

Regeneración ósea

Dr. Antonio Bowen Antolín
Dr. Joaquín Carmona Rodríguez
Dr. Juan Carlos Dorgan Bacha
Dr. Juan Carlos Vara de la Fuente
Dra. María Teresa Pascua Gómez
Dr. Abdul Nasimi
Dr. Alfonso González de Vega y Pomar

INTRODUCCIÓN

Los tratamientos con implantes osteointegrados requieren una cantidad y calidad de hueso no presente en todos los casos, por lo que se han descrito clásicamente múltiples técnicas para poder conseguirlos, destacando entre ellas, por su desarrollo, la de Regeneración Ósea Guiada.

Los principios en los que se basa dicha técnica son los desarrollados a partir de las primitivas técnicas de regeneración tisular guiada iniciadas en la década de los 80, y su actual evolución con la inclusión del plasma rico en factores de crecimiento, de los nuevos materiales de injerto a base de hidroxiapatitas reabsorbibles y la aparición de técnicas de barrera cada vez más eficaces, han hecho que sea la técnica de elección y de máxima aplicación en la mayor parte de los casos en los que hay que aplicar regeneración ósea periimplantaria.

ANTECEDENTES

El trabajo de Nyman et al ¹ fue el pionero en aplicar el concepto de membranas para lograr una nueva inserción de epitelio. En un principio se aplicaron los filtros millipore que excluían el epitelio gingival y el tejido conectivo logrando así la creación de nuevas fibras de colágeno insertadas en el

cemento de los dientes en cuestión. Así se fundamentó la regeneración tisular guiada en base al principio de exclusión celular, en el que se demostraba como las células de cada línea podían proliferar de forma independiente ².

La aplicación de los fundamentos de la RTG para el incremento del reborde óseo fue introducida por Dahlin ³ a principio de los 80, y se basa también en el principio de exclusión celular, pero en este caso el único tejido a regenerar es el tejido óseo. Numerosos autores obtuvieron resultados que hicieron considerar viable esta técnica ^{4,5,6,7}.

En su trabajo original, Dahlin ³ establece 5 condiciones para la predictibilidad de la formación de tejido óseo aplicando las técnicas de R.O.G.

1. Presencia de células osteogénicas
2. Adecuada vascularización
3. Estabilidad mecánica de la zona de la herida
4. Mantenimiento del espacio a regenerar
5. Exclusión del tejido blando

Estas condiciones han sido las que han dirigido los tratamientos e indicaciones de las técnicas de R.O.G. durante la pasada década, si bien la investigación en fisiología ósea y en materiales de injerto óseo han permiti-

do que los resultados que se habían obtenido hayan sido rebasados y superados, con una eficacia indiscutible en los últimos años.

CONCEPTOS ACTUALES EN REGENERACIÓN ÓSEA

Ante una agresión que supone una pérdida de sustancia, el organismo responde con un proceso de restauración del tejido afectado. Básicamente, el proceso se inicia con la aparición de un coágulo sanguíneo, que se va diferenciando en un tejido fibroso, el cual rellena el defecto: así, este tejido dañado no conserva ni su arquitectura ni su función original, y sus propiedades y características no se corresponden con las que previamente existían: en este caso se ha producido una reparación del tejido.

En algunos casos, el proceso de restauración tiende hacia la creación de un tejido similar al original y no hay diferencia alguna con el tejido circundante: en este caso se habla de regeneración del tejido ⁸.

Es precisamente esta diferencia entre reparación y regeneración lo que nos lleva a estudiar cuál es la fisiología de los tejidos óseos para conseguir la regeneración, y ha sido lo que llevo a definir a Langer ⁹ el concepto de Ingeniería Tisular.

Siguiendo a Anitua¹⁰ y a Lynch¹¹, al igual que la regeneración de los demás tejidos del organismo, la regeneración del tejido óseo se basa en tres vértices:

- Existencia de células competentes
- Presencia de matriz celular insoluble
- Moléculas reguladoras de la función celular

En el caso particular del tejido óseo también debemos considerar unos factores locales importantes, tal y como son el mecánico^{12,13} y el vascular^{3,10,11}, tanto por el efecto adverso de las fuerzas que pueden incidir sobre el hueso, como por la comprometida y, en ocasiones, difícil vascularización ósea.

Basándonos en los tres vértices anteriores, podemos definir en el tejido óseo tres mecanismos relacionados con la regeneración del tejido óseo:

Osteogénesis: depende de las células competentes, en este caso los osteoblastos, cuya fuente son los injertos óseos autólogos.

Osteoconducción: depende de la matriz celular insoluble, en este caso son los materiales que hacen de guía para el crecimiento óseo y que permiten que se deposite hueso nuevo: es el caso del hueso autólogo, las hidroxiapatitas, las cerámicas de calcio, sulfato de calcio, fosfatos de calcio, fibrinas, hueso desmineralizado y también las

nuevas superficies de los implantes.

Osteoinducción: depende de las moléculas reguladoras del metabolismo óseo, que son un grupo importante de moléculas cuyo estudio ha ocupado y ocupa una gran parte de las actuales líneas de investigación.

Estas moléculas cabe dividir las en dos grupos: por una parte, el de los factores de diferenciación, que corresponde a las proteínas morfogenéticas (BMP), Tabla 1^{14,15}, y se refiere a aquellas proteínas que pueden promover la diferenciación de células mesenquimales indiferenciadas en líneas osteoblásticas. El otro grupo son los factores de

PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS: FUNCIONES

BMP BMP-1

Propiedad, funciones y localización
Proteasa. Puede funcionar como una Proteinasa del Procolágeno eliminando los grupos carboxílicos propeptídicos del Procolágeno I, II y III. Activa las demás BMP. No osteoinductiva. Su ausencia puede tener relación con el Síndrome Langer-Giedion.

BMP-2

Osteoinductora. Función en embriogénesis. Función en la formación ósea mediante la diferenciación de osteoblastos, adipocitos, y condrocitos. Puede influir en la actividad osteoclástica. Función en la diferenciación neuronal. Puede inhibir el sangrado óseo. Activa en reparación de huesos blandos, rebor de alveolar y reparación de espina bífida y procedimientos de injertos sinusales. Se localiza en huesos, bazo hígado, cerebro, riñón, corazón y placenta.

BMP-3 (Osteogenina)

Osteoinductora. Interviene en la diferenciación condrogénica. Se localiza en pulmón, riñón, cerebro e intestinos.

BMP-4

Osteoinductora. En la embriogénesis interviene en la formación de la gástrula y el mesodermo y se produce en la aorta dorsal. Interviene en el proceso de reparación de fracturas. Su aumento tiene relación con las osificaciones eptópicas en el Síndrome de Fibrodisplasia osificante progresiva. Se localiza en meninges, pulmón, riñón e hígado.

BMP-5

Osteoinductora. Funciona en embriogénesis. Se localiza en pulmón, riñón e hígado.

BMP-6

No Osteoinductora. Interviene en embriogénesis, maduración neuronal y regula la diferenciación de los condrocitos. Se localiza en pulmón, cerebro, riñón, útero, músculos y piel.

BMP-7 (Proteína osteogénica I)

Osteoinductora. Función en embriogénesis, reparación de huesos largos de proceso alveolar y fusión de espina. Interviene en la diferenciación de los osteoblastos, condroblastos y adipocitos. Se localiza en las glándulas adrenales, cerebro, ojo, riñón, pulmón, placenta, bazo y musculatura estriada.

BMP-8 (Proteína osteogénica II) BMP-8B BMP-9

Osteoinductora. Función en embriogénesis y espermatogénesis del ratón. Iniciación y mantenimiento de la espermatogénesis en el ratón.

Osteoinductora. Estimula la proliferación de los hepatocitos y su crecimiento y función.

BMP-12 Y BMP-13

Inhibe la diferenciación de los mioblastos.

Tabla 1. Proteínas morfogenéticas. Adaptado de Kinsgley

inducción, que son proteínas que están implicadas en el metabolismo óseo, pero no influyen en la diferenciación de líneas celulares: facilitan el desarrollo del tejido óseo, como son el PDGF^{16,17}, FGF^{18,19}, IGF^{20,21,22,23,24,25}, EGF^{26,27}, TGF^{14,15}, y VEGF¹⁵.

La fuente de estas proteínas son los injertos autólogos, el plasma rico en factores de crecimiento y las

BMPs obtenidas mediante técnicas de ingeniería genética.

TÉCNICAS ACTUALES DE REGENERACIÓN ÓSEA

La técnica que utilizamos actualmente para los procesos de regeneración ósea incorpora tanto los principios de Dahlin como los nuevos conceptos de regeneración ósea.

Numerosos autores han observado y comentado los resultados así obtenidos^{10,11,14,15,20,21,22,23,24,25,26,27,51}, en los que los resultados han sido satisfactorios.

De esta manera, el protocolo que seguimos se basa en el principio de exclusión celular y en la incorporación de los materiales necesarios para conseguir el crecimiento óseo



Figura 1. Técnica de membranas: Colgajo

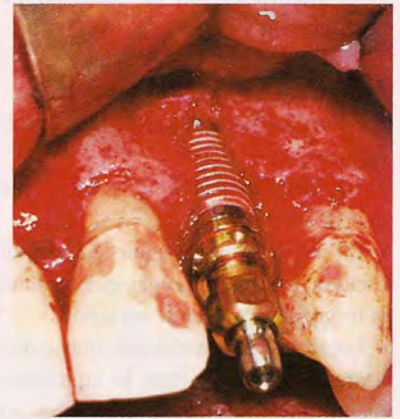


Figura 2.
Técnica de membranas:
Espacio de regeneración



Figura 3. Técnica de membranas:
Incorporación de biomaterial.

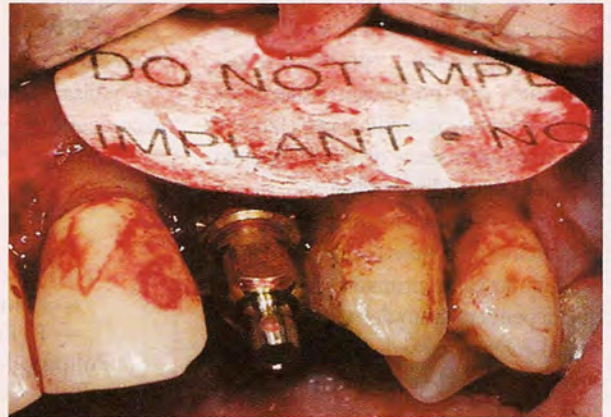


Figura 4. Técnica de membranas: Adaptación de membrana.



Figura 5.
Técnica de membranas:
Fijación.



Figura 6. Técnica de membranas: Sutura.

en la zona deseada, previa preparación de un área quirúrgica con los adecuados componentes locales de estabilidad mecánica y vascular que permitan obtener el éxito requerido en los tratamientos de R.O.G.³¹

En base a esto, describiremos la técnica a emplear en tres apartados:

1. Preparación del área de trabajo
2. Exclusión celular
3. Incorporación de material de regeneración

1. PREPARACIÓN DEL ÁREA DE TRABAJO

Tres son los factores locales que consideraremos:

a) Vascularización adecuada, que dependerá de:

- Diseño del colgajo, siguiendo las indicaciones típicas en cirugía, que facilitan la irrigación correcta de los tejidos.
- Localización de incisiones, que se realizarán con un margen lo suficientemente amplio, y siempre alejadas no menos de 5 mm de la zona a regenerar.
- Osteotomía atraumática, con la adecuada refrigeración y con fresas o instrumentos que no liberen metabolitos ajenos o tóxicos al medio y respetando y buscando áreas sanas de tejido óseo, en las que el sangrado sea adecuado, ya que este tejido óseo remanente será el aporte primario de células óseas.
- Asegurar cierre primario de la herida, que dependerá tanto del adecuado diseño del colgajo como de la disección realizada, ya que el cierre facilita la nutrición celular por los vasos del tejido conectivo subyacente.

b) Mantenimiento del espacio a regenerar, fundamental para obtener el volumen de hueso deseado, y que conseguiremos mediante varios métodos:

- Tornillos para crear efecto “tienda de campaña”, técnica ampliamente conocida, pero que en ocasiones resulta complicada llevar a la práctica
- Automantenimiento por la morfología del defecto, lo que ocurre fácilmente en fenestraciones periimplantarias y en la regeneración de las áreas postextracción.

– Mantenimiento por el material de injerto, técnica simple y eficaz, que muchas veces se solapa, o mejor, complementa a la anterior.

– Mallas de titanio adaptables, que empleamos en los casos de injertos tipo onlay, en los que por sus características el colapso de área a regenerar por los tejidos sería inevitable.

c) Prevención de las complicaciones de origen local.

– Asegurar área desbridada convenientemente, sin restos de tejidos blandos ni inflamatorios.

– Eliminar cualquier microorganismo patógeno con tratamiento antibiótico previo, evitando realizar técnicas de ROG si no hay constancia de que el área está completamente estéril.

– Tratamiento postoperatorio adecuado, que debe incluir: Cuidados postoperatorios:

- Tratamiento antibiótico.
- Utilización de colutorios y geles de Clorhexidina.
- Aplicación de compresas frías localmente.
- Utilizar tratamiento antiinflamatorio con corticoides si es necesario.

• Mantener una exquisita higiene oral.

• No fumar.

2. EXCLUSIÓN CELULAR

Se basa en la utilización de membranas oclusivas al paso de las células, perfectamente adaptadas y estables en el área del defecto a cubrir.

Los requisitos que deben cumplir las membranas o barreras que se empleen para las técnicas de Regeneración fueron establecidos por Harwick²⁸ y se basan en:

Evitar la penetración celular a través de la membrana (barrera física).

Debe tener rugosidad que sirva de matriz para la proliferación de células óseas.

Debe tener capacidad oclusiva para aislar el defecto óseo.

Alto grado de biocompatibilidad.

Manejo clínico sencillo.

En cuanto al tipo de membranas a utilizar, clásicamente¹³ se han dividido en:

Membranas reabsorbibles

Hay dos tipos de productos biológicos reabsorbibles

CLASIFICACION DE LAS MEMBRANAS DE REGENERACION OSEA

a) Membranas no reabsorbibles

- Polímeros no reabsorbibles.
- PTFE : Gore-Tex.

Polipropileno.

- Etil – Celulosa: Filtros Milipore.
- Mallas y membranas de titanio.

b) Membranas reabsorbibles

- Membranas de colágeno.
- Autógenas: de fascia lata o m. Temporal.
- Alógenas: de duramadre
- Xenógenas: de origen bovino, equino o porcino
- Copolímeros de ácido Glicólico y láctico: Polilactina 910 (Vicryl).
- Acido poliláctico y éster de ácido cítrico.
- Acido poliláctico.
- Acido poliláctico y poliglicol.
- Poliuretano y otros.
- Láminas de hueso.
- Membranas de fibrina autóloga.

Figura 4. Técnica de membranas. Clasificación de membranas.

a. Polímeros sintéticos

— Ácido poliláctico polimerizado con un éster de ácido cítrico

— Copolímeros lácticos y glicólicos

b. Biomateriales naturales

— Colágeno

El colágeno es uno de los biomateriales más estudiados. Es una fibra proteica que contiene hidroxiprolina y tiene estructura de triple hélice. La hélice consta de fibras entrelazadas, lo que le confiere una gran resistencia a la tracción.

Las fibras colágenas son las responsables de la plasticidad de la estructura cristalina del hueso.

La antigenicidad es un criterio importante en la evaluación de las propiedades de los biomateriales. En este sentido la antigenicidad del colágeno es débil. La molécula de colágeno con mayor actividad antigénica son los telepéptidos. Durante la fabricación de algunas membranas reabsorbibles se seccionan los telepéptidos terminales. Mediante procesos de purificación específicos se eliminan los residuos de lípidos y elementos no colágenicos. Las propiedades antigénicas son tan reducidas que en condiciones clínicas se pueden despreciar.

Tipos de membranas reabsorbibles

A) Membranas de colágeno de origen bovino

Realizada a base de tendón de Aquiles bovino, una de las fuentes más puras de colágeno tipo I. Reabsorbible por completo a través de la degradación de los enzimas (colagenosis). Los dispositivos hechos a partir de estos copolímeros se han relacionado con una respuesta inflamatoria, que probablemente se deba a la acumulación local de ácido u otros productos de degradación⁵⁴.

Permanece intacta de manera previsible al menos durante cuatro semanas, luego se reabsorbe de manera completa y natural en ocho semanas.

Es difícil su manipulación una vez humedecida.

B) Membrana de colágeno de origen porcino

Es colágeno de porcinos tipo I y III (aprobado por la FDA).

El método de preparación de esta membrana permite obtener una estructura en dos capas, una compacta y otra porosa.

La capa compacta presenta una superficie lisa y forma una barrera que impide la penetración del tejido conjuntivo. Las propiedades del colágeno favorecen el desarrollo celular. Esta cara de la membrana se orienta hacia el tejido blando. La otra capa de la membrana presenta una estructura ligera y porosa que permite la colonización celular. Se orienta hacia el defecto óseo, con lo que se optimiza la integración de las células osteogénicas y se estabiliza el coágulo sanguíneo.

C) VICRYL

Realizada a base de polyglactín 910 (ácido poliláctico y ácido poliglicólico en proporción 9:1). Es de fácil colocación y resistente al desgarro. Provoca cierta reacción inflamatoria tisular durante su disolución y además se colapsa fácilmente dentro del defecto. A las 6 semanas se ha producido ya su reabsorción completa.

D) Membrana de ácido láctico y poliglicólico

Realizada a partir de polímeros de ácido poliglicólico y poliláctico. Conserva fácilmente la forma una vez modelada, pero resulta difícil de doblar y adaptar debido a su rigidez. En el tejido puede producir una reacción inflamatoria crónica y retracción gingival.

E) Membrana de ácido poliláctico

A base de poli DL-lactato en n-metil 2-pirolidona. Se conforma en la consulta y es ligeramente adherente a los dientes aunque su adaptación, en ocasiones, puede resultar dificultosa.

Membranas no reabsorbibles

Las membranas no reabsorbibles fue-

ron los primeros materiales aprobados para su uso clínico por su integridad estructural, y pueden ser dejadas durante mucho tiempo sobre los tejidos. Su estabilidad y diseño permiten al operador un completo control en el tiempo de aplicación. Requieren un segundo procedimiento quirúrgico para ser removidas. Su función es temporal y el mantenimiento de la misma puede ser susceptible de una contaminación latente o postquirúrgica⁵⁵.

La mayor parte de estas esta realizada a base de politetrafluoretileno expandido y antiadherente. Es un polímero de fluorcarbono inerte, biocompatible y que permite el crecimiento de tejidos hacia adentro sin provocar reacción a cuerpo extraño.

Las membranas de PTFE-e constan de dos partes:

- Un collar de microestructura abierta para inhibir la migración epitelial.

- Una parte parcialmente oclusiva que aísla la superficie radicular de los tejidos subyacentes.

Presentan diferentes tipos de diseños dependiendo de cada necesidad. Igualmente han sido modificadas con la incorporación de refuerzos de Ti. Estos refuerzos van colocados entre las dos capas de politetrafluoretileno expandido resultando una membrana de características superficiales idénticas y fuerza mecánica mejorada. La rigidez que le confiere el Ti le permite proveer un espacio adecuado y no colapsarse^{56 57}.

Tipos de membranas no reabsorbibles

A) GORETEX

Su eficacia y fiabilidad han sido probadas a lo largo del tiempo.

B) PTFE no expandido

Según estudios clínicos el cierre primario tras su colocación no es necesario al cien por cien, y su superficie no porosa impide la colonización bacteriana, pero también puede

incrementar la exposición, la retracción gingival y la migración del epitelio.

La técnica de manipulación de membranas es sobradamente conocida, pero, siguiendo a Romero¹³, caben destacar una serie de principios:

1. Bordes de membrana redondeados y sobrecontorneando el área a cubrir al menos 3 mm.
2. Se debe asegurar tejido estable, suficientemente grueso y bien vascularizado.
3. Manipulación cuidadosa del colgajo.
4. Proveer espacio adecuado para la regeneración.
5. Suturas sin tensión.
6. Cuidados postoperatorios adecuados.
7. Mantener un adecuado periodo de maduración, en función del área a

regenerar y de las características de cada membrana.

3. INCORPORACIÓN DEL MATERIAL DE REGENERACIÓN

Como hemos indicado antes, la regeneración ósea se basa en los tres vértices de todo proceso regenerativo, que aplicado al tejido óseo hará que sea preciso potenciar cada uno de ellos, y por eso incidiremos en cada una de las tres vertientes:

A) Osteogénesis

Para que se produzca es necesaria la presencia de células óseas, y por ello diferenciaremos dos tipos de aporte:

Aporte primario: son las células residuales presentes en los márgenes del área a regenerar. Su número varía según la zona que se trate de regenerar, siendo estas más numerosas y con mayor potencial en aquellos

huesos de densidad D2 de la escala de Atwood.

Aporte exógeno: son las células procedentes del propio paciente, transplantadas desde otra localización diferente (autoinjerto) y que procuraremos que siempre estén presentes en nuestros injertos.

Las áreas donantes de estas células son variadas, pudiendo ser tanto intra como extraorales, y a su vez la forma de recogida puede variar siendo tanto en bloques de hueso fragmentado como monocorticales¹².

También los aloinjertos ocupan un importante apartado en este capítulo, y pueden, así, clasificarse en varios tipos:

1. Hueso congelado

Hueso extraído de donante (cadáver) que es congelado tras su extracción, y mantiene todos los componentes del hueso

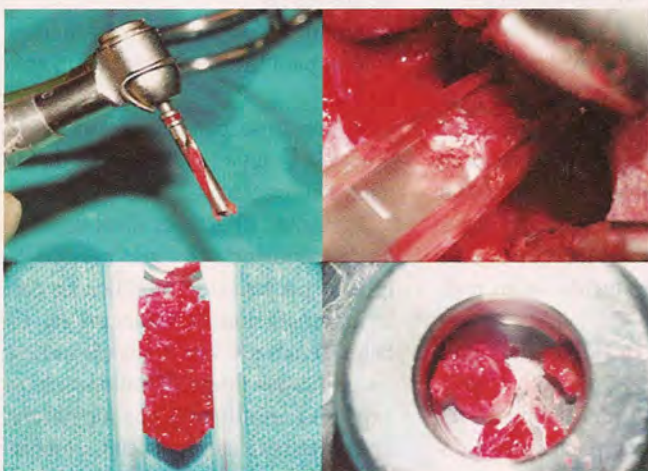


Figura 7. Autoinjerto de hueso. Técnicas de retención.

Figura 8. Autoinjerto córtico-esponjoso: Preparación del lecho.

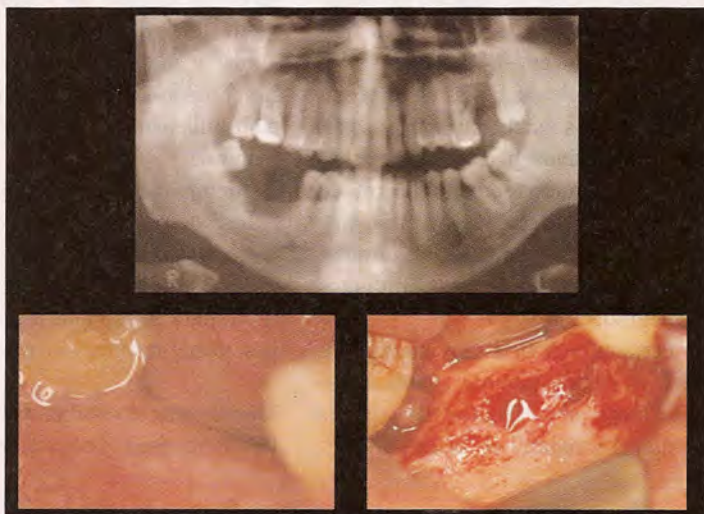


Figura 9. Autoinjerto
cortico-esponjoso:
Obtención del injerto

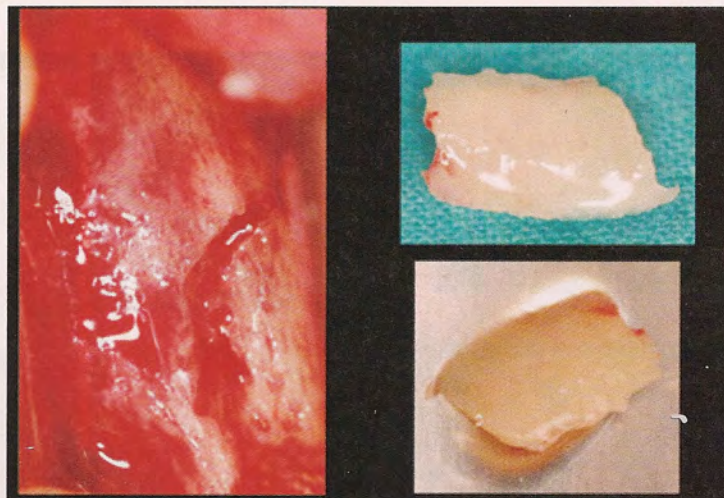


Figura 10. Autoinjerto cortico-esponjoso: Fijación
y membrana.

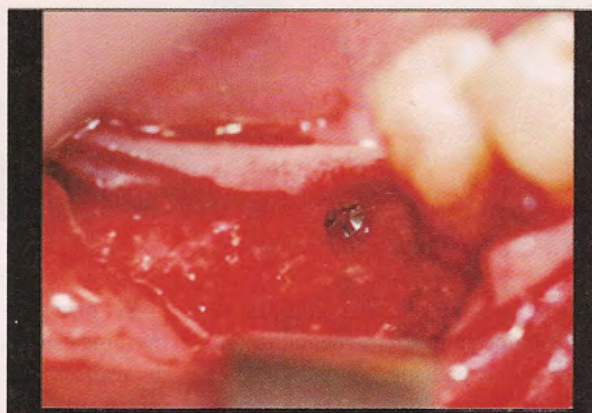
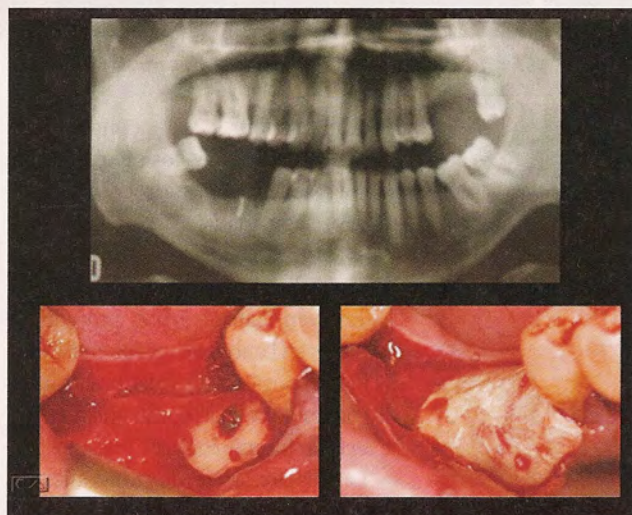


Figura 11. Autoinjerto cortico-esponjoso:
Resultado final.

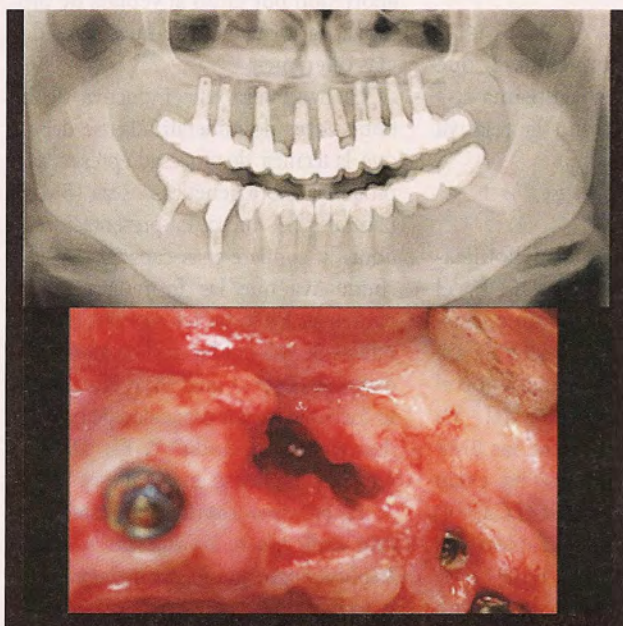


Figura 12. Injerto DBM: Defecto
postperiimplantitis.

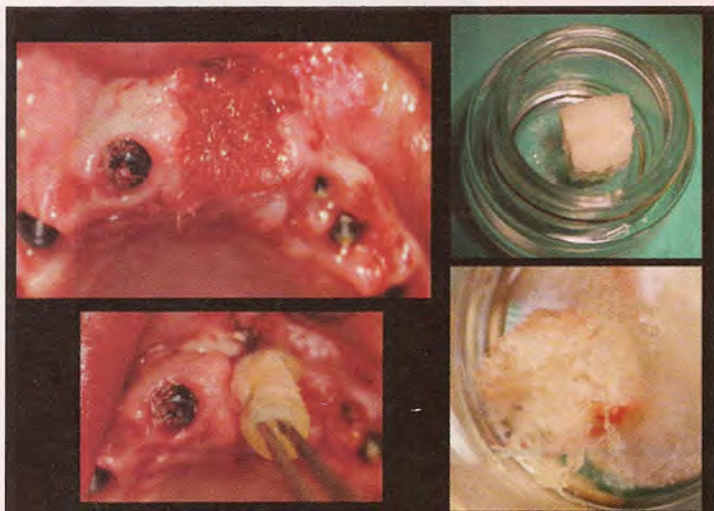


Figura 13. Injerto DBM: Preparación e inserción del material.

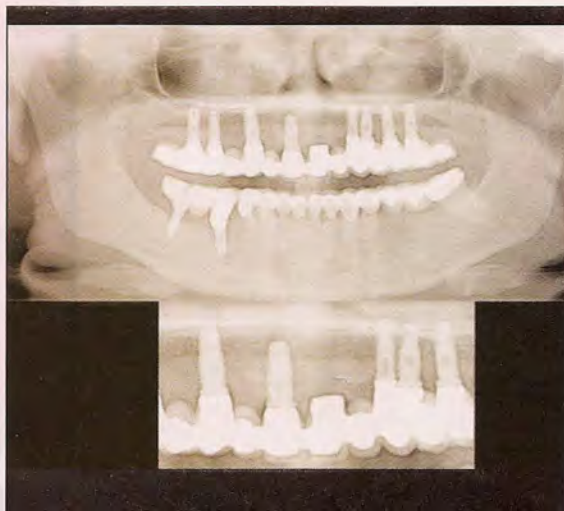


Figura 14. Injerto DBM: Resultado radiológico.



Figura 15. Hueso desecado: Aspecto.

Así, sus propiedades son las de osteoinducción y osteoconducción, pero los inconvenientes que presenta son los de una altísima reabsorción, y puede tener problemas similares a los de cualquier trasplante (histocompatibilidad, rechazo, inflamación, enfermedades transmisibles,...)

2. Hueso desecado

También llamado hueso liofilizado ó HDL, para su preparación, el hueso se esteriliza con rads. Gamma y óxido de etileno y posteriormente se elimina todo el contenido acuoso. Al tener todo el Ca, la osteoinducción no es posible, y la osteoconducción es discutible, comportándose como una HA macroporosa, pero reabsorbible

El principal inconveniente que presenta este hueso es la altísima tasa de reabsorción así como la relativa seguridad

3. Hueso desmineralizado y desecado

También llamado hueso liofilizado y desmineralizado ó DFDB, el proceso de desmineralización consiste en eliminar todas las sales de Ca presentes con HCl, de manera que el contenido en Ca sea menor del 5% del original. De esta manera, las BMP pueden funcionar, ya que no están recubiertas ni queladas por el Ca, y el proceso de desmineralización no afecta al colágeno ni a las BMP

Sus principales propiedades son

osteoinducción y osteoconducción, y los inconvenientes los de una altísima reabsorción, elevado coste y una relativa seguridad

4. Matriz ósea humana desmineralizada

También llamado DBM; procede de donantes en bancos de tejidos en EEUU. Es inmunológicamente inerte, al carecer de contenido celular, por lo que no existe rechazo inmunológico.

La matriz ósea desmineralizada, adecuadamente procesada, es tanto osteoconductiva como osteoinductiva, aportando por tanto la ventaja de promover la formación de hueso por dos vías diferentes:

La naturaleza osteoinductiva de las fibras óseas desmineralizadas se debe a que la técnica de procesamiento preserva las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) naturales del hueso. La presentación en fibras le confiere más capacidad osteoconductiva que las formulaciones en partículas. En todos los estudios comparativos de osteoinducción de aloinjertos óseos, se observó que DBM era el injerto óseo con mayor capacidad de osteoinducción del mercado^{58, 59}. El DBM se remodela en hueso en 3-4 meses^{58, 60}.

El próximo capítulo de este Atlas está dedicado a los injertos óseos en Implantología, por lo que a él remitimos al lector para mayor información.

B) Osteoinducción

Para que esta se produzca es necesaria la presencia de moléculas reguladoras del metabolismo óseo.

Como ya hemos comentado, las BMP serían nuestras moléculas de elección, pero pese a la importante labor de investigación desarrollada, en especial con la rh-BMP2, todavía no se hallan disponibles, por lo que en lugar de trabajar con estos factores de diferenciación que actúan directamente sobre las células precursoras, utilizaremos otra serie de factores que favorecen el proceso regenerativo (factores de crecimiento), incidiendo en los fenómenos implicados en la fisiología del metabolismo óseo.

Muchos de estos factores de crecimiento han sido aislados en los gránulos alfa de las plaquetas, por lo que podemos tener una fuente sencilla de factores de crecimiento a partir de dichas células.^{29 30}

Desde hacía tiempo se había estado trabajando con adhesivos de fibrina³¹ y su utilización promovía la reparación del tejido y el cierre de la herida de una manera eficaz^{32 33}, así como de su papel en los injertos de hidroxiapatita³⁴ y de su aplicación en las exodoncias³⁵. En 1994 Tayapongsak³⁶ describió la utilización del adhesivo de fibrina autólogo, pero la dificultad de su obtención y aplicación, hicieron que se buscaran nuevas vías.

En este contexto, aparecen los trabajos destinados a conseguir los concentrados de plaquetas: el Plasma Rico en Plaquetas (P.R.P.) cuya evolución y desarrollo corresponden al equipo del Dr. Marx³⁷, pero este sistema adolecía de una serie de problemas (elevado volumen de sangre necesario, técnica compleja, necesidad de emplear trombina bovina, elevados costes, etc) que no hacían que su uso fuera aplicable a la Cirugía Oral ambulatoria.

De esta manera aparecen los trabajos de Anitua^{29 30} encaminados a con-

seguir un plasma rico en plaquetas y con todas las proteínas y factores de coagulación plasmáticos (P.R.G.F), utilizando un método de fácil aplicación en clínica ambulatoria, y con una técnica reproducible³⁸.

El interés de este coágulo se debe a que con él conseguimos tener una malla de fibrina autóloga empapada de factores de crecimiento³⁹. El papel de las plaquetas resulta, pues, fundamental, ya que funcionan como vehículos portadores de factores de crecimiento y de otras proteínas que desempeñan un importante papel en la biología ósea: fibronectina y proteínas adhesivas³⁸.

Siguiendo el protocolo de Anitua³⁸ en el agregado plaquetario se pueden encontrar una serie de factores de crecimiento:

Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).^{16, 17}

Existen tres tipos: el PDGF-AA, PDGF-BB Y PDGF-AB. Estos factores funcionan porque las células poseen receptores PDGFa para los AA y AB y PDGFb para los BB y AB.

El PDGF-AB aumenta la síntesis de colágeno.

El PDGF-BB hace que aumente el tejido óseo.

El PDGF-AA tiene una función quimiotáctica para las células del tejido conjuntivo, aunque también posee esta función y con mayor potencia el BB.

Factor de crecimiento derivado de la insulina (IGF).^{20 21 22 23 24 25}

Hay dos tipos: el IGF-I y el IGF-II. Puede ser sintetizado con los osteoblastos y se ha demostrado que el activo a nivel de crecimiento óseo es el IGF-I. El IGF-I y el PDGF-BB tienen efecto sinérgico e inducen la proliferación celular y hacen que se secreten componentes de la matriz extracelular.

La combinación de PDGF-BB e IGF-I se ha demostrado que es terapia efectiva para el crecimiento óseo.

Factor de crecimiento epidérmico (EGF).^{26 27}

Se ha aislado en glándulas salivares, líquido amniótico y líquido cefalorraquídeo. Estimula la síntesis de DNA y el crecimiento celular, así como las síntesis de prostaglandinas y la reabsorción ósea.

Sólo se han realizado estudios in Vitro que han demostrado el aumento de la migración celular y también se ha demostrado que tiene un efecto dosis-dependiente.

Factor de crecimiento transformador (TGF).¹⁴

La forma activa es el TGFB. Se ha aislado en plaquetas y hueso y es el mayor regulador de la duplicación y diferenciación celular y puede llegar a estimular o inhibir el crecimiento celular.

Puede ser alterado por otros factores: PDGF, EGF y FGF. Sus funciones son las de aumentar la proliferación de las células mesenquimatosas y disminuir la proliferación de las células epiteliales. También tiene un efecto quimotáctico sobre los fibroblastos y aumenta las mitosis de las células óseas.

Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).²¹

Es una proteína que mantiene una similitud del 24% con el PDGF-B, si bien se une a receptores diferentes que ésta.

No están claras sus funciones, si bien su papel parece limitarse al estímulo angiogénico, por lo que su papel en los procesos de regeneración ósea resulta evidente.

Debemos hacer notar que en los últimos años se ha establecido un importante debate acerca de la utilidad y beneficios que la aplicación del plasma rico en factores de crecimiento o del plasma rico en plaquetas puede tener en las técnicas de regeneración ósea. No pretendemos entrar en estas discusiones, y por ello nos limitamos a exponer las características y aplicaciones clínicas a la vez que hemos realizado una

objetiva revisión de los factores de inducción en él hallados.

C) Osteoconducción

Para que se produzca, es necesario que esté presente una trama que haga de “andamiaje”, para dirigir la formación del tejido óseo. El material necesario para ello ha sido múltiple: desde el hueso autógeno hasta las nuevas superficies de los implantes, pasando por los aloinjertos, cerámicas biocompatibles, hidroxiapatitas sintéticas, cristales bioactivos, polímeros y coral natural.

Pero de todas estas sustancias, las que han demostrado tener una mejor capacidad de osteoconducción han sido las hidroxiapatitas microporosas^{40 41 42}, y por ello su uso se ha extendido notablemente durante la pasada década con excelentes resultados en las técnicas de R.O.G., siendo estas las que están indicadas para la aplicación como materiales de osteoconducción.

Esta hidroxiapatita tiene su origen en hueso de origen bovino, que actualmente es un material que está totalmente despojado de inmunogenicidad, lo que se logra sometiéndolo a procesos pirolíticos que eliminan todos los elementos proteicos y celulares existentes en los espacios intertraviculares. Así, queda un material microscópicamente muy semejante a la matriz ósea humana, pero quizás sea de una resistencia mecánica baja, por lo que se debe usar solamente en ausencia de infección y siempre y cuando el lecho receptor esté muy bien vascularizado. Este material es reabsorbible, y posee propiedades osteoconductoras, ya que al ser poroso permite el crecimiento del tejido conectivo y el hueso hacia adentro de la estructura y de esta forma se consigue una unión tisular directa del material de relleno y del hueso de reciente formación con el primitivo.

Los estudios de Andreani y cols.³² describen la presencia de una zona radiolúcida entre las hidroxiapatitas

de origen sintético y el hueso natural, que no aparece cuando se trata de hidroxiapatita de origen bovino. Este material produce un crecimiento en dirección centripeta es decir desde la zona periostal hacia la médular, y este crecimiento se produce englobando y desplazando las partículas de material.

Hay muchos autores que hablan del comportamiento osteoinductivo de la hidroxiapatita de origen bovino. Según Missika y Abbou³³, consideran que este material conserva la estructura mineral-colágeno del hueso, y por consiguiente las propiedades osteoinductivas. Otros estudios^{43 46} demostraron múltiples aspectos acerca de la fisiología de la unión celular con la fibra colágena, ya que la unión de las células al colágeno las inmoviliza sobre la superficie (adhesión) o las permite moverse por haptotaxis (mecanismo similar a subir una ladera). El colágeno vienen a ser como la “cremallera” por la que las células migran, ya que proporciona un ambiente tridimensional y permite la normal fisiología, incluyendo el intercambio intercelular, o sea, la producción de los diferentes mediadores y sus efectos, que son los que facilitan y promueven al final la formación de tejido óseo.

INDICACIONES DE LA ROG EN IMPLANTOLOGÍA

Las indicaciones de ROG en implantología van destinadas fundamentalmente a dos fines³¹:

- a) Reparación de defectos óseos.
 - Fenestraciones
 - Dehiscencias
 - Tratamiento de periimplantitis
 - Defectos posreextracción
- b) Creación de tejido óseo en zonas no osificadas previamente
 - Injertos de seno maxilar
 - Injertos onlay maxilares o mandibulares

FENESTRACIONES

Entendemos por fenestración la pérdida de continuidad puntual de alguna

de las paredes óseas que rodean al implante. Habitualmente las fenestraciones se encuentran localizadas en la tabla vestibular del maxilar superior y del maxilar inferior, ya que los procesos de reabsorción hacen que el área en el que se va a insertar el implante deba invadir zonas con escaso contenido de tejido óseo.

Habitualmente se trata de áreas con hueso tipo D 3 por lo que el escaso componente celular nos va a obligar a utilizar hueso autólogo, factores de crecimiento y material osteoconductor para conseguir una adecuada regeneración.

No en todos los casos va a ser necesario la utilización de autoinjerto, ya que la escasa cantidad de tejido óseo ausente puede ser regenerada por el material osteoconductor y osteoinductor.

DEHISCENCIAS

Por dehiscencia entendemos la pérdida total o parcial de una de las paredes que rodean al implante incluyendo el tercio coronal y pudiendo llegar o no hasta al ápice del implante.

Ocurre principalmente en las paredes vestibulares de la región anterior de los maxilares y generalmente en relación con áreas en las que ha habido cuadros infecciosos o traumáticos que ocasionaron la fractura de la pared vestibular y la avulsión del diente.

Al tratarse de un defecto de mayor extensión que la fenestración es necesario, en la mayor parte de los casos, la aplicación de las técnicas de regeneración ósea utilizando hueso autólogo, aparte del material osteoinductor y osteoconductor adecuados. Asimismo, la mayor extensión de este defecto, obliga en muchos casos, a tener que utilizar membranas oclusivas celulares que en nuestra experiencia preferimos sean reabsorbibles.

PERIIMPLANTITIS

El tratamiento de los defectos óseos periimplantarios presenta una amplia

variedad de opciones, y entre ellas la regeneración del tejido óseo destruido es una más de las medidas a aplicar⁴⁷.

En los últimos años ha habido múltiples opiniones acerca de cuál es la filosofía y la técnica a emplear para regenerar el área afectada. En nuestra experiencia trabajamos exclusivamente con injertos de material osteoconductor a base de hidroxiapatitas microporosas, tanto con membranas de titanio o reabsorbibles, como con injertos a base de hidroxiapatitas microporosas Y PRGF; si bien la experiencia obtenida con éste último material nos permite hablar que esta es la técnica de elección en los tratamientos de los defectos periimplantarios de grado 3

REGENERACIÓN DE HUESO EN ÁREAS POSTEXTRACCIÓN

En múltiples ocasiones, es necesario realizar las exodoncias previamente a la inserción del implante, y no es extraño encontrar grandes defectos óseos que no es posible recuperar sin aplicar técnicas de ROG.

El material a emplear debe tener una gran capacidad osteoinductora, ya que la abundante celularidad de la zona nos proporciona una fuente abundante de osteoblastos, y por ello no siempre es necesaria la utilización de autoinjertos. También es fundamental facilitar la osteoconducción, por lo que el material de injerto

deberá llevar el componente osteoconductor.

En cuanto a la utilización de barreras, aplicamos membranas no reabsorbibles, preferentemente con refuerzos de titanio, a fin de proporcionar la configuración anatómica deseada al área futura de implantación

ELEVACIÓN ATRAUMÁTICA DEL SENO MAXILAR

La elevación atraumática de seno requiere siempre la aplicación de un injerto óseo, ya que la membrana sinusal no tiene per se capacidad osteogénica⁴⁸.

El material de injerto a utilizar ha de tener capacidades osteoinductoras y osteoconductoras, por lo que la utilización del PRGF y de hidroxiapatitas microporosas están plenamente indicadas. También es importante utilizar hueso autólogo en este caso, por lo que el injerto de elección sería el formado por hueso autólogo y PRGF; si bien el injerto anteriormente descrito cumple perfectamente su función.

ELEVACIÓN DE SENO MAXILAR CONVENCIONAL

Empleamos habitualmente la técnica de Tatum modificada con la aplicación de membrana reabsorbible intrasinal⁴⁹ y reconstrucción de pared vestibular con membrana reabsorbible de colágeno. El material a utilizar es un injerto en el que deben estar presente

tanto el hueso autólogo como el material osteoconductor y el osteoinductor.

En contra de lo publicado por numerosos autores, no utilizamos el injerto formado exclusivamente por hueso autólogo, ya que, siguiendo los principios de Boyne⁵⁰, consideramos que tan importante es la celularidad (capacidad osteogénica) del injerto como la densidad del mismo, que solamente nos es posible conseguir mediante la utilización de material osteoconductor.

INJERTOS ONLAY

Una de las técnicas más habituales en el tratamiento de las atrofas maxilares es la aplicación de injertos tipo onlay en la superficie del área a regenerar.

La principal complejidad de esta técnica radica en el colapso que puede sufrir el material de injerto allí depositado al reposicionar los tejidos blandos en su lugar, por lo que será necesario utilizar mallas o membranas de titanio que lo impidan.

El material de injerto a utilizar deberá reunir todos los requisitos, por lo que creemos está plenamente indicado la aplicación de PRGF, hidroxiapatitas microporosas y hueso autólogo, así como la utilización de membranas reabsorbibles, tanto de colágeno como de polilactatos, si bien, según la extensión del área a regenerar, también las no reabsorbibles con refuerzo de titanio pueden ser útiles.

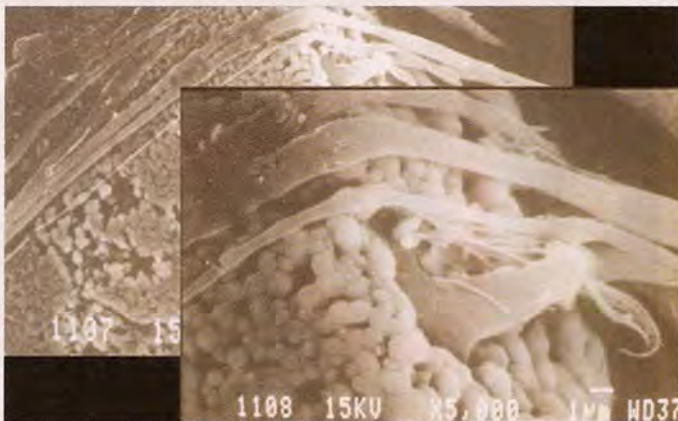


Figura 16. Hidroxiapatita microporosa : Penetración por osteoblastos.



Figura 17. Hueso medular con hidroxiapatita microporosa.

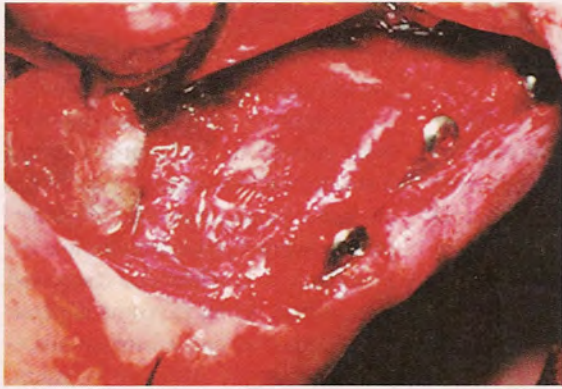


Figura 18. Fenestración: Aspecto clínico.

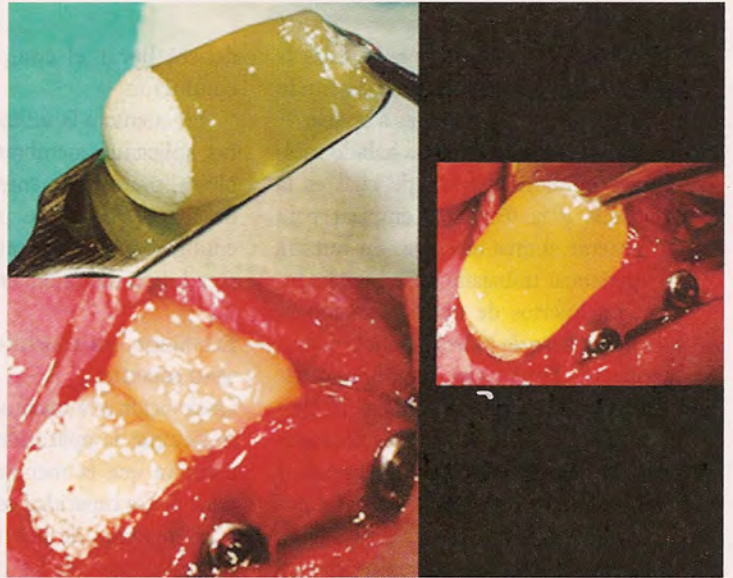


Figura 19. Fenestración:
Preparación material de injerto
y colocación.

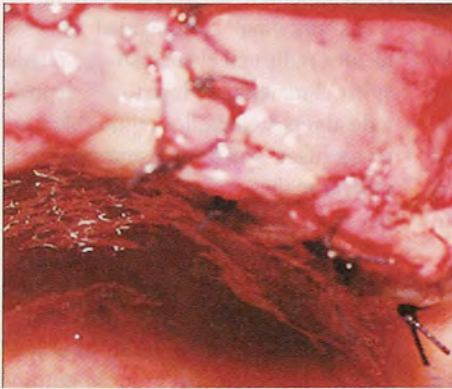


Figura 20. Fenestración: Sutura.

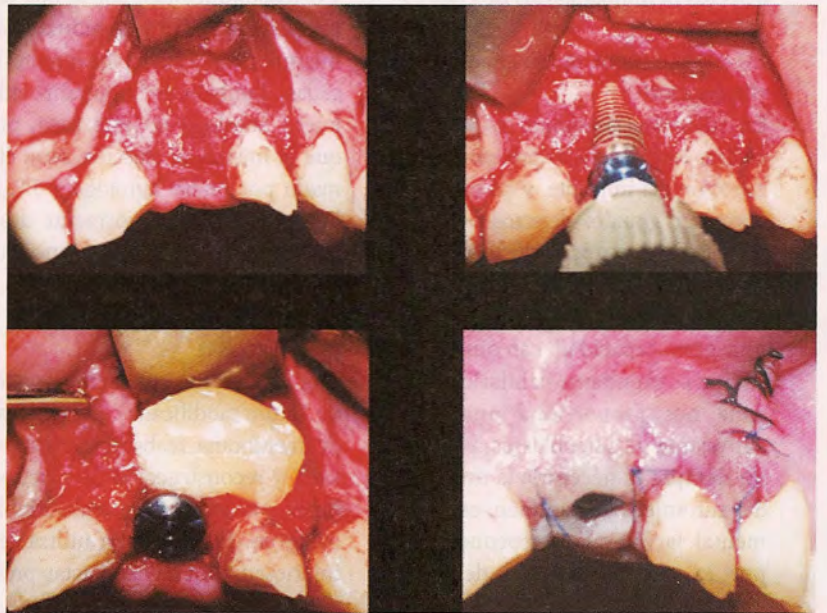


Figura 21. Dehiscencia:
Inserción de injerto, membrana
y sutura.



Figura 22. Dehiscencia: Aspecto final.

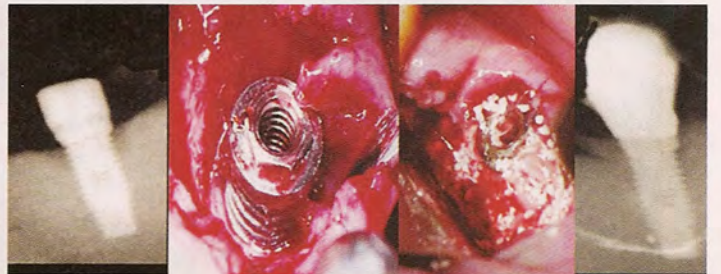


Figura 23. Periimplantitis: Preoperatorio, injerto y resultado.

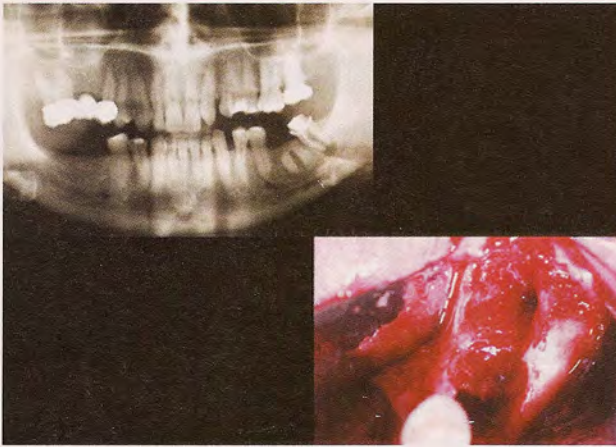


Figura 24. Defecto postextracción.

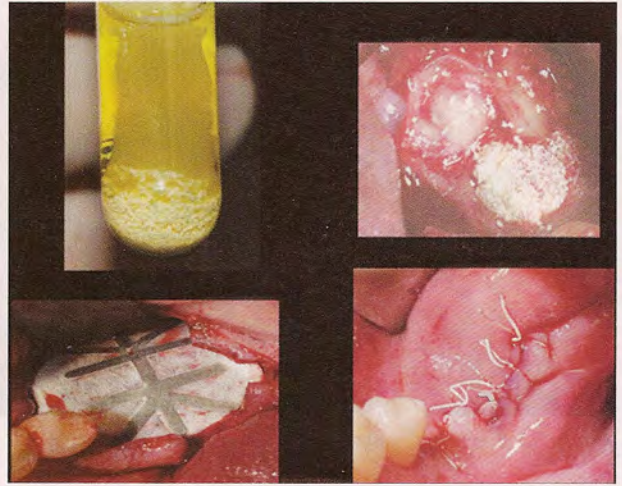


Figura 25. Defecto postextracción: Inserción de injerto y de membrana no reabsorbible.

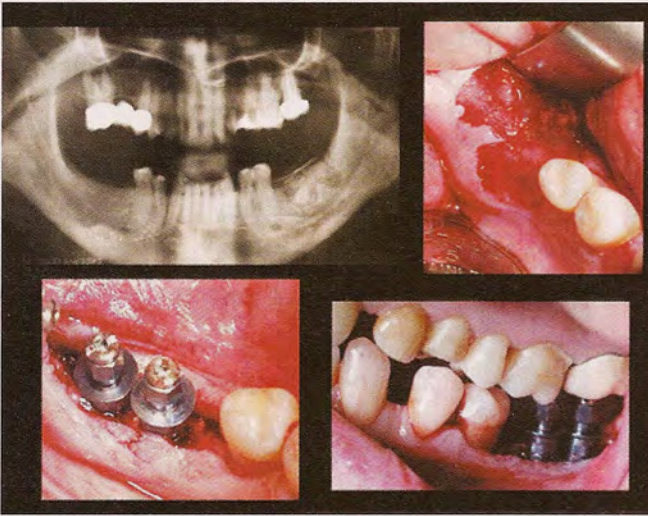


Figura 26. Defecto postextracción: Resultado.

Figura 27. Elevación atraumática de seno.

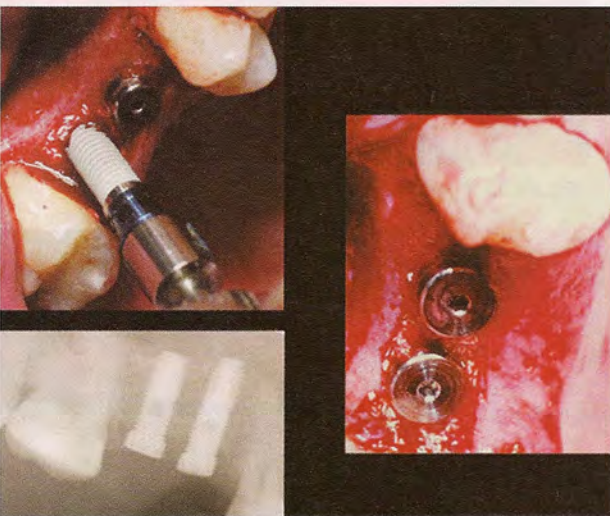
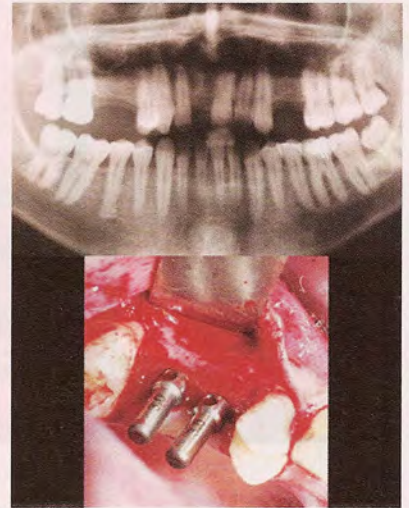


Figura 28. Elevación atraumática de seno: Resultados.

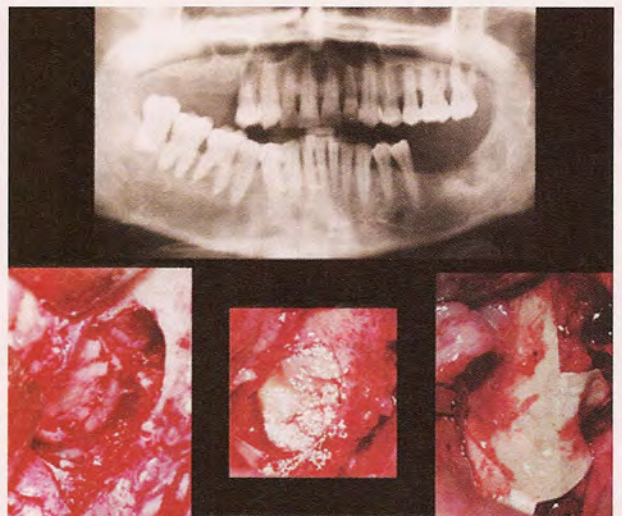


Figura 29. Elevación convencional de seno con membrana de R.O.G.



Figura 30. Elevación convencional de seno: Resultado.

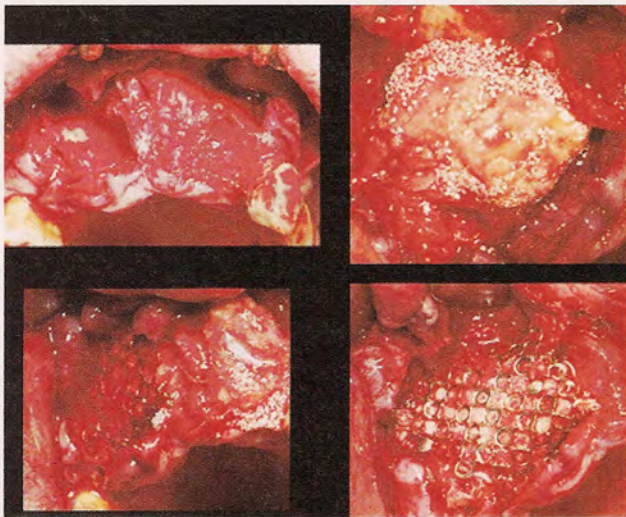


Figura 32. Injertos onlay: Inserción de injerto, malla y membranas de R.O.G.



Figura 34. Técnicas de mallas: Aspectos preoperatorios.

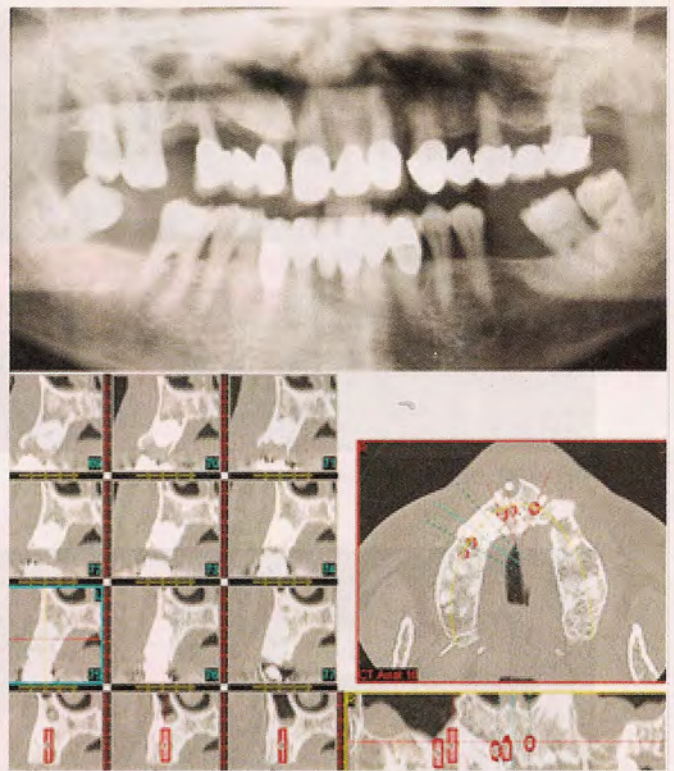


Figura 31. Injertos onlay: Preoperatorio.

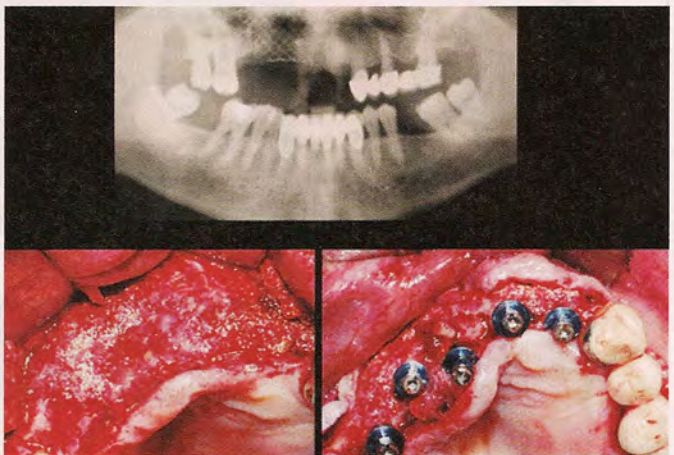


Figura 33. Injertos onlay: Resultados

Figura 35. Técnicas de mallas: Inserción de malla y control radiológico.



BIBLIOGRAFÍA

1. **Nyman S, Lindhe J, Karring T et al:** New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982;9:290.
2. **Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring R, Wennström J:** New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1986;13:604-16.
3. **Dhalin C:** Scientific background of guided bone regeneration. En: Buser D, Dahlin C, Schenk RK, Guided bone regeneration in implant dentistry. Chicago: Quintessence Books; 1994.
4. **Seibert L, Nyman S:** Localized ridge augmentation in dogs incorporating the principle of guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1990;31:157-165.
5. **Becker W, Becker BE:** Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets and for implants dehiscences: surgical techniques and case reports. *Int J Periodontol* 1990;10:376.
6. **Buser D, Brugger U, Lang NP et al:** Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implant Res* 1990;1:22.
7. **Jovanovic SA, Spiekermann H, Richter EJ:** Bone regeneration around titanium dental implants in dehiscence defect sites. A clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7:233.
8. **Rubin E., Farber JL.** Pathology. Philadelphia: JB Lippincott, 1988.
9. **Langer R, Vacanti JP.** Tissue engineering. *Science*. 1993;260:920-926.
10. **Anitua-Aldecoa E.** La utilización de los factores de crecimiento plasmáticos en cirugía oral, maxilofacial y periodoncia (P.R.G.F) RCOE 2001; 6(3):305-315
11. **Aguirre Zorzano, L.A.; García Villafañe, B; Remolina, A.; Bayona, J.; Santamaría Zuazua, J.; Estefanía Cundín, E.** Regeneración ósea guiada sobre implantes: Estudio clínico de intervención. *Periodoncia y Osteointegración*. 1999;9:3:129-140.
12. **Hunt DR., Jovanovic S.** Recogida de hueso autógeno: técnica de injerto del mentón para bloques de hueso fragmentados y monocorticales. *Revista Internacional de Odontología Restauradora y Periodoncia*. 3(2): 1999;165-173.
13. **Romero Olid MN; Olmedo Gaya MV; Vallecillo Capiella M.** La utilización de membranas en cirugía bucal. Ventajas e inconvenientes. *Avances en Odontostomatología* 1999;15(1): 9-23
14. **Kingsley D.** The TGF- β superfamily. *Genes Dev* 1994; 8: 133
15. **Lynch SE.** Tissue Engineering. Quintessence books. 1999
16. **Zhang L, Leeman E, Carnes DC, Graves DT.** Human Osteoblasts synthesize and respond to platelet derived growth factor. *Am J Physiology* 1991;261:C348-C354.
17. **Hughes FJ, Aubin JE, Heersche JN.** Differential chemotactic responses of different populations of fetal rat calvaria cell to platelet derived growth factor and transforming growth factor Beta. *Bone Mineralización* 1992;19:63-74.
18. **Eppeley BL., Connolly DT, Winkelmann T, Sadove AM, Huevelman D, Feder J.** Free bone graft reconstruction of irradiated facial tissue: experimental effects of basic fibroblasts growth factor stimulation. *Plastid - Reconst Surg* 1991;88:1-11
20. **Lynch SE y cols.** A combination of platelet derived and insulin like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 1989;16:545-548.
21. **García de la Fuente, A.M.; Estefanía Cundín, E.; Aguirre Zorzano, L.A.** Actualización sobre el uso de los factores de crecimiento y proteínas en el tratamiento regenerativo periodontal (I). En *Revista Oficial de la Sociedad Española de Periodoncia*. 1999;9:3:341-354.
22. **Lynch SE y cols.** Effects of the platelet-derived growth factor insulin like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *J Periodontol* 1991;62:710-716.
23. **Becker y cols.** A comparative of e-PTFE membranes alone or in combination with platelet derived growth factors and insulin like growth factor-I or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants. *J Periodontol* 1992;63:929-940.
24. **Rutheford RB, Nickrass CE, Kennedy JE, Charette MF.** Platelet derived and insulin-like growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. *J Periodontol* 1992;27:285-290.
25. **Rutheford RB, Ryan ME, Kennedy JE, Tucker MM, Charette MF.** Platelet derived growth factor and desamethasone combined with a collagen matrix induce regeneration of the periodontium in monkeys. *J Clin Periodontol* 1993;20:537-544.
26. **Matsuda N, Lin WL, Kumar NM, Cho MI, Genco RJ.** Mitogenic, chemotactic, and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J Periodontol* 1992;63:515-525.
27. **Cho MI, Matsuda N, Ramakrishnan PR, Lin WL, Genco RJ.** Differential regulation of periodontal ligament cells activities by platelet derived growth factor, insulin like growth factor-I and epidermal growth factor. En: Genco RJ, Hamda S, Lehner T, McGhee J, Mergenhagen S (eds). *Molecular pathogenesis of periodontal disease*. 1994;403-

414. Washington DC: American Society for Microbiology.

28. Hardwick R: membrane design criteria for GBR of the alveolar ridge. En: Buser D, Guided Bone Regeneration in implant dentistry, Quintessence books. 1994

29. Anitua E. Resumen de comunicaciones Congreso S.E.P.A., Alicante 97.

30. Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Int J Maxillofac Implants. 1999;14:529-35.

31. Matras H. The use of fibrin glue in oral and maxillofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg. 1982;40:617.

32. Matras H. Fibrin seal: the state of art. J Oral Maxillofac Surg. 1985;43:605.

33. Selective indications for fibrin sealing in maxillofacial surgery, H. Matras, Ch. Krenkel, Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie, Landeskrankenanstalten Salzburg, Müller Hauptstr. 48, A-5020 Salzburg.

34. Histological and histophysical evaluation of human fibrin glue used in association with non-absorbable hydroxylapatite –and 8- year study. G. Ferrari Parabita. División of Maxillofacial Surgery, Civil Hospital of Brescia, Italia.

35. Carmona Arroyo, F.G.; Monleón Alegre. La exodoncia en el paciente de alto riesgo hemorrágico. FM Gráfico. Barcelona. 1994.

36. Tayapongsak P, O'Brien DA., Monteiro CB, Arceo-Díaz LL. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. J Oral Maxillofac Surg 1994;52:161-6.

37. Robert E, Marx DDs, Eric R, Carlson, DMD, Ralph M. Eichstaedt, DDS, Steen R. Schimmele. DDS, James E. Strauss, DMD. And Karen R. Georgeff. RN. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg, Oral Med, Oral Pat. 1998;85:638-646.

38. Anitua, E. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento (P.R.G.F.). Puesta al día publicaciones, S.L. 2000.

39. Anitua E. Factores de crecimiento plasmático. Una revolución terapéutica. Ideas y trabajos odontostomatológicos. 2001;2:2:90-94.

40. Stahl SS, Forum SJ. Histologic and clinical responses to porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects: Three to twelve months postimplantation. J Periodontol 1987;58:689-695.

41. Carranza FA Jr, Kenney EB, Lekovic V, Talamante E., Valencia J, Dimitrijevic B. Histologic study of healing of human periodontal defects after placement of porous hydroxylapatite implants. J Periodontol 1987;58:682-687.

42. Kenney EB, Lekovic V, SaFerreira JC, Han T, Dimitrijevic B, Carranza FA Jr. Bone formation within porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects. J Periodontol 1986;57:76-83.

47 Zvi A. Coronal Ridge Augmentation in the absence of bilateral bony plates around a pathologically denuded implant surface. Int J of Periodontics Restorative Dent 2000;20:191-197. Para periimplantitis

48. Summers R The osteotome technique: Part III less invasive methods of elevating the sinus floor Compendium Cont Ed Dent. 1994 . 15

49. Lozada J, Salazaray V. Técnica de Elevación Sinusal. Unidad de Prótesis Biointegrada. Madrid. 1993.

50. Boyne P Osseous reconstruction of the maxilla and the mandible. Quintessence books. 1997

51. Bowen Antolín et al. Regeneración ósea Periimplantaria. Gaceta Dental. 2002

52. Andreani, J. F. ; García J. F.; Chausson-Roisin, M. H. Données biométriques par suivi TDM de l' évolution morphologique et structurale de reconstructions osseuses mandibulaires par hydroxyapatite-collagène-GAG. Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac., 1993. 1 : 21-24

53. Missika, P. ; Abbou, M. : Extractions et implantations immédiates : intérêt d' un nouveau matériau de comblement: le T650. Act.Odonto-Stomatol., 1993. 184 : 491-505

54. Yukna C N, Yukna R A. Multi center evaluation of bio-absorbable collagen membrana for guided tissue regeneration in human class II furcations. Journal of Periodontology 1996;67:650-657.

55. Lindhe J. Periodontología clínica e implantología odontológica. 3ª ed. Editorial Médica Panamericana. 2000.

56. Scantlebury T. 1982-1992: a decade of technology development for GTR. J Periodontol. 1993;64:1129-1132.

57. Sigurdsson T, Hardwick R. Periodontal repairs in dogs: space provision by reinforced e- PTFE membranes enhances bone and cementum regeneration in large supraalveolar defects. J Periodontol. 1994;65:350-356.

58. Geesink R, Hoefnagel N y Bulstra S. Osteogenic Activity of OP-1 Bone Morphogenetic Protein(bmp-7) in Human Fibular Defect. The Journal of Bone and Joint Surgery, 81-B:710-718, 1999.

59.Wang J, Davies M, Kanim L, Ukatu C, Dawson E y Lieberman J. Prospective Comparison of Commercially Available Demineralized Bone Matrix for Spinal Fusion. UCLA School of Medicine. Orthopaedic Research Society, 2001.

60. Callan D, Salkeld S y Scarborough N. Histologic Analysis of Implant Sites After Graft with