sugiere una dosis de 100 mg 2 veces al día, por 8 días, iniciando un día antes de la cirugía. ^{37,38,39}
- ❖ Penicilina V: 500 mg16 horas por 14 días. ^{34,35,36}
- ❖ Metronidazol: durante 10 dias.³⁵
- ❖ Enjuagues bucales diarios con clorhexidina al 0.12 % durante las primeras 6 semanas posoperatorias o en concentración del 0.2% de 4 a 6 semanas. Algunos autores recomiendan hacer un enjuague antes del procedimiento quirúrgico. ^{31,33,34}
- ❖ Debe prestarse una atención especial a la zona de la herida; se recomienda una higiene suave y no mecánica hasta que ya no sea necesario mantener la estabilidad de la herida, generalmente se piden 6 semanas. Si el paciente no puede realizar un CPP adecuado durante los estadios clínicos de la cicatrización, entonces la tarea es responsabilidad del odontólogo. ^{38,39}
- ❖ El paciente se cita de 7 a 10 días después de la cirugía para la inspección de la herida y retirar puntos de sutura Las suturas puede dejarse en su lugar durante un periodo de 14 días si se considera que aumenta la estabilidad de la herida.³⁷



- ❖ Las visitas del paciente deben ser bimensuales durante los primeros 6 meses y luego trimestrales durante todo el tiempo que esté al cuidado del clínico. De los 3 a los 6 meses posoperatorios, se reevalúa al paciente para estimar el alcance de los objetivos terapéuticos. Después de este periodo los resultados obtenidos dependen de un buen programa de mantenimiento. El tratamiento de soporte periodontal controlado de manera profesional es indispensable para el éxito del tratamiento a largo plazo.^{31,33,34,35,36,37,38,39}

En un estudio realizado donde se evaluaron las reacciones postoperatorias de los pacientes expuestos a la MDE, se encontró lo siguiente: el síntoma más común fue la inflamación, seguida de dolor dental (siempre dentro de los parámetros de normalidad), mientras que la mayoría de los pacientes no presentaron ni sensibilidad radicular, ni prurito, ni dolor de cabeza. Se considera que la severidad de estos problemas posoperatorios está influenciada por la duración del procedimiento, el tipo y extensión de la cirugía, enfermedades sistémicas y los cuidados propios del paciente. Se registró diferencia significativa entre la severidad de los síntomas presentados por pacientes fumadores de los no fumadores como, hipersensibilidad, dolor dental e inflamación.⁴⁰

Otro factor importante es la estabilización de la herida y del coágulo de fibrina, promoviendo una firme unión entre éste y la raíz, con el fin de evitar la migración hacia apical del epitelio, es por eso, que el periodo posquirúrgico debe incluir métodos para estabilizar la lesión periodontal durante la cicatrización. Una forma de crear buena estabilidad en la herida, consiste en un buen procedimiento quirúrgico, realizando el diseño del colgajo de manera que éste cicatrice de primera intención. Es esencial que al suturar, los puntos sean firmes y seguros, con un material que no irrite.⁴²



Varios estudios han proporcionado evidencias histológicas de regeneración intraósea en humanos, asociado con terapia de EMD, el cual está presente en la superficie de raíz > 4 semanas después de la aplicación, y los primeros signos de regeneración periodontal se pueden observar después de 2 a 6 semanas. Los signos de mejoría clínica están presentes ya en los 6 meses de tratamiento.⁴¹

4.3 Comparación de proteínas derivadas del esmalte con otras técnicas y materiales.

EMD versus cirugía de desbridamiento (EDTA).

El primer ensayo clínico aleatorio para comparar la eficacia de EMD fue publicado por Heijl et col. presentaron reducción en la bolsa periodontal (PB), aumento en nivel de inserción y en el crecimiento óseo lineal con EMD, siendo estadísticamente superiores a las observadas con la cirugía de desbridamiento. Posteriormente, 13 estudios adicionales evaluaron la eficacia del EMD versus cirugía de desbridamiento, con la mayoría confirmando que la cirugía de desbridamiento seguida por la aplicación de EMD como resultado se observó, mejoras sustanciales en las mediciones clínicas y el relleno óseo con EMD en el tratamiento de los defectos intraóseos. Ni antibióticos postoperatorios, ni el acondicionamiento radicular con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) mejora el resultado clínico de terapia con EMD.⁴¹

EMD versus la RTG.

De los 11 estudios que comparaban el tratamiento clínico de los defectos intraóseos con EMD versus la RTG, todos menos uno no mostraron ninguna diferencia significativa. La excepción señalada era un ensayo clínico aleatorio que comparó las dos modalidades terapéuticas en profundidad de la bolsa, que no contenían defectos intraóseos. En estos defectos, la RTG con refuerzo de titanio fue superior. Estos últimos resultados sugieren que, en situaciones en las cuales la configuración del



defecto es amplio o falta contención de la pared, una membrana de barrera soportando puede ser crucial en el éxito de la regeneración asociada con EMD.⁴¹

EMD sola versus EMD utilizada en la terapia combinada.

Hay varios estudios en los que EMD se ha utilizado en la terapia combinada. Evidencia histológica de la regeneración periodontal se ha demostrado cuando EMD se utiliza en combinación con hueso autógeno, un derivado mineral de hueso natural de origen bovino (NBM), vidrio bioactivo, NBM + PRP, nanocristales de hidroxiapatita (NHA), o fosfato de calcio bifásico. La mayoría de los estudios no indican beneficios añadidos en cualquiera de las ganancias clínicas y radiográficas del EMD cuando se utiliza con la adición de materiales para injerto. Estos estudios actualizados confirmaron las conclusiones de los metaanálisis y ensayos clínicos aleatorios que hay pocos beneficios adicionales del EMD cuando se utiliza junto con otros materiales regenerativos. Las excepciones son los reportes limitados que indican que la mejora de la disminución de PB, aumento de nivel de inserción y ganancia de hueso se puede lograr cuando EMD se combina con injerto óseo o el injerto óseo mejora los resultados de EMD.⁴¹



CONCLUSIONES

Para que la aplicación de Matriz Derivadas del Esmalte (MDE) proporcione mejores resultados, debemos tomar en cuenta que un buen diagnóstico es esencial para la elaboración de un correcto plan de tratamiento. Cuando la fase I ha sido realizada, entonces podemos iniciar la terapia quirúrgica periodontal adecuada.

El uso de Proteínas Derivadas del Esmalte busca regenerar los tejidos periodontales, el MDE, es una preparación de proteína semi purificada a partir del desarrollo de los dientes de la especie porcina que contiene una mezcla de proteínas de bajo peso molecular. Aunque hubo preocupaciones iniciales sobre la naturaleza de esta preparación, informes recientes sugieren que la mezcla puede trabajar sinérgicamente en múltiples niveles para mejorar la regeneración periodontal. Cuando se aplica a las superficies radiculares, las proteínas se absorben en la hidroxiapatita y fibras de colágeno que se adhieren a la superficie radicular, induciendo la formación de cemento seguida de la regeneración periodontal. El uso clínico de EMD en general puede caracterizarse como seguro con excelentes resultados clínicos y complicaciones limitadas. EMD solo o en combinación con materiales de injerto proporcionan el resultado clínico y la estabilidad clínica a largo plazo dando como resultado una verdadera regeneración tisular comparable con la regeneración tisular guiada (RTG).⁴¹



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Vargas C.A.P., Yáñez O.B.R., Monteagudo A.C.A., Periodontología e Implantología México, D.F.: Ed Médica Panamericana, 2016.
Pp 4,5,6,8,11,14,15,22,23,24,200,210,253
- 2.-<http://elblogdeperio.blogspot.mx/2012/09/periodoncia.html>.
- 3.-Carranza, F. A., Newman M. G., Takei, H. H., Klokkevold, P. R. Carranza Periodontología Clínica. 10ª ed. Cd. México: Ed. McGraw Hill, 2010. pp.52,53,57,68,68,69,75,76,86,452-464,633,973,974,975
- 4.-Müeller, Hans-Peter. Periodontología. México: Ed. El Manual Moderno; 2006. Pp 10.
- 5.-Carranza Fermin A. Jr., Dr. Odont. Periodontología Clínica de Glickman, 7ª Ed. México D.F: 1993. Pp 23,26
- 6.-Lindhe J., Lang N.P., Karring T., Periodontología Clínica e Implantología Odontológica 5a Ed. 1 vol Buenos Aires: Médica Panamericana, 2009 Pp 3, 4, 19, 542, 543
- 7.- Lindhe J., Lang N.P., Karring T., Periodontología Clínica e Implantología Odontológica 3a Ed. Madrid: Médica Panamericana, 2000 Pp 45, 49.
- 8.- Universidad de Estadual Paulista, UNESP. Brasil [Actualizada el 4 de julio de 2015] [Consultado el 15 de Octubre del 2016] Disponible en: http://www.foa.unesp.br/#!/departamentos/ciencias_basicas/histologia/atlas-de-histologia-buco-dentaria/periodonto-de-insercao-cemento/.
- 9.-Gómez de Ferraris ME. Campos A. Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental. 3a. ed. México. Editorial Panamericana. 2009 Pp. 115, 381, 382.
- 10.-James K. Avery; Daniel J. Chiego, Jr., Principios de Histología y Embriología Bucal con orientación clínica, 3ª Edición, Evolve Elsevier Mosby, 2007 Pp. 65, 66, 74.
- 11.-Lindhe J., Lang N.P., Karring T., Periodontología Clínica e Implantología Odontológica 5a Ed. 2 vol Buenos Aires: Médica Panamericana, 2009. Pg 940.



- 12.-Carranza FA, Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR. Periodontología Clínica de Carranza. 11a. ed. México: Editorial Amolca. 2014. Pp. 203,206,600-604, 972-982.
- 13.- Prichard JF. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal en la práctica odontológica general. 1a. ed. Argentina: Editorial Médica panamericana. 1982. Pp. 327- 329
- 14.- Caton JG, Zander HA. Osseous repair of an infrabony pocket without new attachment of connective tissue. J Clin Periodontol. 1976; 3: 54-58.
- 15.-Tonetti M, Pini-Prato G, Williams R, Cortellini P. Periodontal regeneration of human infrabony defects. III. Diagnostic strategies to detect bone gain. J Periodontol. 1993; 64: 269- 277.
- 16.-Tonetti M, Pini-Prato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human infrabony defects. IV. Determinants of the healing response. J Periodontol. 1993; 63: 934-940.
- 17.-Hideaki H,. The biologic concept for the use of enamel matrix protein true periodontal regeneration Quintessence International 1998; 29, 621-630.
- 18.-Hammarstrom, L.A biological approach to periodontal regeneration Journal of the Swedish Dental Association 1998;14.
- 19.-Mazzei G, Balbontin J, Villavicencio JJ. Systematic Review of Histologic Periodontal Regeneration in Humans when Using Proteins Derived from the Matrix of Enamel (Emdogain®). Rev. Chil. Periodon Oseoint 2006; 3(1): 9-18.
- 20.-Alonso A, Aracil L, Blanco J, Rodrigo D.: Uso de proteínas derivadas de la matriz del esmalte en defectos infraóseos periodontales. Presentación de casos clínicos . Av. Periodon Implantol.2006;18(1):21-29.
- 21.-Newman S, Coscia S., Jotwan R., Iacono V., Cutler C. Effect of Enamel Matrix Derivative on Porphyromonas gingivalis. Journal of Periodontology. 2003 Vol. 74, Pp. 1191-1195.
- 22.- Hammarstrom, L. Heijl, L Y Gestrelus. S. Periodontal Regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. Journal Of Clinical Periodontology 1997; 24. 669-677.



- 23.- Stout B., Alent B., Pedalino P., Holbrook R., Gluhak-Heinrich J., Cui Y., Harris m., Gemperli A., Cochran D., Deas D., and Harris S., Enamel Matrix Derivative: Protein Components and Osteoinductive Properties. Journal Periodontology, February 2014; Vol85 (2). Pp. E9- E17.
- 24.- Schluger S, Yuodelis RA, Page RC. Enfermedad Periodontal, Fenómenos básicos, Manejo Clínico e interrelaciones Oclusales y Restauradoras. 3a ed. México. Editorial Continental. 1984. Pp. 569.
- 25.-Pappanou PN., Tonetti MS., Diagnosis of epidemiology of periodontal osseous lesions Periodontol. 2000; 22: 8-21.
- 26.- Stout B., Alent B., Pedalino P., Holbrook R., Gluhak-Heinrich J., Cui Y., Harris m., Gemperli A., Cochran D., Deas D., and Harris S., Enamel Matrix Derivative: Protein Components and Osteoinductive Properties. Journal Periodontology, February 2014; Vol85 (2). Pp. E9-E17.
- 27.-Data on file, Biora, AB. Malmo, Sweden.
- 28.-Lyngstadaas. S., et al. Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative. Journal of Clinical Periodontology 2001; 28: 181-188.
- 29.-Hernández Tejeda N., Pineda Jimenez M.I., Matriz de Proteínas Derivadas del Esmalte Aplicación en Periodoncia [Tesis] México D.F: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Odontología; 2001.
- 30.-Genco RJ. Periodoncia. 1ª ed. México D.F.: Interamericana Mcgraw Hill; 1993.
- 31.-Mellonig, Matriz derivada del esmalte para cirugía reconstructora periodontal: Informes técnico, clínico e histológico documentados. Revista Internacional de Odontología Restauradora y Periodoncia 1999;3(1): 9-19.
- 32.-Minsk, L. The role of enamel matrix proteins in periodontal regeneration. Compendium 2000; 21, 210-215.
- 33.-Mellonig JT. Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: technique and clinical and histologic case report. Int. J Periodont Restor Dent. 1999; 19 (1): 9-18.



- 34.- Lekovic, V., Camargo, P., Weinlaender, M., Nedic. M., Aleksie, Z. Y Kenney, E. A Comparison between enamel matrix proteins used alone or in Combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Journal Periodontology* 2000; 71:1110-1116.
- 35.- Silvestri, M., Ricci, G., Resperini, G., Sartori, S. Y Cattaneo, V. Comparison Of Treatments of intrabony defects with enamel matrix derivative. Guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman Modified flap. *Journal Of Clinical Periodontology* 2000; 27, 603-610.
- 36.- Resperini, G., Ricci, G. Silvestri, M. Surgical technique for treatment of intrabony defects with enamel matrix derivative (Emdogain): 3 Case Report. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 1999; 19, 579-587.
- 37.- Karring, T. Development Of the biological concept of guided tissue regeneration-animal and human studies. *Periodontology* 2000, 1993; 1:26-45.
- 38.- Sculean, A., Donos, N., Balesar, A., Lauermann, M., Reich, E., Brex, M. Comparison of Enamel Matrix Proteins and Bioabsorbable Membranes in the Treatment Of Intrabony Periodontal Defects. A Split-Mouth Study. *Journal of Periodontology* 1999; 70: 255-262.
- 39.- Zetterstrom, O., Andersson, C.; Eriksson, L., Fredriksson, A., Friskopp, J., Heden, G., et al. Clinical safety of enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of Periodontal defects. *Journal J Clinical Periodontology* 1997; 24, 697-704.
- 40.- Heard, R., Mellonig, J., Brunsvold, M., Lasho, D., Meffert, R., Cochran, D. Clinical Evaluation of Wound Healing Following Multiple Exposures to Enamel Matrix Protein Derivative in the Treatment of Intrabony Periodontal Defects. *Journal of Periodontology* 2000; 71: 1715-1721.
- 41.- Kao RT, Nares S, Reynolds MA. Periodontal Regeneration – Intrabony Defects: A Systematic Review From the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol.* 2015; 86(2): 77-97.



42.-Heijl, L. Periodontal Regenerative potential using enamel matrix proteins (EMOOGAIN). Journal Of the Swedish Dental Association 1998; 14: 53-62.