



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**PANORAMA ACTUAL DE LOS MATERIALES  
DISPONIBLES PARA ROG EN BIOINGENIERÍA DE  
TEJIDOS.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

NURIVAN EMILIANO SILVA OCHOA

TUTOR: Dra. SILVIA MALDONADO FRÍAS

MÉXICO, Cd. Mx.

*Vo. B. [Firma]*  
*[Firma]*  
Claudia Mejía  
2023



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.

## ÍNDICE

|   |               |
|---|---------------|
| <b>1 INTRODUCCIÓN</b> .....   | <b>- 9 -</b>  |
| <b>2. OBJETIVOS</b> .....   | <b>- 10 -</b> |
| <b>3. CONTENIDO</b> .....   | <b>- 11 -</b> |
| <b>3.1. Hueso</b> .....   | <b>- 11 -</b> |
| <b>3.2. Aspecto macroscópico del hueso (tipos de hueso)</b> .....                   | <b>- 12 -</b> |
| <b>3.3. Aspecto microscópico del hueso</b> .....                                    | <b>- 13 -</b> |
| <b>3.3.1. Células osteoprogenitoras</b> .....                                       | <b>- 14 -</b> |
| <b>3.3.2. Osteoblastos</b> .....  | <b>- 14 -</b> |
| <b>3.3.3. Osteocitos</b> .....  | <b>- 16 -</b> |
| <b>3.3.4. Osteoclastos</b> .....  | <b>- 18 -</b> |
| <b>3.3.5. Células de borde (células de revestimiento)</b> .....                     | <b>- 19 -</b> |
| <b>3.4. Defectos óseos: fisiopatología</b> .....                                    | <b>- 20 -</b> |
| <b>3.5. Factores que intervienen en la regeneración ósea</b> .....                  | <b>- 21 -</b> |
| <b>3.6. Tratamiento regenerativo</b> .....  | <b>- 23 -</b> |
| <b>3.7. Regeneración ósea guiada</b> .....  | <b>- 23 -</b> |
| <b>3.7.1. Terminología</b> .....  | <b>- 23 -</b> |
| <b>3.7.2. Principios y fundamento científico</b> .....                              | <b>- 24 -</b> |
| <b>3.8. Materiales para ROG</b> .....   | <b>- 26 -</b> |
| <b>3.8.1. Membranas</b> .....   | <b>- 26 -</b> |
| <b>3.8.2. Materiales de sustitución ósea</b> .....                                  | <b>- 29 -</b> |
| <b>3.9. Requisitos biológicos (materiales de regeneración ósea)</b> .....           | <b>- 32 -</b> |
| <b>3.10. Perspectivas de la bioingeniería de tejidos para la ROG</b> .....          | <b>- 33 -</b> |
| <b>3.10.1. Empleo de andamios en ROG</b> .....                                      | <b>- 34 -</b> |
| <b>3.10.2. Andamios fabricados por manufactura aditiva (AM)(3D)</b> ..              | <b>- 36 -</b> |
| <b>3.10.3. Membranas antiincrustantes y antimicrobianas</b> .....                   | <b>- 36 -</b> |
| <b>4. APLICACIÓN CLÍNICA DE LA INGENIERÍA DE TEJIDOS Y ROG EN ODONTOLOGÍA</b> ..... | <b>- 37 -</b> |
| <b>4.1. Elevación de seno maxilar</b> .....   | <b>- 38 -</b> |
| <b>4.2. Dehiscencias</b> .....  | <b>- 39 -</b> |
| <b>4.3. Perimplantitis</b> .....  | <b>- 41 -</b> |
| <b>4.4. Injerto Inlay/ Onlay</b> .....  | <b>- 42 -</b> |
| <b>4.5. Elevación de reborde alveolar</b> .....                                     | <b>- 42 -</b> |

|                              |               |
|------------------------------|---------------|
| <b>5. CONCLUSIONES .....</b> | <b>- 44 -</b> |
| <b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>  | <b>- 45 -</b> |

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi madre Rosa María Ochoa Higareda por su guía y apoyo incondicional durante toda mi formación, considero que el acercarme hoy a concluir este capítulo en mi desarrollo profesional es fruto también de su esfuerzo incansable.

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por abrir sus puertas para el desarrollo de mi persona.

A todos los profesores que ofrecieron su tiempo y conocimiento a mi persona, por la nobleza en su labor estaré siempre agradecido.

A la facultad de odontología y personal que hacen de esta la máxima casa de estudios.

En especial a la doctora Silvia Maldonado Frías por su dedicación y atención en el acompañamiento durante la realización de este trabajo.

*“Por mi raza hablará el espíritu.”*

## ABREVIATURAS

**AM.** Manufactura aditiva.

**AAP.** Del inglés american academy of periodontology (academia americana de periodoncia).

**ABG.** Del inglés autologous bone graft (injerto de hueso autólogo).

**AGE.** Productos finales de la glicación avanzada.

**BTE.** Del inglés bone tissue ingeniering (bioingeniería de tejido óseo).

**BG-Dopa.** Del inglés bioactive glass dopamine (vidrio bioactivo de dopamina)

**BMP** Del inglés bone morphogenetic Protein (proteína morfogenética ósea).

**BMU.** Del inglés Basic Multicellular Unit (unidad multicelular básica).

**BSM.** Del inglés Bone substitute materials (materiales de reemplazo óseo).

**BSP.** Del inglés Bone Sialoprotein (sialoproteína ósea).

**CBFA-1.** Factor fijador central  $\alpha$ -1.

**CS/ $\gamma$ -PGA.** Polímero de quitosano y ácido glutámico.

**CP.** Del inglés chitosan poly (polímero de quitosano).

**d-PTFE.** Politetrafluoroetileno expandido de alta densidad.

**ECM.** Del inglés Organic extracellular matrix- (matriz extracelular).

**EFP.** Del inglés european federation of periodontology (federación europea de periodoncia).

**e-PTFE.** Politetrafluoroetileno expandido.

**GeIMA.** Gelatina de metacrilamina.

**HbA1c.** Hemoglobina glicosilada.

**Hst1.** Histatina1.

**M-CSF.** Del inglés macrophage colony-stimulating factor (Factor estimulante de colonias de macrófagos).

**nHA.** Nano hidroxapatita.

**OCN.** Osteocalcina.

**OPGL.** Es una proteína de membrana de tipo II perteneciente a la superfamilia del TNF, participa en la promoción de la osteoclastogénesis.

**OPN.** Osteopontina.

**PEGDA.** Compuesto que pertenece a la familia de los monómeros acrilato.

**PRF.** Plasma rico en factores de crecimiento.

**RANKL.** Ligando de receptor activador para el factor nuclear Kappa Beta (factor activador de osteoclastos).

**ROG.** Regeneración Ósea Guiada.

**RTG.** Regeneración Tisular Guiada.

**RUNX-2.** Factor de transcripción 2 relacionado con la diferenciación de osteoblastos.

**SGBR.** Del inglés scaffold guided bone regeneration (Regeneración ósea guiada por andamios).

**SIS.** Del inglés porcine small intestinal submucosa (Hidrogel de la submucosa del intestino delgado).

**TAMP.** Partículas miniaturizadas de ácido tánico.

**Ti- d-PTFE.** Membrana de politetrafluoroetileno expandido de alta densidad con refuerzo de titanio.

## GLOSARIO

**Citoquinas.** Proteínas de señalización.

**Liofilización:** Separar el agua de una sustancia o disolución mediante congelación y posterior sublimación a presión reducida del hielo formado.

**Osteogénesis:** Proceso de formación del tejido óseo.

**Quimiocinas:** Proteínas de señalización que promueven el movimiento de otras células.

**Scaffolds:** Estructuras porosas tridimensionales que poseen la capacidad de soportar cargas a la vez que se degradan al producirse la reparación ósea.



## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES Y TABLAS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Ilustración 1.</b> Esquema de una osteona.....  | <b>13</b> |
| <b>Ilustración 2.</b> Esquema de un osteoblasto.....   | <b>16</b> |
| <b>Ilustración 3.</b> Esquema donde se muestra la disposición de los osteocitos.....   | <b>17</b> |
| <b>Ilustración 4.</b> Esquema de un osteoclasto.....   | <b>19</b> |
| <b>Ilustración 5.</b> Esquema de los elementos del procedimiento de ROG....  | <b>25</b> |
| <b>Ilustración 6.</b> Esquema de obtención de fibras por electrohilado.....  | <b>37</b> |
| <b>Ilustración 7.</b> Imagen de protocolo quirúrgico para experimentación en rata, procedimiento de elevación de seno maxilar..... | <b>39</b> |
| <b>Ilustración 8.</b> Imagen de protocolo quirúrgico de ROG.....   | <b>40</b> |
| <b>Ilustración 9.</b> Esquema de aplicación del gel Hst1-SIS.....  | <b>41</b> |
| <b>Ilustración 10.</b> Esquema del paralelismo entre la adhesión de los mejillones y en hidrogel BG-Dop.....                       | <b>43</b> |
| <br>   |           |
| <b>Tabla 1.</b> Ejemplos de materiales Aloplásticos.....   | <b>31</b> |

## **1 INTRODUCCIÓN**

La idea de generar vida ha existido desde la antigüedad, esta ha estado influenciada por el entendimiento del universo y el conocimiento de los individuos a lo largo de la historia, como lo ilustran los mitos de la creación del ser humano formados con arcilla por Prometeo o el nacimiento de Eva. En la búsqueda constante de mantener la vida y las condiciones de salud y calidad de vida, el ser humano se ha propuesto devolver la integridad de los constituyentes corporales en formas diversas, a fin de mantener la función y forma del cuerpo.

En el interés de mejorar las alternativas de tratamiento que inducen o promueven la regeneración ósea, el campo de la bioingeniería de tejidos tiene como finalidad la innovación de diferentes herramientas biomédicas, que promuevan la obtención de biomateriales que mimeticen las características estructurales y fisiológicas del hueso, buscando replicar los eventos que ocurren durante la formación de dicho tejido.

Este proceso es muy importante en el momento histórico en que nos encontramos, ya que se estima que para 2050 una quinta parte de la población tendrá en promedio 60 años, incrementando así la demanda de soluciones asequibles y suficientes para el tratamiento de defectos óseos, ya sea como tratamiento posterior a una fractura, resección tumoral extensa, lesiones por explosión u otros.

Indistinto al origen del daño óseo, es adecuado que el clínico general tenga la capacidad de informar al paciente sobre las alternativas existentes en el campo de la regeneración ósea para ofrecer un tratamiento oportuno y adecuado a su condición.

Dentro de esta revisión se exploran los avances técnicos, tecnológicos y del campo de la ingeniería de tejidos, así como en la ciencia de los materiales empleados para la Regeneración Ósea Guiada.

## **2. OBJETIVOS**

- Reseñar el panorama actual de los biomateriales empleados en la Regeneración Ósea Guiada (ROG).
- Describir los avances biotecnológicos de la ingeniería de tejidos, en el desarrollo de dichos materiales.
- Identificar las técnicas quirúrgicas que se utilizan con la finalidad de devolver la estructura y función al hueso mediante el procedimiento de regeneración ósea guiada.

### **3. CONTENIDO**

#### **3.1. Hueso**

Se trata de un órgano dinámico que conforma junto a los músculos el sistema locomotor del cuerpo, este se encuentra en procesos de remodelación continua, en cuyo recambio se involucran las células formadoras de hueso llamadas osteoblastos y las células que reabsorben al hueso llamadas osteoclastos; representa aproximadamente el 15% del peso corporal total y parte de sus funciones son el actuar como anclaje de los músculos, también sirve de sustento y protección a las partes blandas, así como, de reservorio importante de iones como calcio y fosfato, por último pero no menos importante, el hueso es un almacén de medula ósea. (1)(2)

La remodelación ósea es necesaria cuando existen daños que comprometen la función o estructura del hueso, así como para la adaptación del sistema óseo al proceso biomecánico. (3)

Son múltiples los factores bioquímicos que intervienen en el proceso de la regulación de la remodelación ósea, las alteraciones en estos procesos dan como resultado deformidades en el esqueleto, entre estos factores se encuentran (4):

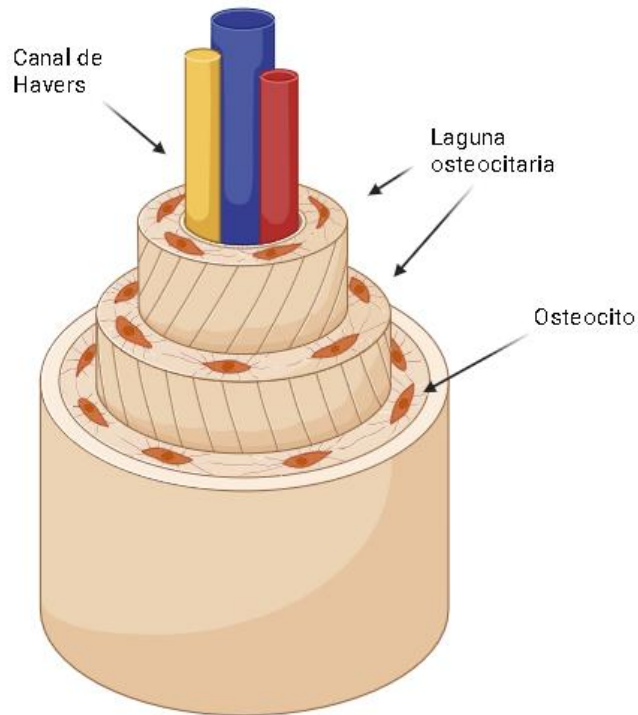
- Hormona paratiroidea
- Estrógeno
- Glucocorticoides
- Factor de crecimiento de insulina
- Citoquinas
- Quimiocinas
- Estimulación biomecánica
- Enfermedades del metabolismo óseo

### 3.2. Aspecto macroscópico del hueso (tipos de hueso)

La estructura del hueso está organizada en forma de espacios llamados lagunas, cada una de las cuales contiene un osteocito, que se comunica con otros osteocitos a través de prolongaciones de su citoplasma dispuestas a través de túneles llamados canalículos, mismos que atraviesan la matriz mineralizada conectando con las prolongaciones de osteocitos vecinos ubicados a su vez en lagunas contiguas. (5)

El tejido óseo se clasifica según la disposición espacial que guardan las lagunas que lo forman:

- Hueso esponjoso o trabecular. - Lo constituye una malla de aspecto esponjoso que forma el espacio interno del hueso compuesto por trabéculas (laminillas óseas en forma de red anastomosadas que delimitan cavidades en cuyo interior se encuentra médula ósea y los vasos sanguíneos). Es más blando que el hueso compacto, pero también es más flexible, la orientación tridimensional de las trabéculas es correspondiente a la magnitud y dirección de las cargas que soporta, el hueso trabecular representa aproximadamente el 20 % del esqueleto humano adulto. (5)
- Hueso denso o compacto. – Una capa densa y espesa que se organiza en conductos de Havers (ilustración 1) recubiertos de laminillas en disposición concéntrica donde se sitúan los osteocitos, conforma aproximadamente el 80 % del esqueleto humano adulto. (5)



**Ilustración 1.** Esquema que muestra la forma de una osteona (unidad funcional del hueso compacto) formada por laminillas de matriz osteoide dispuestas en canales que forman el conducto de Havers por donde se encuentran vasos sanguíneos y nervios que inervan al hueso. (creado en Biorender).

### 3.3. Aspecto microscópico del hueso

Desde el punto de vista de la histología, al hueso se le puede describir como un tejido conjuntivo altamente mineralizado e inervado, el cual está estructurado en laminillas de matriz osteoide calcificada. (3)

Dentro de la composición orgánica del hueso se encuentran células con características únicas y funciones que dan origen a las cualidades particulares de este tejido. Cuatro de los cinco tipos celulares característicos del tejido óseo se pueden considerar como una forma más o menos inmadura del mismo tipo celular, cada una atraviesa una transformación que se relaciona con la actividad que realiza, exceptuando al osteoclasto. La función coordinada de estas células da como resultado

el proceso de remodelación ósea formando una unidad temporal llamada unidad multicelular básica (BMU). (3)(5)

Las células que caracterizan la fisiología del tejido óseo tienen comportamientos determinados en la actividad del hueso.

### **3.3.1. Células osteoprogenitoras**

Se trata de las células precursoras de los osteoblastos, derivan de las células mesenquimales. Estas células se encuentran en la superficie interna (endostio) y externa (periostio) del hueso, así como en el sistema microvascular que nutre al sistema óseo (conductos de Havers y Volkmann). El factor que posibilita la diferenciación de las células osteoprogenitoras es CBFA-1 o RUNX-2 (proteína que induce la expresión de genes característicos de los osteoblastos). Las BMP también desempeñan un papel en la diferenciación de los osteoblastos. (5)

### **3.3.2. Osteoblastos**

Se trata de células grandes (de entre 20 a 30 micras) cuboidales (ilustración 2) que se encuentran a lo largo de la superficie ósea y comprenden del 4 al 6% de las células óseas residentes y son tipificadas como las células formadoras de hueso. Los osteoblastos secretan el osteoide hacia la matriz ósea que será mineralizada por la fosfatasa alcalina (enzima que se encuentra en la superficie de los osteoblastos). Estas células tienen una vida media de 10 días y derivan de células mesenquimales, estas células muestran características morfológicas de las células sintetizadoras de proteínas como colágeno tipo I y proteínas no colágenas como: osteocalcina, OPN, osteonectina, BSP, proteoglicanos, decorina y biglicano. (1)(3)

Los osteoblastos también tienen función en la regulación de la osteoclastogénesis al secretar el factor estimulante de colonias de

macrófagos que es una citocina que induce la diferenciación y proliferación de los macrófagos en osteoclastos. (1)

Deposición de matriz ósea.

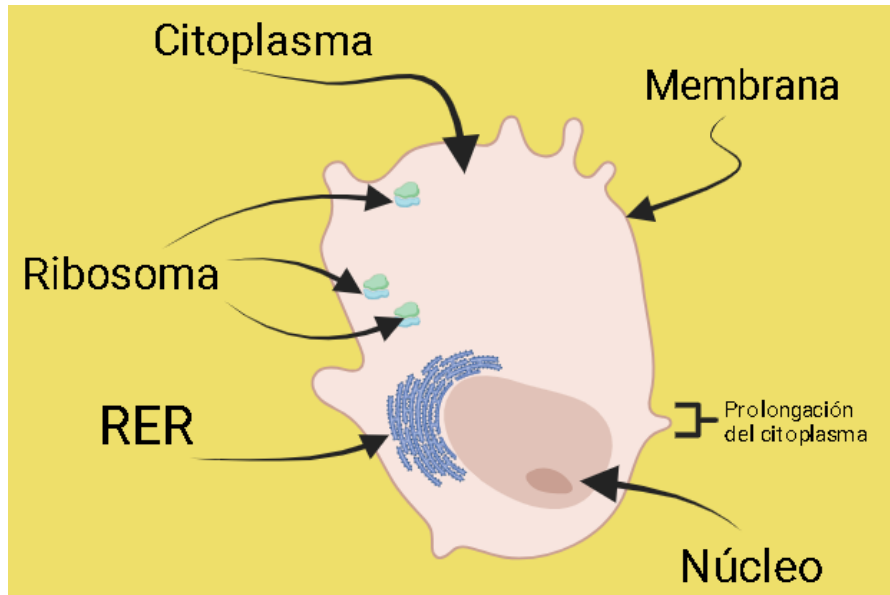
En el primer paso, los osteoblastos secretan proteínas de colágeno, principalmente colágeno tipo I, proteínas no colágenas (OCN, osteonectina, BSP II y osteopontina) y proteoglicano, incluidos decorina y biglucano, que forman la matriz orgánica. (5)

Mineralización de la matriz ósea:

El proceso de mineralización ósea se lleva a cabo en la matriz extracelular, en la cual el osteoblasto secreta pequeñas vesículas (50-250  $\mu\text{m}$  de diámetro) limitadas por una membrana durante el periodo en que la célula produce matriz ósea. Los osteoblastos controlan el proceso de mineralización al secretar enzimas reguladoras como la osteocalcina, las sialoproteínas óseas y la osteoadherina y regulando la cantidad de fosfato, mediando así la actividad de la fosfatasa alcalina no específica de tejido. (5)

En respuesta al daño en hueso, los osteoblastos se activan para formar hueso nuevo, se encuentran en estrecha comunicación con los osteocitos y osteoclastos para mantener las óptimas condiciones de la masa ósea. (1)





**Ilustración 2.** Esquema de un osteoblasto; célula encargada de la formación de hueso. El citoplasma se caracteriza por una gran presencia de abundante RER y ribosomas libres, así como prolongaciones del citoplasma que entrarán en contacto mediante unión de hendidura con otros osteocitos y osteoblastos a través del osteoide. (creado en Biorender).

Solo del 10 al 20% de los osteoblastos se convertirán en osteocitos rodeados de matriz mineralizada. (5)

### 3.3.3. Osteocitos

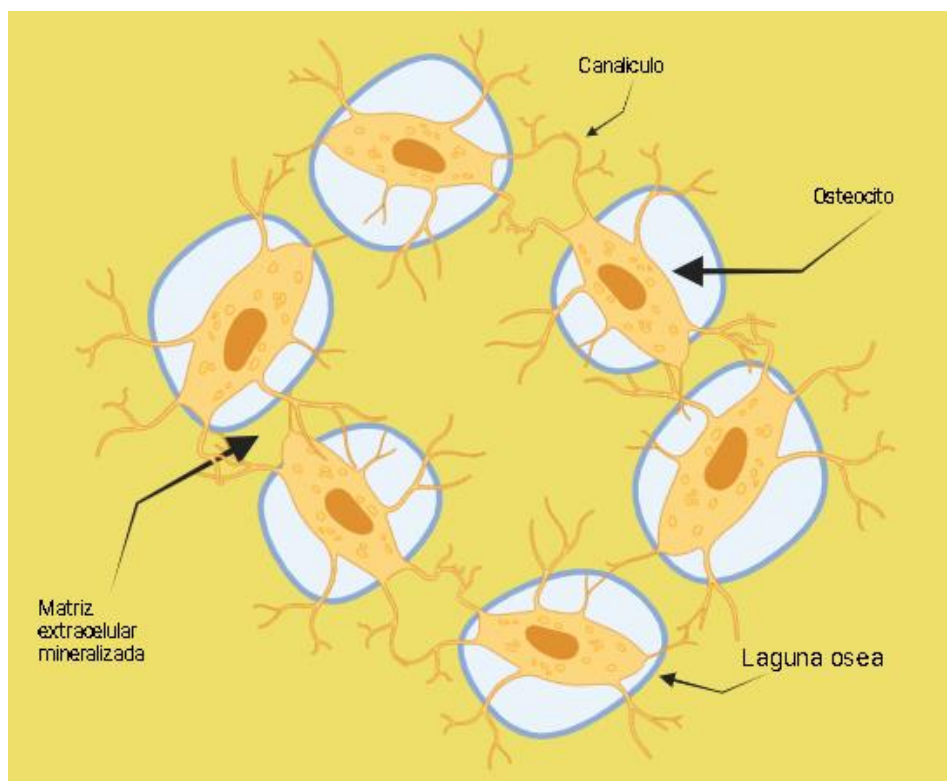
Se trata de las células óseas adultas que se encuentran dentro del hueso, son células pequeñas (aproximadamente 10 micras), son las células más abundantes (representan aproximadamente 90% de las células óseas) y longevas en el tejido óseo (vida media estimada de 20 años), los osteocitos actúan como mecanosensores (son capaces de transformar estímulos mecánicos en señales biológicas) y orquestadores del proceso de remodelación ósea, el porcentaje de osteocitos muertos aumenta con la edad, del 1% al nacer hasta el 75% en la octava década de la vida. (1)(3)(5) Se encuentran dentro de lagunas rodeadas de matriz ósea mineralizada, donde muestran una morfología dendrítica (aspecto estrellado) (ilustración 3), las prolongaciones de su citoplasma le permiten detectar cambios en el entorno óseo como la carga mecánica y las concentraciones de hormonas, son capaces de responder a estos cambios secretando moléculas que

regulan la formación y reabsorción ósea (la función de osteoblastos y osteoclastos respectivamente). (1)(4).

Su actividad es crucial en la síntesis de señales como la prostaglandina E2 (PGE2), glicoproteínas y factores de crecimiento cruciales en la génesis del osteoblasto. (3)

En contraste también regulan a los osteoblastos negativamente impidiendo la formación ósea. (1)

Al final de un ciclo de formación ósea, después de la mineralización de la matriz osteoide una subpoblación de osteoblastos se convierte en osteocitos incorporados en la matriz ósea mientras que otras se posicionan en la superficie del área recién formada y establecen el límite entre la medula ósea y el hueso (células de revestimiento), el caso de las células que no cumplen con alguna de las funciones anteriores es la degradación por apoptosis. (1)



**Ilustración 3** Esquema donde se ilustra la disposición de los osteocitos que conforman el canal de Havers, en esta imagen se observa también la matriz osteoide que da lugar a los canaliculos por donde se disponen las prolongaciones del citoplasma del osteocito que sirve para la comunicación celular y nutrición del osteocito. (creado en Biorender)

### 3.3.4. Osteoclastos

Descritos por primera vez por el histólogo suizo Von K lliker en 1873, son células grandes (aproximadamente 100 micras) con dos polos celulares (ilustración 4), se derivan de la estirpe de células circulantes comunes como monocitos y macrófagos, su diferenciación en osteoclastos maduros y multinucleados (hasta 50 núcleos) se da por contacto con preosteoclastos, citocinas, factores sistémicos, en particular el sistema: RANK/RANKL/OPG.

(1)

Son células con la capacidad de reabsorber hueso liberando ácidos orgánicos y proteasas para digerir y reabsorber la matriz ósea, como resultado de la actividad osteoclástica se forma una depresión llamada laguna de resorción. En este proceso, el polo basal, se encuentra en contacto con el tejido óseo y se encarga de disolver la fase mineral y luego la fase orgánica (principalmente colágeno tipo I). (3)(5)

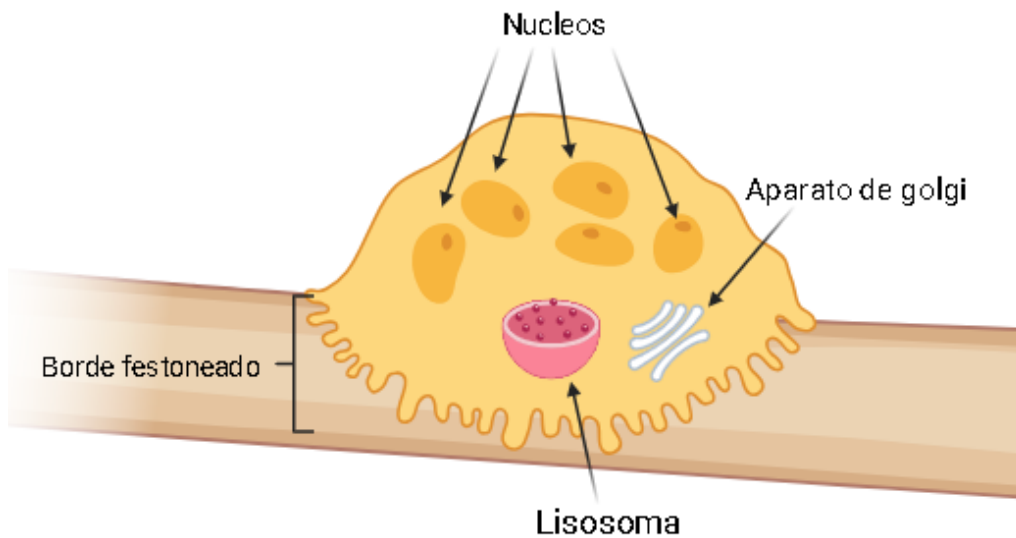
La vida media del osteoclasto es de aproximadamente 10 días, para después entrar en apoptosis. Su diferenciación ocurre bajo la influencia del factor estimulante de colonias de macrófagos y el ligando de RANK, juntos estos factores promueven la activación de factores de transcripción y la expresión de genes en osteoclastos involucrados en la resorción ósea.

.

- El proceso de resorción ósea se realiza en 2 etapas:

1. Adhesión a través de los podocitos los osteoclastos se adhieren a la superficie del hueso. (1)

2. Resorción Los osteoclastos secretan enzimas intercambiadoras de iones que disuelven la matriz ósea. (1)



**Ilustración 4** Esquema de un osteoclasto en el que se observan múltiples núcleos, aparato de golgi y lisosomas los cuales son responsables de la degradación ósea. (creado en Biorender)

### 3.3.5. Células de borde (células de revestimiento).

Se trata de osteoblastos quiescentes de aproximadamente 10 micras y con forma plana que cubren las superficies óseas (originalmente eran osteoblastos que se aplanaron en la superficie ósea), donde no se produce reabsorción ni formación ósea. El núcleo de estas células es delgado y plano, su citoplasma se extiende a lo largo de la superficie ósea y muestra pocos orgánulos citoplasmáticos. (1)(3)

Según su ubicación se identifican como:

- Células del periostio: Se ubican en las superficies externas del hueso.
- Células del endostio: Se las encuentra como revestimiento de las superficies internas del hueso.

Las funciones de las células de borde son:

1.Adhesión: las células de borde se adhieren a la superficie del hueso mediante las integrinas que son proteínas que se unen a las proteínas de la matriz ósea.

2.Sensación de la carga mecánica: Cuando el hueso está sometido a carga las células de borde liberan señales que promueven la formación ósea.

3.Comunicación con otras células: Recientemente se ha descrito que durante la remodelación ósea existe comunicación entre las células óseas, las células de revestimiento participan de la red de comunicación intercelular que regula la remodelación ósea. (1)

### **3.4. Defectos óseos: fisiopatología**

La longevidad de la población aunado a un incremento en la incidencia de enfermedades del metabolismo óseo, dan como resultado un aumento en los episodios de fracturas y defectos óseos en la población. Ambos se dividen según la región en que se ubican ya sea en huesos largos o defectos craneofaciales, estos últimos generalmente no soportan carga a excepción de aquellos que involucran maxilar o mandíbula, así como ATM) En 2022 la OMS publicó un comunicado en el que señala que aproximadamente 1.710 millones de personas presentan enfermedades musculoesqueléticas, relacionando a estos padecimientos con la jubilación temprana y las deficiencias en movilidad, así como, la presencia de dolor y menores oportunidades de participación en la sociedad, así también señala a 400 millones de personas afectadas por fractura por trauma. (6)

El mantenimiento de la función de soporte requiere la correcta integración de dos aspectos esenciales en la fisiología ósea, la densidad y calidad, el desequilibrio de estos factores determinará el aumento en la fragilidad ósea y el incremento en el riesgo de fracturas con los costes sanitarios y sociales asociados. (7)

Las estadísticas recientes sobre sobre casos de cáncer en cavidad oral señalan el aumento de casos en pacientes sin datos de predisposición como fumar o beber, aunado a datos de malignidad como la invasión de

hueso, sugieren que en el futuro serán más frecuentes los casos en la población y por tanto aumentará la demanda del tratamiento regenerativo relacionado. (8)(9)

### **3.5. Factores que intervienen en la regeneración ósea**

Si bien los tratamientos de regeneración ósea son predecibles en su efectividad, existen condiciones relacionadas al estado de salud del paciente y sus hábitos que pueden suponer un reto a los resultados regenerativos: (10)

-Osteoporosis: Se la ha descrito como una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro en la microarquitectura del tejido óseo que impacta en un aumento de la fragilidad del hueso y el consecuente incremento del riesgo a fractura. (5)(10)(11)

En consecuencia, estudios preclínicos determinaron menores cualidades mecánicas en el hueso con osteoporosis y reportaron menores tasas de osteointegración en materiales aloplásticos. (10)

Es particularmente importante considerar la medicación antiresortiva (bifosfonatos) en pacientes con osteoporosis ya que existe la posibilidad de generar osteonecrosis a través de la cirugía de regeneración, por lo que se debe procurar la mínima invasión y el cierre por primera intención de la herida para minimizar el riesgo. (12)(13)

-Diabetes: Se le ha asociado a numerosas complicaciones del sistema esquelético, denominadas “enfermedad ósea del diabético” u “osteopatía diabética”, se ha observado un deterioro potencial osteogénico en estados de hiperglucemia y en relación con la acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGE). (10)

En estudios preclínicos se ha encontrado que la diabetes no controlada no supone una contraindicación en procedimientos de ROG, sin embargo, se encontró que existe una menor tasa de éxito comparada con casos de diabetes controlada mostrando una mala regulación en las vías de división celular, la producción de energía, la inflamación y la osteogénesis, así

mismo se recomendó la realización de más estudios para optimizar el proceso de ROG en pacientes medicamente comprometidos. (14)(15)

Se ha reportado también que la diabetes puede afectar la calidad y el metabolismo óseo, aumentar el riesgo de fragilidad y el riesgo de complicaciones postoperatorias. (16)(7)

-Hábito tabáquico: Aunado a las enfermedades graves como el cáncer y enfermedad cardiaca que pueden poner en riesgo la vida del paciente relacionados con el consumo de tabaco, se ha descrito que este hábito tiene efecto sobre la supervivencia del material de regeneración ósea, así como en la capacidad de regenerativa de las células. (10)(17)

La OMS estima el número de fumadores en el rededor de 1700 millones.

-Antecedentes de periodontitis: Es deseable en caso de terapia periodontal o de rehabilitación oral que puede involucrar la colocación o no de implantes disminuir la presencia de biopelículas y así minimizar la posibilidad de infección del lecho quirúrgico, al igual que en general evitar afectar negativamente cualquier procedimiento. (10)

Si bien es factible que los procedimientos realizados en pacientes con antecedentes de periodontitis sean tan exitosos como el caso de pacientes sin este antecedente, existe evidencia que asocia a estos casos con mayores tasas de incidencia de complicaciones biológicas y menores tasas de supervivencia de los materiales de injerto óseo. *Rhodobacter sphaeroides* por ejemplo, presente en periodontitis, si bien no reduce la producción de osteoblastos, si reduce factores de regulación de los mismos como la OPG. (18)

-Infección ósea traumática: La microbiota acumulada en el sitio de la lesión ósea interviene en el desarrollo de la respuesta inmune, por un lado, la respuesta inmunitaria causada por infecciones (comúnmente estafilocócica) conduce a una resorción ósea grave, mientras que, por otro

lado, las bacterias agreden directamente los osteoblastos y afectan la diferenciación osteoclástica. (7)(19)

### **3.6. Tratamiento regenerativo**

Una vez sobrepasado el límite, en que la fisiología del hueso permite la regeneración espontánea del defecto, y con el objetivo de devolver forma y función, se apunta a estrategias cuyo resultado final sea la restitución de los tejidos perdidos y en el caso último la rehabilitación protésica en óptimas condiciones.

Las alternativas de tratamiento de los defectos óseos dependen en gran medida de la experiencia del cirujano, así como de la ubicación de la lesión, el estado de salud del paciente y el tamaño del defecto. (20)

Si bien no existe una definición única que explique el significado de una lesión de tamaño crítico, el consenso apunta a que se trata de una lesión que no se recupera de forma espontánea y sin intervención. (7)

En odontología, la pérdida dental prolongada causará atrofia de las crestas alveolares planteando un desafío para el clínico en la búsqueda de opciones de rehabilitación para estos pacientes. La ROG presenta una alternativa de tratamiento a considerar para el aumento vertical y horizontal que consigue posibilitar la rehabilitación oral con alternativas protésicas diversas. (21)

### **3.7. Regeneración ósea guiada**

#### **3.7.1. Terminología**

Es importante aclarar los conceptos de regeneración, y cicatrización, terminología que se utiliza indistintamente en los procedimientos regenerativos.

La regeneración es el proceso biológico en el que las células dañadas de un organismo son reemplazadas por células sanas del mismo tipo. Este



fenómeno permite que el tejido lesionado o perdido se recupere su arquitectura y función tal como se encontraba en su estado original. (22)

Por otra parte, la cicatrización es el proceso mediante el cual el tejido lesionado es reemplazado por tejido conectivo, dando lugar a la formación de una cicatriz. Este proceso puede ocurrir de dos maneras: por primera intención, cuando hay una pérdida mínima de tejido y los bordes de la herida están próximos, y por segunda intención, cuando hay una pérdida más extensa de tejido y se forma abundante tejido de granulación. (22)

Finalmente, la reparación es un proceso más general que puede incluir tanto la regeneración como la cicatrización. En la mayoría de los casos, ambos procesos contribuyen a la reparación del tejido lesionado. (22)

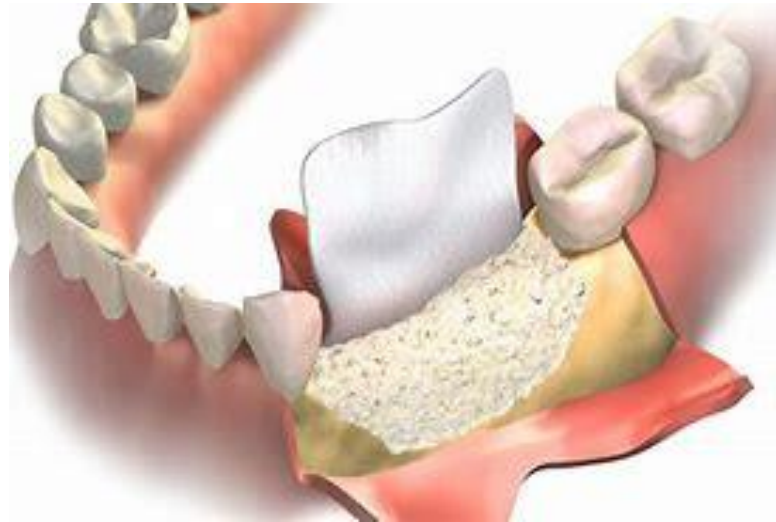
Estos eventos pueden verse influenciados por varios factores, tanto generales (como la edad y el estado nutricional y algunas comorbilidades) como locales (la presencia de infección, extensión de la lesión y la suficiencia del riego sanguíneo).

### **3.7.2. Principios y fundamento científico**

El principio de la regeneración ósea guiada (ROG) (ilustración 5) se explica como el empleo de una barrera oclusiva que permita la formación de un espacio que separe el defecto del medio oral y que a la vez permita la proliferación de los elementos osteoprogenitores evitando también la migración de los tejidos blandos al interior del defecto. (23)

Basado en la premisa de que los diferentes tejidos tienen la capacidad de migrar en tasas diferentes al sitio de una lesión, C Dahlin et al en 1988 realizaron un estudio en que se evaluó la regeneración en un defecto óseo bilateral en mandíbula de rata en el que uno de los sitios fue cubierto por una membrana de teflón mientras que el otro sitio fue empleado como control. Como resultado del análisis histológico se evidenció que a las 3

semanas se había conseguido tejido óseo en el sitio cubierto por membrana mientras que en el sitio sin membrana aun pasados 22 semanas no se observó signo de regeneración ósea. (24)



**Ilustración 5** En este esquema se muestran los elementos del procedimiento de regeneración ósea guiada, el defecto óseo, la matriz o barrera que evitará la proliferación de tejido en el sitio, así como material de injerto. (Ilustración tomada de <https://th.bing.com>). (25)

Un estudio publicado en el 1994 indica que con el uso de una barrera interpuesta entre el medio oral y defectos óseos en perro a 2 y 4 meses se evidenció que en el grupo control hubo una cicatrización incompleta del defecto mientras que en el grupo de prueba con membrana se encontró una mejor cicatrización. (26)

De igual forma se ha empleado en la investigación, el modelo de calvaria de rata, para evidenciar el potencial osteogénico de un material en defectos óseos de tamaño mayor a la capacidad de regeneración del organismo, empleando un grupo control (sitio vacío) y el análisis de un grupo con la característica a analizar (una nueva técnica o nuevo material). (10)

En odontología, la demanda de rehabilitación ha crecido en las últimas décadas, aunado a esto, la implantología ha tornado en un enfoque de planeación detallando en la rehabilitación funcional y restitución de la

fonética y estética, creciendo con esto la necesidad de tratamientos que permitan la colocación de aditamentos intraóseos, no en función de la disponibilidad de ósea si no en obediencia a la necesidad protésica, esto ha fomentado el desarrollo de la ROG como coadyuvante en la rehabilitación. (21)

Dentro de los recientes hallazgos con relación a los eventos que acontecen en la ROG, se encuentra la rica vascularización en un tejido de granulación a los 7 días en defectos inducidos, en los que se empleó membrana de e-PTFE, encontrando a los 15 días, una significativa cantidad de hueso neoformado, extendiéndose desde el margen del defecto con un porcentaje de cierre del defecto del 50.94%. (10)

### **3.8. Materiales para ROG**

Los defectos óseos causados por traumatismo, tumoraciones, pérdida dental o inflamación son comunes y representan un reto para el cirujano, por tanto, se buscan materiales con características ideales que permitan la adecuada reparación de estos defectos, que funcionen a la vez con o sin materiales de sustitución ósea según lo requiera el procedimiento. Los procedimientos de ROG suponen una opción de tratamiento viable en tanto se cuide la calidad e indicación de los materiales. (21)(23)(27)

#### **3.8.1. Membranas.**

Existen características deseables en un biomaterial y las membranas utilizadas para la regeneración ósea no son la excepción, estas deben de cumplir los siguientes criterios:

- 1.-Biocompatibilidad, para coexistir con los tejidos del huésped sin provocar una respuesta inflamatoria. (2)
- 2.-Un perfil de degradación que coincida con la formación del tejido nuevo.
- 3.-Propiedades mecánicas tales que permitan su fácil manipulación.
- 4.-Suficiente resistencia para evitar el colapso durante su funcionamiento.
- 5.-Oclusividad, tal que permita el intercambio de nutrientes al sitio. (De esta característica depende la eficacia de la membrana y al mismo tiempo la capacidad de esta para permitir la nutrición gracias al transporte de sustancias bioactivas). (28)

La literatura señala que en los procedimientos de ROG, el papel de la membrana al aislar el tejido epitelial debe mantenerse en un periodo de entre 16 a 24 semanas. (21)

Una característica de la membrana es su porosidad. La porosidad de los materiales disponibles en el mercado puede agruparse en(29):

- Microporosidad (5-20  $\mu\text{m}$ )
- Porosidad moderada ( $\leq 100 \mu\text{m}$ )
- Macroporosidad ( $> 100 \mu\text{m}$ )

Se han desarrollado membranas con diferentes cualidades respecto de su topografía y porosidad que al estudiarse han dejado sin consenso el papel de esta característica en la aplicación como barrera en ROG puesto que, si bien mientras un poro mayor en tamaño permite el paso de elementos bioactivos al injerto óseo, también ayudará a la migración de bacterias, virus y otras biomoléculas. (10)(27)

Igualmente se ha estudiado que el aumento en el tamaño de la porosidad es proporcional a la invasión del tejido blando y que una porosidad de 20-25 a 100  $\mu\text{m}$  en periodos de cicatrización de 6, 12, 18 semanas y 6 meses da como resultado una formación ósea mayor en etapas tempranas de la cicatrización. (30)

Las terapias regenerativas con uso de membrana han mostrado mayor expresión génica de inflamación y mayor formación ósea, se ha estudiado el ambiente dentro y en las periferias de la membrana mostrando diferentes fenotipos celulares por lo que se entiende que la membrana actúa como un

compartimiento bioactivo. En la actualidad existen dos tipos de membranas según su comportamiento en términos de biodegradabilidad (27):

Membranas reabsorbibles. Este grupo de materiales de barrera debe su popularidad en la clínica a la cualidad de no requerir una segunda intervención para su remoción puesto que se reabsorben por el organismo, el periodo en que esto ocurre depende del material de fabricación y los métodos de procesamiento (descelularización, esterilización y reticulación). (21)(27)(31)

Comúnmente se las puede encontrar en las siguientes composiciones:

- Colágeno. - Reabsorbible el 80% entre 6 a 8 semanas.
- Polimérico
- Fascia lata
- Poliglicólidos
- Polímeros de polilactida

Se emplean en mayor medida las formadas por colágeno, para facilitar su relación con el defecto, se han desarrollado membranas bicapa que presentan una capa compacta que es capaz de restringir la migración del epitelio y una segunda capa porosa que promueve la integración tisular. (10)

Dentro de los puntos negativos en el uso de membranas reabsorbibles se considera la reabsorción prematura que puede generar colapso en el sitio del defecto, este comportamiento aumenta cuando existe infección preexistente en el sitio intervenido o contaminación de la membrana durante su función (21)(27)

Membranas no reabsorbibles. Este tipo de material requiere una segunda intervención para su retiro del lecho quirúrgico, fueron los primeros materiales de uso clínico, se las suele encontrar construidas de teflón (politetrafluoruro de etileno PTFE). (21)(31)

Las membranas de Titanio, así como las de PTFE ofrecen resultados predecibles y a largo plazo conservando su forma y estructura en procedimientos de ROG sin embargo al no ser reabsorbibles, requieren una

segunda intervención para su retiro, las opciones disponibles se listan a continuación: (21)(28)

- e-PTFE
- d-PTFE
- Ti-d-PTFE
- Malla de Titanio

La evidencia clínica reportada señala que existe un mayor riesgo de exposición e infección en este tipo de membranas además de contaminación en más del 40% de los casos. (27)

### **3.8.2. Materiales de sustitución ósea**

El uso de materiales de sustitución ósea está subordinado al estándar de uso que es el autoinjerto, sin embargo, debido a su limitada disponibilidad y el que su empleo involucre un segundo lecho quirúrgico con las posibles complicaciones post quirúrgicas que esto conlleva, se ha optado por la utilización de otras opciones. (31)

Los avances en los últimos años permiten el desarrollo de materiales porosos que posibilitan la proliferación celular, la selección de un material adecuado es clave al plantear un tratamiento, estos pueden ser: (2)

Autoinjerto. Se trata de hueso obtenido del propio paciente, puede ser de hueso esponjoso, corticales vascularizadas o de corticales no vascularizadas. Los distintos tipos de este injerto tendrán características propias. Por ejemplo, mientras que el injerto cortical presenta mayor estabilidad, del injerto trabecular se obtiene mayor capacidad osteogénica. (32)(23)

“Por razones históricas y biológicas, el injerto de hueso autólogo) se considera el estándar de oro entre los materiales de injerto. El injerto autólogo es el único material de injerto que es osteogénico y cumple con los tres componentes de la tríada de regeneración (osteogénesis, osteoinducción y osteoconducción)”. (20)

La selección del sitio donante dependerá del defecto a tratar, el injerto autólogo se puede obtener tanto de sitios intra como extraorales.

Su mayor inconveniente es la necesidad de un segundo lecho quirúrgico para su obtención con el riesgo asociado de morbilidad post operatoria (dolor, sangrado, inflamación, infección, debilidad muscular, lesión neurológica entre otros). También aumenta el tiempo operatorio y la posibilidad de no obtener la cantidad de injerto suficiente. (32)

El injerto autólogo posee la mayor capacidad osteogénica que cualquier otro material ya que contiene células vivas, un andamio reabsorbible u osteoconductor así como una biocompatibilidad inherente y por tanto se integra sin respuestas inmunogénicas. (31)

Sin embargo, es prudente señalar que hay estudios que indican que hay mayor recurrencia tumoral en casos en que se seleccionó autoinjerto como material de reemplazo en procedimientos de ROG posterior a una resección tumoral (encodroma en mano), con este señalamiento, el uso de autoinjerto, no se sugiere que sea causa única de la recurrencia de esta clase de tumor. (16)

Aloinjerto. Pueden derivarse de donantes de la misma especie vivos o cadavéricos, superando así los inconvenientes de la opción autógena en tanto a la disponibilidad y el sitio donante, cuenta con propiedades osteoinductivas (liberan proteínas morfogenéticas que actúan sobre las células óseas) y osteoconductoras pero carecen de propiedades osteogénicas debido a la ausencia de células vivas. (31)

Existe la controversia sobre la asociación de este tipo de injerto con la transmisión de agentes infecciosos como VIH, hepatitis B y C, neoplasias malignas, toxinas, trastornos sistémicos, la eliminación de esta preocupación va de la mano con la implementación de procesos de esterilización y la desactivación de las proteínas en la matriz extracelular que contiene factores de crecimiento y otras sustancias que favorecen la

cicatrización ósea exitosa, aunque el riesgo de contagio es menor que con los productos sanguíneos aún es posible. (31)

Xenoinjerto (injerto heterólogo). Se trata de materiales que poseen los minerales propios del hueso, pero provienen de otra especie. (32)

La hidroxiapatita natural es el material biológico preferido por su estabilidad en cuanto a la absorción (dependiendo de su porosidad). El proceso de fabricación implica procedimientos a altas temperaturas que eliminan los componentes orgánicos a fin de evitar reacciones inmunológicas. Las características físicas, químicas y biológicas son similares a las del hueso humano. (31)

Materiales aloplásticos. Se trata de materiales fabricados sintéticamente (tabla 1), las respuestas biológicas dependerán de su técnica de fabricación. (31)

Tabla 1 Ejemplos de materiales Aloplásticos

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Cerámicos                 | Ej. Fosfato de calcio sintético (hidroxiapatita y fosfato tricálcico), Fosfato $\beta$ -tricálcico. (33) |
| Polímeros                 | Ej. Bioplan, HYR   |
| Vidrio cerámico bioactivo | Ej. Compuesto de sales de calcio y fosfato, sales de sodio y silicio                                     |

La principal característica de estos materiales es la osteoconductividad, por lo tanto deben presentar una porosidad que permita la vascularización y proveer la adherencia de las células osteogénicas (de entre 100 y 500  $\mu\text{m}$ ),



además deben ser inocuos para el sistema inmune del receptor y el hueso debe tener la capacidad de adherirse a los mismos (osteointegración) (31) Biovidrios. Se trata de compuestos capaces de reaccionar químicamente con los tejidos vivos para crear una unión mecánicamente robusta y duradera así como ayudar a la formación de hueso nuevo(34)(35)(36) Schmitt en1997 encontró en su estudio con defectos en radios de conejo, alta actividad osteoblástica por la presencia de fosfatasa alcalina, mayor que la que expresa la hidroxiapatita en las mismas condiciones. (37) Cada vez son más los materiales de sustitución que se componen de más de un elemento con capacidades de favorecer el desarrollo de hueso nuevo y además de sustituir el hueso autólogo ampliar la cantidad existente de este. (31)

### **3.9. Requisitos biológicos (materiales de regeneración ósea)**

El sustituto ideal del injerto óseo será un material que cumpla con las características de:

Biocompatibilidad: Compatible con células vivas, tejidos, órganos o sistemas y no plantear riesgo de lesión, toxicidad o rechazo del sistema inmunológico y no interfiere con la diferenciación de los tejidos circundantes. (2)(38)

Osteoconducción: Es el proceso por el que el material provee un ambiente apropiado para la aposición de hueso nuevo, desencadenando el crecimiento tridimensional de capilares, la instalación de células madre de origen mesenquimal desde la zona receptora del huésped hasta el injerto. Este andamiaje permite la formación de hueso con un patrón determinado por la biología del injerto. (32)

Osteoinducción: Proceso por el que las células no definidas de conformación laxa se someten a mitosis y forman células osteoprogenitoras. (38)

En este proceso las células son reclutadas en la zona receptora y a su alrededor para diferenciarse osteoblastos. La diferenciación y el

reclutamiento son mediados por los factores de crecimiento derivados de la matriz del injerto. (32)

Bioreabsorción: Capacidad de ser desdoblado en productos más pequeños mediante la acción de organismos vivos (bacterias, microorganismos u otras células), la degradación a un ritmo controlado permite la formación de hueso nuevo. (2)(38)

Esterilización: El material debe ser provisto de elementos en su embalaje que certifiquen su esterilidad. (29)

La FDA no establece protocolos específicos pero se pueden señalar algunos como(39):

- Irradiación
- Remojo y lavado con antibióticos
- Liofilización
- Crio preservación
- Irradiación gamma
- Irradiación con óxido de etileno

Aspectos mecánicos: Los andamios óseos deben tener propiedades similares a las del hueso humano para garantizar la transmisión de la carga funcional adecuada, por ejemplo, la resistencia a la flexión de injertos de hidroxiapatita es de 2 a 11 MPa, una resistencia de 1 a 100 MPa y una resistencia a la tracción de 3 MPa. Se ha demostrado que al desarrollarse hueso cortical en el material de hidroxiapatita la resistencia a la flexión incrementa a 40-60 MPa. (2)(29)

Porosidad: Un tamaño de poro suficientemente abierto favorecerá el crecimiento del tejido dentro del material (enlace biológico) y favorecerá así la retención de este, para una mejor integración, es necesario que en la superficie del material exista una red de poros interconectados sin constricciones. (2)

### **3.10. Perspectivas de la bioingeniería de tejidos para la ROG**

En el ideal del desarrollar técnicas y materiales que consigan devolver la continuidad del sistema esquelético y su mantenimiento en función, con las

menores repercusiones posibles a costes accesibles. La bioingeniería de tejidos se encarga del estudio de los factores que intervienen a estos materiales y su desarrollo. (20)

Con el desarrollo de la ciencia y tecnología en el área médica a partir de la década de los 90's se comienzan a introducir elementos como andamios, factores de crecimiento, materiales de barrera, células regenerativas asociadas o células madre y citoquinas en las técnicas de ROG. (23)

Para conseguir la regeneración del tejido óseo es necesaria la conjugación de factores como la estabilidad mecánica, los moduladores de la respuesta inflamatoria y el coagulo en que se depositará la matriz ósea, en el futuro, la bioingeniería de tejidos podría conjugar estos elementos en andamios osteoinductivos con propiedades mecánicas que permitan un comportamiento optimo en adición a la modulación de los procesos inflamatorios y mediadores de la respuesta inmunitaria que permitan mejores resultados regenerativos, sin embargo de momento existe variabilidad en los resultados obtenidos con las técnicas de regeneración ósea disponibles. (10)

A partir de la integración de nuevas funciones con los nuevos materiales en ROG surgen características ideales adicionales como:

- Proporcionar señales estructurales, composicionales y bioquímicas para la formación del tejido nuevo
- Promover el reclutamiento y proliferación de células progenitoras.
- Involucrar a las células del sistema inmune en la respuesta regenerativa
- Promover la vascularización adecuada para el proceso de remodelación
- Actuar en un medio no estéril suprimiendo infecciones.

### **3.10.1. Empleo de andamios en ROG**

Uno de los retos de la ingeniería de tejidos actualmente es la síntesis de construcciones complejas que se formen de biomateriales y múltiples tipos celulares, el uso de andamios y la clonación celular lo haría posible, más

adelante se hablará de como los esfuerzos en la ingeniería de tejidos están enfocados en la reproducción de los eventos celulares in vivo para su implementación en el sitio de la lesión en ROG. En el futuro, se pretende que los andamios se desarrollen con la capacidad de mediar el comportamiento celular. (40)

Características como la falta de tenacidad, la consistencia pulverulenta y alta fragilidad de los materiales de relleno óseo para los procedimientos de ROG incitan al desarrollo de materiales que aumenten la resistencia a la carga sin significar también una intervención extra como el retiro de una membrana de d-PTFE o Ti-d-PTFE. (41)

Por esta razón Lin y colaboradores proponen el uso de andamios con sustancias bioactivas Hidrogeles CS/ $\gamma$ -PGA (CP) cargados con nHA formados por interacciones electrostáticas y liofilización, colocaron como capa intermedia plasma rico en factores de crecimiento (PRF) para acelerar la reparación de los tejidos, comprobaron actividad osteogénica y buenas propiedades fisicoquímicas, así como buen desempeño contra la infiltración de tejido conectivo permitiendo la regeneración ósea. (41)

Yihu y colaboradores retoman los trabajos de Bulcke y desarrollan una membrana reticulada de GelMA/PEGDA (etilenglicol) (metacrilamida) de doble capa por reticulación foto activada con propiedades mecánicas mayores a su antecesora. Con su capa superior poco porosa, la membrana logra inhibir la migración de fibroblastos mientras que el lado inferior es beneficioso para la adhesión y proliferación de los osteoblastos. (42)

Los andamios desarrollados para ingeniería de tejidos deben mantener un comportamiento coherente con los principios de ROG. (40)

Los polímeros naturales más comúnmente estudiados para el propósito de la ingeniería ósea son: colágeno, quitosano, seda, alginato, ácido hialurónico, péptidos.

### **3.10.2. Andamios fabricados por manufactura aditiva (AM)(3D)**

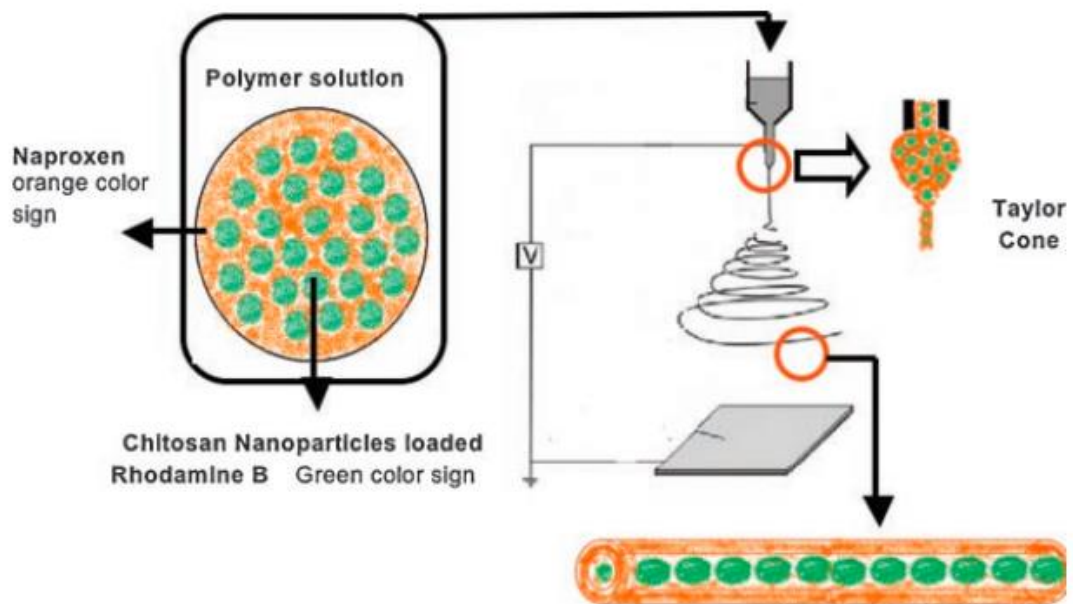
La tecnología de fabricación capa por capa en los ha permitido la fabricación de andamios altamente porosos en beneficio de la integración al organismo hospedero proporcionando superficies osteoconductoras para la unión celular, si bien su empleo está limitado por la preferencia del operador y las condiciones propias del defecto existen avances prometedores. (20)

La manufactura aditiva (AM) permite la fabricación de andamios con forma y porosidad particulares para cada caso, se asiste para su diseño de imágenes en 3D (modelos digitales con información de red) generalmente tomografía computarizada tomadas con incrementos de no más de 1mm en los cortes. (20)

### **3.10.3. Membranas antiincrustantes y antimicrobianas**

En el interés de desarrollar materiales que beneficien el control de infecciones y favorezcan los resultados clínicos, se ha propuesto la adición de compuestos químicos a la estructura de las membranas, así como la modificación de la superficie de estas para disminuir la colonización bacteriana sin afectar las características mecánicas ni biológicas en su función como barrera en tratamientos de ROG.

La manufactura por electrohilado (ilustración 6) posibilita la adición de fármacos como la tetraciclina, levofloxacin y otros antibióticos de amplio espectro, así como la programación de la liberación del fármaco, se espera que la aplicación tópica de los antibióticos evite la disminución de su concentración (efecto de primer paso dado en consumo sistémico) y cierta toxicidad, así como resistencia bacteriana. (27)(43)



**Ilustración 6** Esquema de un método para la obtención de fibras por electrohilado. Obtenida del estudio de Wang, en este estudio se construyó un conjunto de nanofibras por electrohilado para estudiar su comportamiento en la liberación controlada de múltiples fármacos. (43)

#### **4. APLICACIÓN CLÍNICA DE LA INGENIERÍA DE TEJIDOS Y ROG EN ODONTOLOGÍA**

El tratamiento convencional de la periodontitis no logra promover la regeneración en su totalidad de las estructuras periodontales perdidas en forma predecible, los resultados regenerativos de las técnicas convencionales (RTG, ROG, PRF, derivado de la matriz del esmalte) se obtienen de forma no consistente y resulta difícil predecir un resultado definitivo de estos procedimientos especialmente en casos de daño extenso del periodonto o lesiones óseas de tamaño crítico.

La comprensión de los factores biológicos que acompañan a la capacidad intrínseca del tejido periodontal a la reparación provee de herramientas a la ingeniería de tejidos para el desarrollo de la técnica y los materiales que posibiliten la regeneración de todos los componentes del periodonto de una manera más predecible.

El conocimiento de la aplicación de la ingeniería de tejidos presupone la idea de aislar células mesenquimales que residen en el periodonto y endodonto y su posterior proliferación dentro de un marco tridimensional seguido de la implantación en el defecto a tratar, el diseño de este tipo de terapia considera la administración de células en cantidades suficientes, la liberación sostenida de señales químicas y mecánicas con las características propias de integración de las terapias convencionales, esta visión de la ingeniería de tejidos a menudo no logra reproducir el tejido con la organización jerárquica y vascularización del periodonto nativo, es por ello que la mayoría de los esfuerzos se concentran en estrategias in vivo que conjuguen la triada de células, señales reguladoras y andamios o una combinación de las mismas para su posterior implantación en el tejido dañado en lugar de promover la regeneración de una lesión ex vivo. (40)

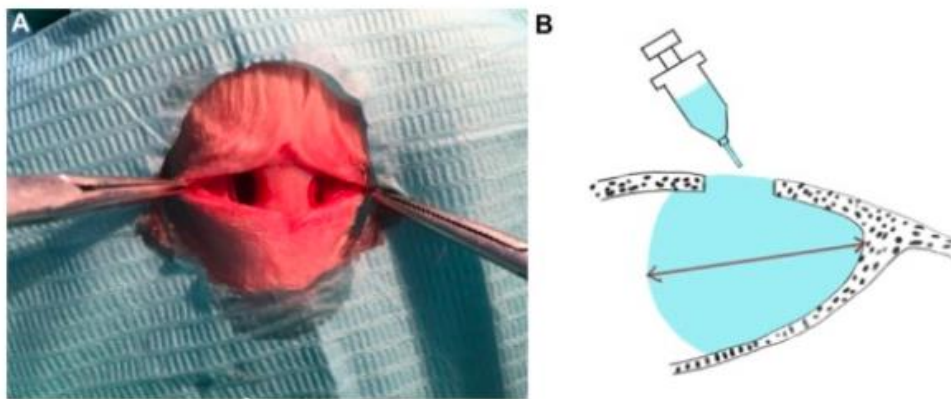
#### **4.1. Elevación de seno maxilar**

La neumatización del seno maxilar en ausencia de estimulación funcional, presenta un reto a la rehabilitación altamente relevante por la incidencia de pérdida dental, a este inconveniente Tatum en la década de los 80's propone la elevación de seno maxilar como tratamiento de acondicionamiento previo a la colocación de implantes dentales en dos fases con el objetivo de conseguir estabilidad primaria en el elemento intraóseo, desde entonces se han empleado diversos materiales para este fin. La bioingeniería de tejidos presenta una visión distinta del paradigma presentando opciones que permiten la liberación controlada de factores osteoinductivos así como de medicamentos que antagonicen con el efecto de la infección en adición a los materiales de sustitución ósea obteniendo resultados más favorables en relación a la reabsorción del material de relleno según se reporta en estudios con animales (ilustración 7). (44)(45)(46)(47)

Wang y colaboradores obtuvieron buenos resultados con células del periodonto con fenotipo osteoblástico en conjunto a un andamio de ingeniería ósea de beta-TCP mantuvo la altura en el procedimiento de

elevación de seno en modelo de perro Beagle con buenas características de micro dureza en comparación con beta-TCP solo o hueso autólogo solo. (45)

Xingxiang y colaboradores proponen un material inyectable con propiedad osteogénica/angiogénica/ bacteriostática (vancomicina /deferoxamina/ dexametasona) fundado en que la capacidad osteogénica de los materiales de elevación de seno maxilar se ven beneficiadas de la acción bacteriostática y angiogénica con la capacidad de liberación sostenida de los medicamentos con la ventaja de su fácil aplicación inyectable. (47)



**Ilustración 7.** Imagen de protocolo quirúrgico de la instalación de un gel de quitosano como portador de factor de crecimiento material de ROG en protocolo de aumento de elevación de seno maxilar en modelo de rata.(tomada del estudio de Li) (46)

## 4.2. Dehiscencias

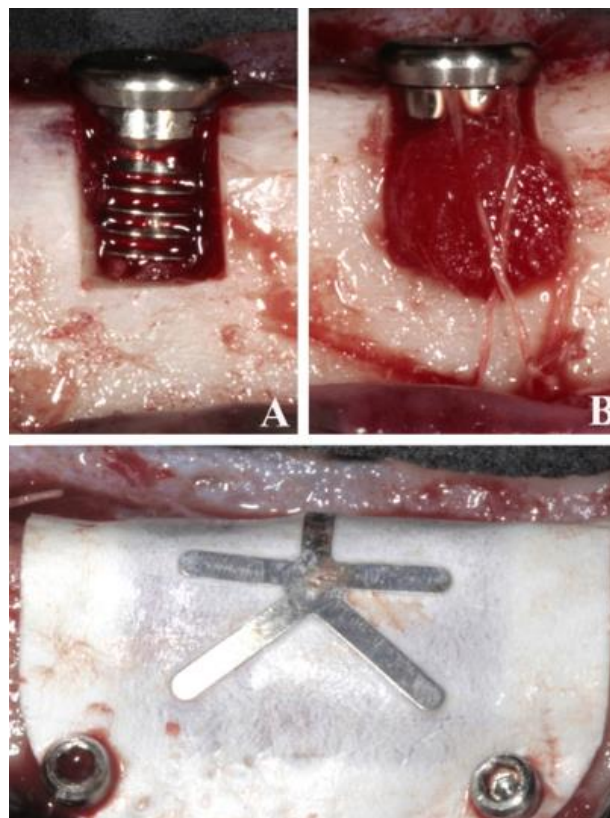
En el ejercicio de la colocación de implantes para la rehabilitación dental, se ha descrito que no hay relación entre la colocación inmediata y la colocación diferida en hueso maduro respecto al nivel óseo marginal, no obstante, las lesiones previas a la extracción dental pueden dar lugar a defectos peri implantares en tejidos duros y blandos, a propósito de esto se ha propuesto el uso de membranas de colágeno e injertos óseos para ROG. (48)

Xiaojing y colaboradores proponen el uso de quitosano como material reabsorbible en membranas de ROG gracias a su biocompatibilidad, gran



disponibilidad, así como sus propiedades biológicas como efecto antimicrobiano, hemostático y acelerador de la regeneración ósea. (49)

Ribeiro y colaboradores estudiaron el comportamiento de las células derivadas de la médula ósea en procedimientos de ROG (ilustración 8) contrastando el desempeño en la formación de hueso nuevo en dehiscencias en la colocación de implantes dentales, para su estudio los grupos a estudiar fueron: células derivadas de la médula ósea, células derivadas de la médula ósea + regeneración ósea guiada y control (sin tratamiento), concluyendo que el uso de células de la médula ósea pueden proporcionar mejores resultados de regeneración en defectos periimplantarios sin embargo se observaron mejores resultados en asociación a membrana especialmente en la región de las roscas del implante. (50)

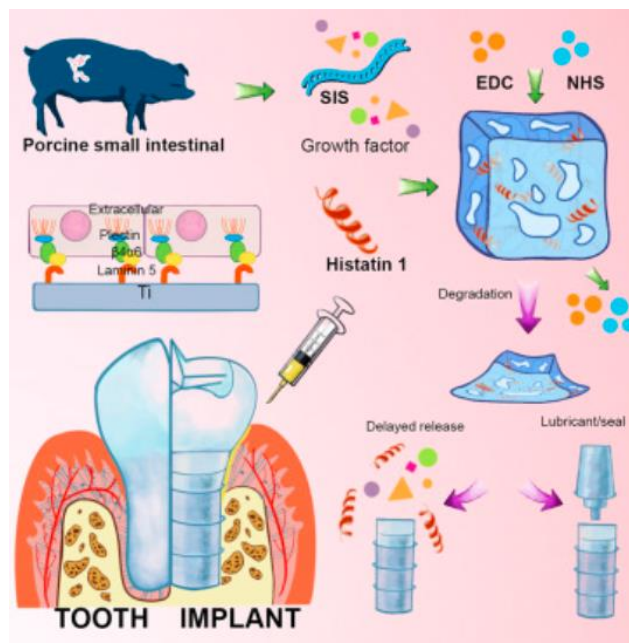


**Ilustración 8** (A) Defecto no tratado (grupo control). (B) Defecto tratado con células (grupo BMC). (C) Defecto tratado con BMCs asociados a barrera (BMCs + grupo GBR). (Tomada del estudio de Ribeiro). (50)

### 4.3. Periimplantitis

La AAP (American Academy of Periodontology) y la EFP (European Federation of Periodontology) definieron a la periimplantitis como “una condición patológica que ocurre alrededor de los implantes dentales, caracterizada por inflamación en el tejido conectivo periimplantario y pérdida progresiva del hueso de soporte” a medida que el nivel del hueso disminuye, aumentan las tensiones en la interfaz hueso/implante, por lo tanto, la falta de acciones para contrarrestar el efecto progresivo de la enfermedad llevará a la pérdida del implante. (51)(52)

Zihao y colaboradores proponen un hidrogel modificado para prevenir la periimplantitis, aumentando el sellado de la interfaz mucosa/implante gracias a las propiedades termoplásticas del hidrogel de SIS (ilustración 9) que permite mejorar el sellado epitelial alrededor del implante al mantener su forma líquida a bajas temperaturas formando un gel a 37°C y permite la liberación controlada de histatina (Hst1) (que potencialmente puede mantener la integridad de los tejidos blandos y promover la adhesión entre las células y los materiales de implantación titanio, hidroxiapatita, etcétera), señala también que Hst1 se beneficia de la capacidad de liberación prolongada del gel. (52)



**Ilustración 9.** Esquema de la aplicación del gel Hst1-SIS (Tomada de Liu Z et al. 2023). (52)

Shen y colaboradores proponen para el tratamiento de la periimplantitis el uso de un hidrogel de quitosano injertado en ácido gálico con partículas de ácido tánico incorporado con un agente fototérmico (TAMP) además la adición de TAMP provee de características térmicas al hidrogel, explorando enfoques no mecánicos que permitan disminuir la proliferación de las biopelículas señaladas como factor etiológico crucial al desencadenar una respuesta inflamatoria principalmente alterando al tejido conectivo y epitelio de inserción. (53)

#### **4.4. Injerto Inlay/ Onlay**

Un reto común en la rehabilitación con implantes dentales es la deficiencia de volumen óseo en sentido vertical, de etiología multifactorial desde trauma o enfermedad periodontal, agenesia, extirpación de quistes o tumores, ausencia dental prolongada dificulta la instalación del implante y la rehabilitación. (54)

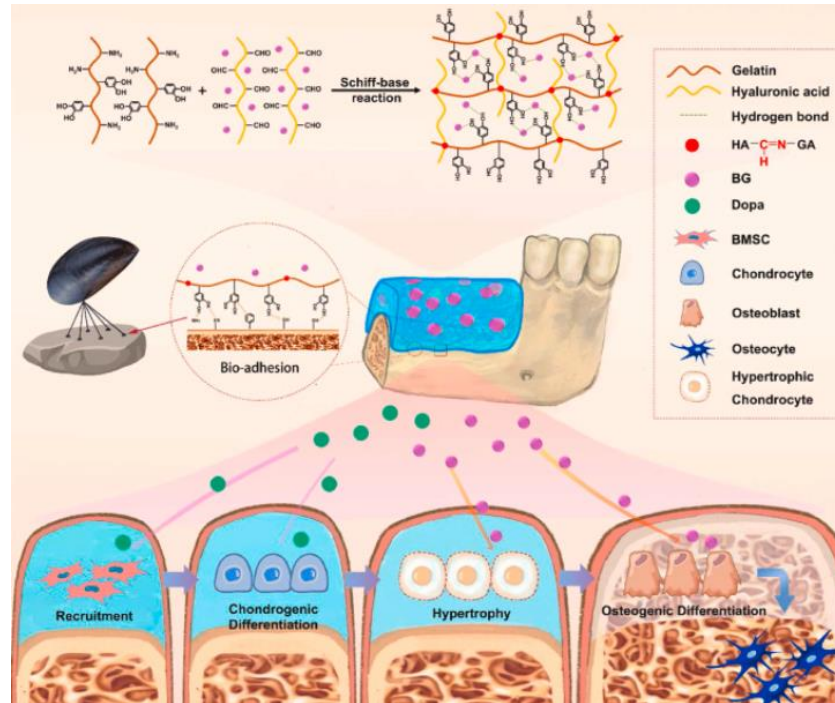
Los estudios de caso para materiales de reparación son escasos, la mayoría de la evidencia se centra en informes de revisión o estudios ex vivo (55)

#### **4.5. Elevación de reborde alveolar**

Posterior a la pérdida dental, los rebordes maxilares sufren atrofia, esto representa un problema para las alternativas protésicas con implantes o sin ellos ya que la base disponible se reduce y por tanto la distribución de la carga para cualquier prótesis será intensiva, los materiales bioactivos suponen una ventaja para la rehabilitación de estos sitios.

Tan y colaboradores inspirados en mejillones, proponen un material adherente que promueve el aumento óseo a través de la regulación secuencial de la osificación. Comprobaron por medio de experimentación in vivo e in vitro que después de instalarse el hidrogel con contenido de

vidrio-dopamina (BG-Dopa) logró adherirse firmemente a la superficie cortical del hueso y promovió la diferenciación osteogénica permitiendo un mayor aumento óseo. (56)



**Ilustración 10** Esquema que ilustra el paralelismo entre el mecanismo de la adhesión de los mejillones y el hidrogel BG-Dopa. (tomada del estudio de Tan) (56)

## **5. CONCLUSIONES**

El avance de la ingeniería de tejidos de la mano con la ciencia de los materiales, representa una evolución en los métodos de ROG al desarrollar materiales con propiedades osteogénicas que a la vez poseen propiedades mecánicas deseables e interacciones biológicas favorables a la osteointegración, en ese sentido, la observación de los fenómenos que tienen lugar en los procesos de ROG han ayudado a describir las deficiencias en los materiales convencionales y de cara al futuro permiten explorar las capacidades de nuevos insumos y recursos posibilitando en un futuro homogeneizar los resultados clínicos.

La viabilidad del uso de estos materiales y técnicas deberá sustentarse en los resultados a largo plazo y desarrollados en condiciones diversas, otro camino que el progreso de la ingeniería de tejidos refiere es la confección de andamios de reconstrucción ex vivo que posibilita el empleo de estructuras con capacidad osteogénica en procedimientos de ROG con la forma del defecto mediante la obtención en un primer momento de modelos 3D que permitan un posterior diseño y confección del material.

El incremento de opciones disponibles como material de sustitución ósea para ROG permitirá acercar estas alternativas a poblaciones más amplias y así hacer frente a los desafíos clínicos del mañana. Así, será labor del cirujano acercar las mejores opciones al paciente en atención a las particularidades de su condición.

A medida que el desarrollo de estos materiales avance, se puede pensar en dejar de lado las alternativas clásicas de materiales para la ROG con sus inconvenientes asociados...

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

1. Levasseur R. Fisiología del tejido óseo. EMC - Podol [Internet]. 2019 Aug;21(3):1–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1762827X19427120>
2. Dec P, Modrzejewski A, Pawlik A. Existing and Novel Biomaterials for Bone Tissue Engineering. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Dec 28;24(1):529. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/1/529>
3. Florencio-Silva R, Sasso GR da S, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. Biomed Res Int [Internet]. 2015;2015:1–17. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/421746/>
4. Lafita J. Anales del Sistema Sanitario de Navarra Fisiología y fisiopatología ósea Physiology and bone physiopathology. 2020;1–10. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272003000600002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000600002)
5. Pawlina, Wojciech; Ross MH. Ross. Histología: Texto y atlas: Correlación con biología molecular y celular. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
6. Salud musculoesquelética [Internet]. [cited 2023 Nov 20]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions#Health Estimates](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions#Health%20Estimates)
7. Nauth A, Schemitsch E, Norris B, Nollin Z, Watson JT. Critical-Size Bone Defects: Is There a Consensus for Diagnosis and Treatment? J Orthop Trauma [Internet]. 2018 Mar;32(3):S7–11. Available from: <https://journals.lww.com/00005131-201803003-00002>
8. Vaz Vanini J, Hoyos Cadavid AM, Coutinho-Camillo CM, Luongo de Matos L, Cernea CR, Vanessa Lourenço S. Invasión ósea del carcinoma de células escamosas de la cavidad oral, análisis clínico-patológico de 62 casos. Rev Estomatológica Hered [Internet]. 2020 Jul 22;30(2):78–85. Available from:

<https://revistas.upch.edu.pe/index.php/REH/article/view/3759>

9. Tran Q, Maddineni S, Arnaud EH, Divi V, Megwalu UC, Topf MC, et al. Oral cavity cancer in young, non-smoking, and non-drinking patients: A contemporary review. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2023 Oct;190:104112. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842823002007>
10. Donos N, Akcali A, Padhye N, Sculean A, Calciolari E. Bone regeneration in implant dentistry: Which are the factors affecting the clinical outcome? *Periodontol 2000*. 2023;
11. Chen K, Wang T, Tong X, Song Y, Hong J, Sun Y, et al. Osteoporosis is associated with depression among older adults: a nationwide population-based study in the USA from 2005 to 2020. *Public Health* [Internet]. 2024 Jan;226:27–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033350623003906>
12. Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, Pandis N, Schiødt M, Klinge B. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* [Internet]. 2018 Oct 10;29(S18):54–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clr.13282>
13. Möring MM, Mast H, Wolvius EB, Verduijn GM, Petit SF, Sijtsma ND, et al. Osteoradionecrosis after postoperative radiotherapy for oral cavity cancer: A retrospective cohort study. *Oral Oncol* [Internet]. 2022 Oct;133:106056. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837522003451>
14. Retzepi M, Calciolari E, Wall I, Lewis MP, Donos N. The effect of experimental diabetes and glycaemic control on guided bone regeneration: histology and gene expression analyses. *Clin Oral Implants Res* [Internet]. 2018 Feb 18;29(2):139–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clr.13031>
15. Tawil G, Younan R, Azar P, Sleilati G. Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: surgical protocol and long-term clinical results. *Int J Oral Maxillofac Implants* [Internet].

- 2008;23(4):744–52. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18807573>
16. Nazarova NZ, Umarova GS, Vaiman M, Asilova SU, Abba M, Foonberg M, et al. The surgical management of the cavity and bone defects in enchondroma cases: A prospective randomized trial. *Surg Oncol* [Internet]. 2021 Jun;37:101565. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960740421000542>
  17. Jiang Y, Yang K, Jia B, Gao Y, Chen Y, Chen P, et al. Nicotine destructs dental stem cell-based periodontal tissue regeneration. *J Dent Sci* [Internet]. 2023 May; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1991790223001137>
  18. Sousa V, Mardas N, Farias B, Petrie A, Needleman I, Spratt D, et al. A systematic review of implant outcomes in treated periodontitis patients. *Clin Oral Implants Res* [Internet]. 2016 Jul 18;27(7):787–844. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clr.12684>
  19. Tang RH, Yang J, Fei J. New perspectives on traumatic bone infections. *Chinese J Traumatol* [Internet]. 2020 Dec;23(6):314–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1008127520301425>
  20. Laubach M, Hildebrand F, Suresh S, Wagels M, Kobbe P, Gilbert F, et al. The Concept of Scaffold-Guided Bone Regeneration for the Treatment of Long Bone Defects: Current Clinical Application and Future Perspective. *J Funct Biomater* [Internet]. 2023 Jun 27;14(7):341. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-4983/14/7/341>
  21. Patil S, Bhandi S, Bakri MMH, Albar DH, Alzahrani KJ, Al-Ghamdi MS, et al. Evaluation of efficacy of non-resorbable membranes compared to resorbable membranes in patients undergoing guided bone regeneration. *Heliyon* [Internet]. 2023 Mar;9(3):e13488. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405844023006953>



22. Al. R et. Robbins y Cotran. Patología estructural y funciona. Elsevier; 2015.
23. Wang B, Feng C, Liu Y, Mi F, Dong J. Recent advances in biofunctional guided bone regeneration materials for repairing defective alveolar and maxillofacial bone: A review. *Jpn Dent Sci Rev* [Internet]. 2022 Nov;58:233–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1882761622000163>
24. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of Bone Defects by Guided Tissue Regeneration. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1988 May;81(5):672–6. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-198805000-00004>
25. The dental specialist. Bone grafting [Internet]. Available from: [https://th.bing.com/th/id/OIP.pCdoZdOQ\\_Og9BcMk4zmaOQHaE8?w=275&h=184&c=7&r=0&o=5&pid=1.7](https://th.bing.com/th/id/OIP.pCdoZdOQ_Og9BcMk4zmaOQHaE8?w=275&h=184&c=7&r=0&o=5&pid=1.7)
26. Schenk RK, Buser D, Hardwick WR, Dahlin C. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* [Internet]. 1994;9(1):13–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8150509>
27. Abdo VL, Suarez LJ, de Paula LG, Costa RC, Shibli J, Feres M, et al. Underestimated microbial infection of resorbable membranes on guided regeneration. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2023 Jun;226:113318. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0927776523001960>
28. Bottino MC, Thomas V, Schmidt G, Vohra YK, Chu TMG, Kowolik MJ, et al. Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration—A materials perspective. *Dent Mater* [Internet]. 2012 Jul;28(7):703–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0109564112001285>
29. Sanz M, Dahlin C, Apatzidou D, Artzi Z, Bozic D, Calciolari E, et al. Biomaterials and regenerative technologies used in bone regeneration in the craniomaxillofacial region: Consensus report of

- group 2 of the 15th European Workshop on Periodontology on Bone Regeneration. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2019 Jun;46 Suppl 2:82–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31215114>
30. Zellin G, Linde A. Effects of different osteopromotive membrane porosities on experimental bone neogenesis in rats. *Biomaterials* [Internet]. 1996;17(7):695–702. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0142961296867391>
  31. Kolk A, Handschel J, Drescher W, Rothamel D, Kloss F, Blessmann M, et al. Current trends and future perspectives of bone substitute materials – From space holders to innovative biomaterials. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2012 Dec;40(8):706–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1010518212000030>
  32. Diferentes alternativas de rellenos óseos [Internet]. [cited 2023 Nov 9]. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-65852012000300003](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852012000300003)
  33. Bohner M, Santoni BLG, Döbelin N.  $\beta$ -tricalcium phosphate for bone substitution: Synthesis and properties. *Acta Biomater* [Internet]. 2020 Sep;113:23–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1742706120303524>
  34. Sparks DS, Savi FM, Dlaska CE, Saifzadeh S, Brierly G, Ren E, et al. Convergence of scaffold-guided bone regeneration principles and microvascular tissue transfer surgery. *Sci Adv* [Internet]. 2023 May 5;9(18). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.add6071>
  35. Vyas VK, Kumar AS, Ali A, Prasad S, Srivastava P, Mallick SP, et al. Assessment of nickel oxide substituted bioactive glass-ceramic on in vitro bioactivity and mechanical properties. *Boletín la Soc Española Cerámica y Vidr* [Internet]. 2016 Nov;55(6):228–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0366317516300887>
  36. Özarlan AC, Yücel S. Comprehensive assessment of SrO and CuO co-incorporated 50S6P amorphous silicate bioactive glasses in vitro:

- Revealing bioactivity properties of bone graft biomaterial for bone tissue engineering applications. *Ceram Int* [Internet]. 2023 May;49(9):13940–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272884222047071>
37. Schmitt JM, Buck DC, Joh S, Lynch SE, Hollinger JO. Comparison of Porous Bone Mineral and Biologically Active Glass in Critical-Sized Defects. *J Periodontol* [Internet]. 1997 Nov;68(11):1043–53. Available from: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1902/jop.1997.68.11.1043>
  38. Hornos L. Diccionario Mosby de odontología. Quintessence [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2023 Nov 9];23(1):48. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-diccionario-mosby-odontologia-X0214098510484180>
  39. Hernández Jiménez AK, Yáñez Ocampo BR, Esquivel Chirino CA. Fascia lata as an alternative in dental treatments. *Rev Odontológica Mex* [Internet]. 2017 Oct;21(4):e263–8. Available from: <http://revistas.unam.mx/index.php/rom/article/view/63161>
  40. He XT, Wu RX, Chen FM. Periodontal tissue engineering and regeneration. *Princ Tissue Eng*. 2020 Jan 1;1221–49.
  41. Zhang L, Dong Y, Liu Y, Liu X, Wang Z, Wan J, et al. Multifunctional hydrogel/platelet-rich fibrin/nanofibers scaffolds with cell barrier and osteogenesis for guided tissue regeneration/guided bone regeneration applications. *Int J Biol Macromol*. 2023;253.
  42. Wang Y, Ma M, Zhang L, Gao Y, Zhang B, Guo Y. Fabrication of bi-layer photocrosslinked GelMA/PEGDA fibrous membrane for guided bone regeneration materials. *Mater Lett* [Internet]. 2019 Aug;249:112–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167577X19306275>
  43. Wang Y, Wang B, Qiao W, Yin T. A Novel Controlled Release Drug Delivery System for Multiple Drugs Based on Electrospun Nanofibers Containing Nanoparticles. *J Pharm Sci* [Internet]. 2010 Dec;99(12):4805–11. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354915323650>
44. Tatum H. Maxillary and Sinus Implant Reconstructions. *Dent Clin North Am* [Internet]. 1986 Apr;30(2):207–29. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011853222021073>
  45. Wang S, Zhang Z, Xia L, Zhao J, Sun X, Zhang X, et al. Systematic evaluation of a tissue-engineered bone for maxillary sinus augmentation in large animal canine model. *Bone* [Internet]. 2010 Jan;46(1):91–100. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328209019176>
  46. Li D, Zhao L, Cong M, Liu L, Yan G, Li Z, et al. Injectable thermosensitive chitosan/gelatin-based hydrogel carried erythropoietin to effectively enhance maxillary sinus floor augmentation in vivo. *Dent Mater* [Internet]. 2020 Jul;36(7):e229–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0109564120301251>
  47. Xun X, Qiu J, Zhang J, Wang H, Han F, Xu X, et al. Triple-functional injectable liposome–hydrogel composite enhances bacteriostasis and osteo/angio-genesis for advanced maxillary sinus floor augmentation. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2022 Sep;217:112706. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0927776522003897>
  48. Hu C, Gong T, Lin W, Yuan Q, Man Y. Immediate implant placement into posterior sockets with or without buccal bone dehiscence defects: A retrospective cohort study. *J Dent* [Internet]. 2017 Oct;65:95–100. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300571217301781>
  49. Li X, Wang X, Zhao T, Gao B, Miao Y, Zhang D, et al. Guided Bone Regeneration Using Chitosan-Collagen Membranes in Dog Dehiscence-Type Defect Model. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2014 Feb;72(2):304.e1-304.e14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278239113012354>
  50. Ribeiro FV, Suaid FF, Ruiz KGS, Rodrigues TL, Carvalho MD, Nociti

- FH, et al. Effect of autologous bone marrow-derived cells associated with guided bone regeneration or not in the treatment of peri-implant defects. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2012 Jan;41(1):121–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0901502711013968>
51. Gupta S, Goyal P, Jain A, Chopra P. Effect of peri-implantitis associated horizontal bone loss on stress distribution around dental implants – A 3D finite element analysis. *Mater Today Proc* [Internet]. 2020;28:1503–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214785320334854>
  52. Liu Z, Du Y, Xu S, Li M, Lu X, Tian G, et al. Histatin 1-modified SIS hydrogels enhance the sealing of peri-implant mucosa to prevent peri-implantitis. *iScience* [Internet]. 2023 Nov;26(11):108212. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589004223022897>
  53. Shen L, Hu J, Yuan Y, Wang X, Jiang Q. Photothermal-promoted multi-functional gallic acid grafted chitosan hydrogel containing tannic acid miniaturized particles for peri-implantitis. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2023 Dec;253:127366. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141813023042630>
  54. Deeb GR, Laskin DM, Deeb JG. Simultaneous Impacted Third Molar Extraction and Lateral Ramus Block Graft Harvest for Horizontal Ridge Augmentation: A Case Series. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017 Mar;75(3):509–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278239116311818>
  55. Huang X, Lou Y, Duan Y, Liu H, Tian J, Shen Y, et al. Biomaterial scaffolds in maxillofacial bone tissue engineering: A review of recent advances. *Bioact Mater* [Internet]. 2024 Mar;33:129–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2452199X23003468>
  56. Tan S, Qiu Y, Xiong H, Wang C, Chen Y, Wu W, et al. Mussel-inspired cortical bone-adherent bioactive composite hydrogels promote bone

augmentation through sequential regulation of endochondral ossification. *Mater Today Bio* [Internet]. 2023 Dec;23:100843. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2590006423003034>