

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Estomatología III**



**ESTUDIO HISTOLÓGICO E HISTOMORFOMÉTRICO
DE LA RESPUESTA ÓSEA FRENTE A UN
BIOMATERIAL SINTÉTICO COMPUESTO POR ÁCIDO
POLILÁCTICO-POLIGLICÓLICO EN UN MODELO DE
EXPERIMENTACIÓN ANIMAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Marín Ruiz

Bajo la dirección de los doctores:
José María Martínez González y Manuel Donado Rodríguez

Madrid, 2006

- **ISBN: 978-84-669-2951-6**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial

Facultad de Odontología



Estudio histológico e histomorfométrico
de la respuesta ósea frente a un
biomaterial sintético compuesto por
ácido poliláctico-poliglicólico en un
modelo de experimentación animal.

TESIS DOCTORAL

2005

MARÍA MARÍN RUIZ

DIRECTORES: Profesor J. M^a. Martínez-González
Profesor M. Donado Rodríguez

AGRADECIMIENTOS:

Al Profesor José María Martínez-González a quien debo mi vocación por la Cirugía Bucal. Todo aquél que le haya visto trabajar entiende perfectamente a lo que me refiero. A él le estaré eternamente agradecida por todo el tiempo que me ha dedicado en la realización de múltiples comunicaciones orales en diferentes Congresos Nacionales e Internacionales, el haberme dado la oportunidad de realizar el Máster en Cirugía Bucal de la UCM, el orientarme en la realización de las asignaturas del Doctorado, el haberme dirigido la Tesina y el DEA y, como no, el haber estado conmigo en los numerosos momentos de desánimo que han ido apareciendo a lo largo de todos estos años. Como Director y amigo le doy las gracias.

Al Profesor Manuel Donado por sus sabios consejos derivados de sus años de experiencia en esta Facultad.

Al personal del Servicio de Experimentación Animal del Hospital Militar Central Gómez Ulla de Madrid, por su ayuda y colaboración en la fase experimental de este trabajo.

Al Profesor Vicente Furió del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de Madrid quién supo dar esa “inyección de ánimo” en el momento preciso. A él le debo esas maravillosas imágenes de los detalles histológicos de las muestras y su interpretación. Ha sido un pilar fundamental para la realización de esta Tesis.

Al Profesor Pedro Cuesta, del Área de Informática y Comunicaciones de la UCM por su ayuda y rapidez en el análisis estadístico de los resultados recogidos en este estudio.

A todos mis profesores, compañeros y amigos del Máster de Cirugía Bucal por todos esos buenos ratos que hemos pasado juntos. Me hubiese encantado poder seguir allí, pero no fue posible así que confío en que sigamos manteniendo esta amistad.

A mis padres tendría tantas cosas que agradecerles que necesitaría realizar otro volumen de la Tesis. Siempre han mostrado su orgullo por los pequeños logros profesionales que desde que me separé de ellos y me vine a Madrid han ido sufriendo segundo a segundo. Nunca pusieron objeciones cuando hubo que repetir alguna asignatura, mostrándose comprensivos en todo momento. Paso a paso, me han ido ayudando y apoyando en más de lo que uno podría imaginarse. En estos momentos de mi vida en el que me toca emprender mi carrera como madre me encantaría hacerlo tan bien como ellos. Muchísimas gracias por hacerme sentir lo más importante de vuestra vida.

A mi hermano, quien ha sido siempre un ejemplo a seguir. En especial le doy las gracias por acompañarme en otro de esos actos que tanto le gustan.

A Elena, la veterinaria de la familia, que desde el primer momento me asesoró en la parte experimental de esta Tesis. Gracias por cuidar de mi familia (esto incluye a Adarha).

A toda mi familia política: Charo, Jesús, Virginia, Javier, Celita, Nines..... por hacerme sentir como uno más y haberme entendido en todas esas ocasiones en que no he podido estar con vosotros por motivo de este trabajo.

Llegó el momento de expresar mi gratitud a mi marido. Para ti esta sería la parte más fácil de esta Tesis pero ya sabes lo mal que se me da expresarme. Me gustaría agradecerte tu apoyo incondicional en éste y en todos los aspectos de nuestra vida. Siempre te siento a mi lado y eso me fortalece. Me gustaría pedirte perdón por todo el tiempo que te he robado por motivo de este trabajo y espero que sigas queriéndome siempre como hasta ahora. Gracias por ser así.

I.- ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	1
II.- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	11
III.- INTRODUCCIÓN.....	17
A) INJERTOS SUSTITUTOS ÓSEOS.....	20
1. AUTOINJERTOS.....	21
1.1 AUTOINJERTOS INTRAORALES.....	21
1.1.1 Lecho implantario	
1.1.2 Sínfisis mentoniana	
1.1.3 Rama ascendente	
1.1.4 Torus mandibular	
1.2 AUTOINJERTOS EXTRAORALES.....	25
1.2.1 Cresta Iliaca	
1.2.2 Calota Craneal	
1.2.3 Sistema Escapular	
1.2.4 Peroné	
2. ALOINJERTOS.....	32
3. XENOINJERTOS.....	33
B) INJERTOS SUSTITUTOS NO ÓSEOS.....	37
1. MATERIALES BIOCERÁMICOS.....	39
1.1 Fosfato tricálcico	
1.2 Hidroxiapatita sintética	
2. CRISTALES BIOACTIVOS.....	42
3. POLÍMEROS.....	44
3.1 No reabsorbibles: HTR	
3.2 Reabsorbibles: Ácido poliláctico-poliglicólico	
IV.- MATERIALES Y METODOLOGÍA.....	75
4.1 MATERIALES	
4.1.1 Recursos animales.....	75
4.1.2 Material farmacológico.....	76

4.1.3	Material quirúrgico.....	78	
4.1.4	Material de relleno.....	79	
4.1.5	Material para el estudio histológico.....	80	
4.2 METODOLOGÍA			
1ª Fase:	Establecimiento de los grupos experimentales.....	83	
2ª Fase:	Sedación y anestesia.....	83	
3ª Fase:	Intervención quirúrgica.....	85	
4ª Fase:	Control y seguimiento.....	89	
5ª Fase:	Sacrificio y toma de muestras.....	89	
6ª Fase:	Tratamiento de las muestras.....	91	
7ª Fase:	Estudio histomorfométrico e histológico.....	94	
8ª Fase:	Análisis estadístico de los resultados.....	95	
V.- RESULTADOS.....			
5.1 ESTUDIO HISTOLÓGICO			
5.1.1	Primer mes.....	102	
5.1.2	Segundo mes.....	113	
5.1.3	Tercer mes.....	123	
5.1.4	Sexto mes.....	135	
5.1.5	Noveno mes.....	145	
5.2 ESTUDIO MORFOMÉTRICO			149
5.3 ESTUDIO ESTADÍSTICO			151
VI.- DISCUSIÓN.....			
6.1 SEGÚN EL MATERIAL DE RELLENO			
6.1.1	En relación con los autoinjertos intra o extraorales	173	
6.1.2	En relación con los aloinjertos	175	
6.1.3	En relación con los xenoinjertos	178	
6.1.4	En relación con los materiales biocerámicos	179	
6.1.5	En relación con los cristales bioactivos	181	
6.2 SEGÚN LA METODOLOGÍA EMPLEADA			
6.2.1	En relación con el modelo animal	182	
6.2.2	En relación con el número de animales	182	

6.2.3 En relación con el tiempo de espera tras la cirugía	183
6.2.4 En relación con las características histológicas estudiadas	185
6.2.5 En relación con las características histomorfométricas	192
VII.- CONCLUSIONES	199
VIII.- BIBLIOGRAFÍA	203



**I. ANTECEDENTES Y
JUSTIFICACIÓN.**

I. Antecedentes y justificación.

Desde mediados de los años 80 se han popularizado en nuestro país los tratamientos con implantes como alternativa ideal para la sustitución de los dientes. Al perderse cualquier diente, la lámina dura que forma el proceso alveolar desaparece para sustituirse por hueso trabecular que rellena el alveolo vacío. Este hueso trabecular es inmaduro y frágil porque carece de los estímulos masticatorios, transmitidos por los dientes, que se encargan de formar y ordenar el hueso trabecular maduro.

Después de la pérdida de dientes el reborde alveolar de la mandíbula sufre un importante proceso de reabsorción y remodelado que se caracteriza por una reducción ósea irreversible. En casos de atrofia extrema, la mandíbula puede perder hasta el 70% del volumen óseo (en la región del cuerpo mandibular), siendo entonces uno de los huesos afectados de forma más importante por la atrofia en el cuerpo humano. En cuanto al promedio de reabsorción vertical desde la pérdida dentaria es de 1,2mm en el primer año progresando hasta 0,4 milímetros por año sucesivo¹.

La región posterior del maxilar pierde considerablemente menos hueso durante la atrofia que la región anterior. Sin embargo, debido a que se ve afectada por una neumatización progresiva del seno maxilar, la cantidad de hueso vertical disponible en la región posterior del reborde alveolar es a menudo inferior a 10 milímetros¹.

La reabsorción severa del maxilar y de la mandíbula conlleva una serie de problemas para la rehabilitación con implantes osteointegrados: a) insuficiente altura ósea para colocar implantes de longitud suficiente para soportar las fuerzas masticatorias, b) dirección inadecuada de los mismos que ocasiona relaciones oclusales desfavorables y c) posibilidad de dañar o sobrepasar estructuras anatómicas intraóseas: conducto dentario inferior, seno maxilar y fosa nasal².

Para resolver estos inconvenientes y rehabilitar con implantes a los pacientes con gran pérdida ósea se han venido empleado distintas alternativas que buscan aumentar la altura de la cresta alveolar ya que numerosos estudios han demostrado cómo los implantes cortos tienen más tendencia al fracaso que los largos^{3,4,5,6}.

I. Antecedentes y justificación.

Entre los procedimientos de uso más frecuente en cirugía implantológica reconstructiva destacamos los injertos de sustitutos óseos, entre los cuales y dependiendo de su procedencia diferenciamos:

- **Autoinjertos:** (del mismo paciente) son los que tienen mayor éxito clínico dado que poseen la estructura ósea necesaria para permitir la migración de osteoblastos, así como propiedades osteoinductivas y osteoprogenitoras⁷.

El empleo de hueso autólogo extraoral ya sea de costillas, cresta iliaca, tibia, peroné o calota craneal ofrece resultados satisfactorios aunque conlleva procesos largos de hospitalización, reabsorción a medio y largo plazo y costos elevados que limitan su utilización⁸.

Para Cullum y cols.⁹ el uso de injertos de cresta iliaca presenta efectos secundarios como dolor postoperatorio y alteraciones en la marcha. En relación al injerto de costilla, existe un riesgo sustancial de neumotórax.

El autoinjerto es el injerto más idóneo en términos generales. El inconveniente (independientemente de la complejidad quirúrgica) está en la posible reabsorción ósea al cabo del tiempo¹⁰ esta es una de las razones que justifica una incesante búsqueda de materiales aloplásticos de origen sintético como sustitutos del hueso humano.

- **Aloinjertos:** Injertos procedentes de individuos de la misma especie que el receptor Se distinguen tres tipos:

Hueso alogénico liofilizado. Es hueso desprovisto del componente orgánico y debidamente conservado. Se suministra bien como hueso esponjoso, bien como hueso cortical, tanto en su forma de gránulos como en su forma de bloques. A través de la arquitectura esponjosa, al estar conservado el diámetro de los canalículos puede desarrollarse vascularización, a veces lenta, seguida de la proliferación de fibrillas colágenas, osteoblastos y formación de tejido osteoide¹⁰.

Este tipo de hueso no ha producido buenos resultados en implantes colocados en las zonas donde se ha realizado una elevación de seno empleando únicamente este material de relleno¹¹.

Hueso alogénico descalcificado. En este caso sólo se obtiene la parte orgánica del hueso intentando aprovechar el probable efecto osteoinductivo que las proteínas morfogenéticas liberadas presentes puedan ejercer sobre el hueso del receptor¹⁰.

Cartílago liofilizado. Es otra forma de injerto alogénico liofilizado que se ha ensayado para técnicas de cirugía preprotésica para el aumento del reborde alveolar. Estos injertos fracasan porque no se establece, a pesar de lo que cabría esperar teóricamente, una adecuada interacción en la interfase entre el material y el tejido vivo¹⁰.

- **Xenoinjertos:** procedentes de otras especies, con capacidad osteoconductora (actuando como matriz o guía experimentan un proceso de reabsorción y posterior sustitución por tejido óseo autógeno) y osteotrófica (potencia la formación de hueso cuando se encuentran presentes células osteogénicas).

Carbonato cálcico coralino

La utilización de carbonato cálcico en la forma de coral natural muestra resultados iguales o ligeramente superiores al hueso natural en la reparación ósea¹².

Estudios en animales¹³ han concluido que la formación ósea se ve significativamente aumentada cuando el material del injerto (coral) es retenido dentro del defecto por una red de membrana de polímero.

Estudios clínicos¹⁴ han demostrado que el coral natural al ser utilizado en la reparación ósea se reabsorbe en su totalidad y conlleva una formación de tejido óseo sin interposición de tejido conectivo.

Hidroxiapatita bovina

Es un material de injerto eficaz en los procedimientos de elevación sinusal incrementándose sustancialmente la formación de hueso vital cuando además se le

añade hueso autólogo intraoral. El incremento de altura de hueso obtenido se mantiene en un periodo de tiempo de dos a tres años sin producirse neumatización¹⁵.

En un estudio en animales que comparaba las características histológicas presentes tras la elevación del seno y colocación de implantes sin emplear ningún tipo de material de relleno y usando también hidroxiapatita bovina y hueso autólogo como materiales de relleno, se observó en los casos en que no se utilizaba injerto un contacto uniforme entre los implantes y una fina capa de hueso. En todos los casos evaluados el contacto hueso-implante era significativamente menor que en los casos en que se usaba hidroxiapatita bovina natural y hueso autólogo¹⁶.

- **Sustitutos no óseos:** materiales aloplásticos con propiedades osteoconductoras:

1. MATERIALES BIOCERÁMICOS

- 1.1 Fosfato tricálcico

- 1.2 Hidroxiapatita sintética

2. CRISTALES BIOACTIVOS

- 2.1 PerioGlas[®] (USBiomaterials Corp. Alachua, FL)

- 2.2 Biogran[®] (Orthovita, Malvern, PA).

3. POLÍMEROS

- 3.1 No reabsorbibles: HTR

- 3.2 Reabsorbibles: **Ácido poliláctico-poliglicólico**

La Sociedad Europea de Biomateriales ha definido a los biomateriales como: “sustancias no vitales que se utilizan en aplicaciones médicas con el fin de obtener una reacción o interacción con un determinado sistema biológico”. Constituyen una serie de sustitutos no óseos con propiedades osteoconductoras^{17,18,19} cuya finalidad es la de sustituir hueso.

Existen multitud de definiciones y clasificaciones²⁰ sobre los mismos, además de distintos resultados sobre su eficacia lo que dificulta considerablemente su estudio. Atendiendo a la clasificación anterior de sustitutos no óseos y, por tanto, biomateriales destacaríamos:

1. MATERIALES BIOCERÁMICOS:

Se preparan mediante precipitación y sinterización a 950-1200 °C. Son disponibles en formas micro y macroporosas y en forma de bloque o particulados dependiendo de su aplicación.

1.1 Fosfato tricálcico:

Es una cerámica osteoconductora (actúa como matriz o guía y reserva cálcica, experimentando un proceso de reabsorción y posterior sustitución por tejido óseo autógeno) pero no osteoinductora (no favorece la diferenciación de células pluripotenciales mesenquimales en células óseas). Aunque es reabsorbible, su velocidad de reabsorción es más rápida cuanto menor es el tamaño de la partícula, por lo que forma un hueso débil. Por este motivo a caído en desuso²¹.

1.2 Hidroxiapatita sintética:

Es el principal componente inorgánico del hueso y del diente. Es biocompatible y no biodegradable. Cuando se coloca en un defecto óseo, el examen histológico exhibe una cicatrización ósea normal alrededor del material y una fijación química directa con las partículas sin interposición de una cápsula fibrosa.

El inconveniente principal es que suele presentar tendencia a la absorción por disolución simple o por fagocitosis¹⁰.

Tashiro y cols.²² indicaron que la reabsorción valorada a los dieciocho meses fue de un máximo del 22% y un mínimo del 8% tras haber realizado una reconstrucción mandibular en diez pacientes usando gránulos de hidroxiapatita mezclados a partes iguales con fragmentos de hueso autógeno procedente de cresta ilíaca.

2. CRISTALES BIOACTIVOS:

Hench²³ fue el pionero del desarrollo de las cerámicas de vidrio describiéndolas como “sustancias bioactivas” debido a que permitían la formación de nuevo hueso en su superficie. El producto desarrollado por Hench se conoce con el nombre de Bioglass[®] y

I. Antecedentes y justificación.

es preparado mediante fundición de SiO_2 , Na_2O , K_2O , CaO y P_2O_5 en proporciones específicas.

Actualmente se encuentran disponibles en el mercado dos formas de cristales bioactivos, PerioGlas[®] (USBiomaterials Corp. Alachua, FL) y Biogran[®] (Orthovita, Malvern, PA). Los dos están formados por partículas de Bioglass[®] (45% SiO_2 , 24.5% Na_2O , 24.5% CaO y 6% P_2O_5) pero de diferente tamaño. PerioGlas[®] tiene un rango de tamaño de partícula de 90 a 710 μm y Biogran[®] lo tiene de 300 a 355 μm .

Trabajos realizados por Fetner²⁴ y Schepers²⁵ demuestran la capacidad osteoconductor de las cerámicas de vidrio activas.

3. POLÍMEROS:

Sustancias de naturaleza orgánica, tanto de origen natural como artificial que están constituidas por la aposición o “suma” de moléculas de relativo bajo peso molecular, denominadas monómeros, para constituir macromoléculas. El peso molecular de los polímeros es siempre alto ya que en su composición pueden intervenir cientos o miles de monómeros. Se admite, en términos muy generales que a mayor peso molecular suele corresponder mayor rigidez y dureza así como intervalos de fusión y ablandamientos más elevados²⁶.

3.1 Polímeros no reabsorbibles: HTR

El polímero no reabsorbible y poroso HTR (repositor de tejido duro) es un material desarrollado por Ashman²⁷ en 1985. Combina polimetilmetacrilato (PMMA) con polihidroxil-etilmetacrilato (PHEMA). Es un polímero fuerte, microporoso, hidrofílico, fácil de usar, biocompatible y radiopaco. Es osteoconductor y osteogénico²⁸.

En un estudio hecho en ovejas²⁹ se ha visto la colonización de los poros del bloque por conjuntivo no inflamatorio y osificación en la base del injerto de HTR tras un año de su implantación. Al no verse hueso en el seno del bloque, es decir, a distancia del hueso mandibular, puede establecerse que sea osteoconductor aunque no es claro si

es osteoinductor. Pero esta forma no se emplea mucho para aumentar la cresta alveolar atrófica y se ha usado más en defectos periodontales.^{30,31}

3.2 Polímeros reabsorbibles: Ácido poliláctico-poliglicólico

Los laboratorios GHIMAS S.P.A., desarrollaron un polímero sintético reabsorbible a base de ácido poliláctico-poliglicólico llamado FISIOGRAFT[®]. Estudios sobre este material^{32,33} han demostrado que se le pueden atribuir las siguientes características:

- ♦ Pequeña masa y gran superficie responsables de un tiempo de reabsorción total del polímero comprendido entre 3-4 meses a 6-8 meses.
- ♦ Permeable a las células óseas.
- ♦ Al ser sintético no hay posibilidad de patologías cruzadas.
- ♦ Gran ductilidad.
- ♦ Biocompatible.
- ♦ Fácilmente manejable.
- ♦ Permite una consolidación más rápida del tejido óseo neoformado sin fenómenos de inflamación ni a corto ni a largo plazo.
- ♦ Útil en el mantenimiento de crestas alveolares, llenado de alveolos post-extracción y de las cavidades post-extirpación de quistes o granulomas.

Debido a la necesidad de tener suficiente altura y anchura ósea para la inserción de implantes en la cavidad bucal se están empleando todo tipo de injertos sustitutos óseos como: autoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos y sustitutos no óseos como: materiales biocerámicos, cristales bioactivos y polímeros. Ya que existen trabajos contradictorios respecto al tiempo de reabsorción, las posibles reacciones a cuerpo extraño o a las propiedades osteogénicas, osteoconductoras u osteoinductoras atribuibles a los mismos creemos justificado el haber llevado a cabo este trabajo experimental en el que comparamos la reparación ósea a lo largo de nueve meses en defectos creados en la tibia derecha de minipigs tras la colocación de diferentes formas farmacológicas (gel y esponja) de un polímero reabsorbible a base de ácido poliláctico-poliglicólico llamado Fisiograft[®] (Ghimas S.P.A).

I. Antecedentes y justificación.



II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.

II. Hipótesis de trabajo. Objetivos

La pérdida dentaria va a provocar una disminución de la altura y anchura del hueso alveolar que puede dificultar o impedir la futura inserción de implantes para rehabilitar la arcada dentaria. La regeneración ósea se va a realizar no sólo para corregir defectos óseos existentes de manera previa a la colocación de implantes sino también, de manera profiláctica, en aquellas situaciones que se puede considerar que la disminución ósea fisiológica acontecida tras la exodoncia podría dificultar nuestro tratamiento implantológico posterior.

Para minimizar el riesgo de pérdida ósea producida tras toda exodoncia surgieron los implantes inmediatos, es decir aquellos implantes que se insertan en el lecho óseo en el mismo momento en que se extrae el diente ya que cuanto antes se coloque el implante menor pérdida ósea se va a producir con la cicatrización.

Por tanto, las ventajas³⁴ de la colocación inmediata serían:

- Menor pérdida ósea en el proceso alveolar.
- Menor número de cirugías.
- Menor tiempo de tratamiento.
- Vascularización muy favorable para el proceso de cicatrización y regeneración ósea aportada por la extracción dentaria.
- Menor calor al corte con el instrumental rotatorio al no tener que perforar la cortical ósea.

Y las desventajas serían:

- Estabilidad primaria comprometida.
- Déficit más o menos intenso de encía queratinizada.
- Mayor dificultad para colocar correctamente el implante en las tres dimensiones del espacio.
- Mayor riesgo de infección por dificultad en el cierre primario de la herida.
- Posibilidad de fracturar la cortical vestibular cuando es muy delgada.
- Pueden requerir de rellenos óseos y/ o membranas.

II. Hipótesis de trabajo. Objetivos

Los implantes inmediatos están contraindicados cuando³⁵:

- Existe infección aguda.
- La cortical vestibular es demasiado fina.

Debido a que las mayores complicaciones de la colocación inmediata provienen de la dificultad de cierre de los colgajos se describe la técnica diferida cuyo objetivo principal es la cicatrización previa de los tejidos blandos sin solución de continuidad para posteriormente (a las 6-10 semanas) colocar los implantes minimizando así los riesgos anteriormente mencionados.

Sin embargo, esta técnica lleva consigo un importante compromiso; después de la extracción dentaria y formación inicial del coágulo se produce reabsorción de la cresta ósea alveolar y relleno de los dos tercios apicales del alveolo con hueso trabecular que puede confundirse con tejido blando³⁶.

La disponibilidad ósea no siempre nos permite situar el implante dentario en una óptima localización en la arcada, con un eje, dirección y nivel de emergencia adecuados. Por ello, en numerosas ocasiones nos vemos obligados a emplear de manera simultánea o previamente, diferentes técnicas o materiales dirigidos a aumentar el hueso necesario para lograr nuestra rehabilitación.

Ya vimos en el apartado I. Antecedentes y justificación, como se ha venido investigando con distintos tipos de injertos sustitutos óseos para aumentar la altura de la cresta alveolar y garantizar, en la medida de lo posible, el éxito de nuestras rehabilitaciones implantosoportadas. Otra posibilidad, como acabamos de comentar, sería el colocar los implantes de manera inmediata, minimizando de esta manera la pérdida ósea pero no siempre esto es posible con lo que así surge la necesidad de búsqueda de nuevas soluciones, y por tanto, la base de este trabajo.

Hemos seleccionado un modelo experimental de doce cerdos minipigs adultos en el que pretendemos evaluar si el empleo del ácido poliláctico y poliglicólico, un copolímero absorbible de gran utilidad en el campo de la Cirugía Maxilofacial para fijación de fragmentos óseos, va a mejorar la respuesta local del hueso. Es decir, si la

II. Hipótesis de trabajo. Objetivos

regeneración ósea en el lugar del injerto del biomaterial va a ser más rápida y de mejor calidad que sin la utilización del mismo y si es necesario además el empleo de membranas absorbibles para conseguir nuestro propósito.

De esta manera, si conseguimos buenos resultados a las 8-12 semanas de la intervención se abre la posibilidad de colocar los implantes de forma diferida, con las posibles ventajas que vamos a enumerar a continuación:

- cicatrización del tejido blando con el consiguiente cierre total de la herida sin riesgo de infecciones
- estabilidad primaria
- orientación adecuada del implante
- disminución de la pérdida de altura ósea fisiológica producida tras la extracción dentaria

Los resultados histopatológicos de este estudio experimental serán útiles en el futuro de nuestro trabajo en la clínica dental. La evolución del injerto que colocamos para reparar un defecto óseo depende en gran medida del biomaterial utilizado con el paso del tiempo. No es lo mismo que al reabsorberse sea sustituido por osteocitos que por un tejido conectivo calcificado ya que si al final resulta que el tejido está formado por fibroblastos se creará una red de tejido fibroso que terminará por hacer fracasar nuestra rehabilitación. Tampoco será igual si conseguimos un tejido óseo trabecular a los dos meses de haber colocado el material de injerto o si por el contrario hay que esperar seis meses a que esto se produzca.

II. Hipótesis de trabajo. Objetivos

En la realización de este estudio experimental nos hemos propuesto conseguir los siguientes objetivos:

- 1.- Verificar la biocompatibilidad y fácil manipulación de los distintos envases clínicos del material objeto de estudio.
- 2.- Realizar un estudio comparativo entre el material utilizado en nuestro estudio y el resto de materiales que se han empleado en la literatura con finalidades similares.
- 3.- Estudiar individualmente las características histológicas del hueso neoformado en cada una de las cavidades de los distintos grupos objeto de estudio.
- 4.- Analizar el porcentaje de densidad ósea de cada uno de los grupos de estudio con los distintos envases clínicos del biomaterial.
- 5.- Valorar la significación estadística de los valores de densidad ósea obtenidos en las distintas cavidades según el tiempo transcurrido tras la intervención quirúrgica.



III. INTRODUCCIÓN.

La necesidad de alcanzar tanto la óptima localización en la arcada del implante como el eje, dirección y nivel de emergencia adecuados, ha estimulado la búsqueda y desarrollo de numerosos materiales capaces de sustituir al hueso para tratar defectos óseos de diferente etiología, magnitud y localización.

Para que se produzca el crecimiento óseo en un defecto es necesario que exista un coágulo sanguíneo, la conservación de los osteoblastos y el contacto con el tejido vivo³⁷. Los mecanismos biológicos que participan en la neoformación ósea varían según el tipo de injerto que se emplee y según Baladrón³⁸ podríamos resumirlos en:

Osteogénesis: formación de hueso nuevo por las células que sobreviven en el injerto. Esta actividad se produce principalmente en las cuatro primeras semanas tras la colocación del mismo. El injerto de hueso esponjoso trabecular es más osteogénico que el cortical ya que presenta mayor cantidad de células osteoprogenitoras. Sin embargo, hay que destacar que sólo sobrevivirán las células que se encuentren a menos de 300 μm de una fuente de aporte sanguíneo, mientras que todas las demás células morirán antes de que les lleguen los nutrientes necesarios por difusión³⁹.

Osteoconducción: el injerto sirve de guía para el crecimiento óseo ya que es progresivamente colonizado por vasos sanguíneos y células osteoprogenitoras de la zona receptora, que van lentamente reabsorbiéndolo y depositando hueso nuevo.

Esta propiedad la poseen el hueso autólogo, la hidroxiapatita reabsorbible, el hueso desmineralizado y los cristales bioactivos entre otros⁴⁰.

Osteoinducción: transformación de las células mesenquimales indiferenciadas perivasculares de la zona receptora en células osteoformadoras. Esta fase comienza a las dos semanas de la colocación del injerto y alcanza su máximo nivel entre las seis semanas y los seis meses posteriores, disminuyendo más tarde de forma progresiva.

Esta propiedad la poseen las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) y diversos factores de crecimiento como TGF- β .

Los tres mecanismos ocurren simultáneamente siempre y cuando se trate de un injerto de hueso autólogo, el cual puede ser trabecular, córtico-trabecular o cortical. El hueso trabecular posee las células vitales para la osteogénesis que sobreviven siempre y cuando el hueso receptor realmente tenga un buen aporte sanguíneo. El hueso córtico-trabecular es muy útil para la reconstrucción de la anatomía ya que se puede adaptar contorneándolo al lecho receptor. La porción trabecular es colocada contra el huésped y la cortical hacia la superficie externa. La cortical sola como injerto provee una estructura muy resistente. Para su cicatrización únicamente se da la fase de osteoconducción; además puede actuar como barrera para la invasión del tejido blando, comportándose de manera similar a una membrana microporosa usada para la regeneración ósea guiada⁴¹.

El autoinjerto es considerado por la mayoría de los autores el injerto ideal por su comportamiento en la mayoría de las situaciones.

Es osteogénico, pues contiene células vitales y proteínas morfogenéticas y no existe posibilidad de que provoque reacciones inmunitarias adversas.

Presenta una serie de desventajas como la morbilidad intrínseca en su obtención, morfología, gran coste económico y disponibilidad limitada sobre todo en cirugía pediátrica⁴².

Estos inconvenientes unidos a la posible reabsorción ósea al cabo del tiempo¹⁰, han determinado la necesidad de buscar otros materiales naturales o sintéticos que pudieran sustituir a los autoinjertos.

En el esquema mostrado a continuación enumeramos los distintos injertos con los que más se ha investigado y posteriormente los detallaremos:

A) INJERTOS SUSTITUTOS ÓSEOS

1. AUTOINJERTOS

1.1 AUTOINJERTOS INTRAORALES

- 1.1.1 Lecho implantario
- 1.1.2 Sínfisis mentoniana
- 1.1.3 Rama ascendente mandibular
- 1.1.4 Tori mandibulares

1.2 AUTOINJERTOS EXTRAORALES

- 1.2.1 Cresta Iliaca
- 1.2.2 Calota Craneal
- 1.2.3 Sistema Escapular
- 1.2.4 Peroné
- 1.2.5 Otros

2. ALOINJERTOS

3. XENOINJERTOS

- 3.1 Hidroxiapatita coralina
- 3.2 Hidroxiapatita bovina
- 3.3 Hidroxiapatita ficógena

B) INJERTOS SUSTITUTOS NO ÓSEOS

1. MATERIALES BIOCERÁMICOS

- 1.3 Fosfato tricálcico
- 1.4 Hidroxiapatita sintética

2. CRISTALES BIOACTIVOS

3. POLÍMEROS

- 3.2 No reabsorbibles: HTR
- 3.3 Reabsorbibles: **Ácido poliláctico-poliglicólico**

A) INJERTOS SUSTITUTOS ÓSEOS:

Una de las posibilidades terapéuticas disponible para compensar la pérdida ósea consiste en la restitución de la misma mediante el empleo de diversos tipos de injertos sustitutos óseos, entre los cuales y según su procedencia diferenciamos⁴³:

1. **AUTOINJERTOS:** Son aquellos que proceden del propio individuo. Las células óseas vivas son transplantadas de una parte a otra del mismo organismo. Poseen la estructura necesaria para permitir la migración de osteoblastos, así como propiedades osteoinductivas y osteoprogenitoras.
2. **ALOINJERTOS:** Son aquellos que proceden de individuos de la misma especie. Por ejemplo el hueso desmineralizado obtenido a través de los bancos de hueso. En ellos se han encontrado pequeñas cantidades de proteína morfogenética, hecho que se ha relacionado con supuestas propiedades osteoinductivas.
3. **XENOINJERTOS:** Son injertos procedentes de otras especies. Un ejemplo lo constituyen los injertos de hueso bovino. En estos se deben eliminar todos los factores orgánicos para evitar el rechazo del organismo receptor a través de una reacción inmunorreactiva. Tiene sólo propiedades osteoconductoras.

En el esquema de la página anterior, a la cual nos remitimos, clasificábamos los distintos tipos de sustitutos óseos. En primer lugar, según su procedencia, los catalogamos como auto, alo o xenoinjertos como acabamos de ver. Dentro del grupo de autoinjertos hablaremos de los intraorales en primer lugar y posteriormente de los extraorales. Se darán unas breves pinceladas sobre los aloinjertos así como de los xenoinjertos pero no nos detendremos en ellos con el fin de centrarnos más en el grupo de sustitutos no óseos por estar englobado en este grupo el material objeto de esta investigación.

1. AUTOINJERTOS:

Los autoinjertos óseos empleados en cirugía bucal pueden ser de origen extra o intraoral. Si el defecto óseo es grande se recurrirá a zonas donantes extraorales, bajo anestesia general. Cuando el defecto óseo es pequeño se obtendrá el hueso de zonas intraorales, bajo anestesia local. Algunas de las características más relevantes de cada uno de ellos así como parte de la bibliografía consultada, se exponen a continuación.

1.1 Autoinjertos intraorales:

El autoinjerto intraoral presenta la gran ventaja de ser embriológicamente idéntico a la zona receptora y además limita el campo operatorio exclusivamente a la zona bucal⁴⁴ lo que reduce enormemente los tiempos quirúrgicos y el coste de la intervención.

1.1.1 Autoinjertos intraorales: Lecho implantario

Cuando el defecto óseo al que nos enfrentamos es pequeño la obtención de hueso intraoral se efectuará al mismo tiempo que el labrado del lecho óseo implantario mediante el uso de filtros colectores de hueso o incluso el hueso retenido en las fresas quirúrgicas del sistema de implantes.

En el artículo publicado por Blay y cols.⁴⁵ se estudia la eficacia de dos colectores óseos (Osseous Coagulum Trap[®]- Quality Aspirators; Ducaville, Texas, USA y Frios Bone Collector[®]- Friadent, Mannheim, Germany) como método para obtener pequeñas cantidades de hueso con el que rellenar imperfecciones óseas como dehiscencias y fenestraciones. Obtuvieron muestras del labrado del lecho quirúrgico para implantes en treinta pacientes con la precaución de utilizar otro aspirador para la saliva y así evitar la posible contaminación del injerto. Cada diez minutos vaciaban el colector depositando el hueso obtenido en una batea con suero salino y así evitar una excesiva deshidratación de las partículas óseas. Tras la colocación de los implantes rellenaron los defectos con dicho material y una parte del mismo se envió para análisis microbiológico e histológico. Dichos análisis mostraron que el hueso obtenido conservaba su estructura

original con gran número de osteocitos pero el injerto estaba contaminado a pesar de todas las precauciones tomadas. Al hacer la segunda fase de los implantes todos ellos mostraban una completa formación ósea sobre los defectos por lo que para estos autores el empleo de colectores óseos durante la inserción de implantes es un método simple, eficaz y seguro para obtener hueso intraoral.

En el estudio de Widman e Ivanoff⁴⁶ se tratan veintiún pacientes con implantes a los que se les produjo un defecto de fenestración o dehiscencia que exponía cuatro o más roscas de los mismos. Se recogieron los fragmentos de hueso utilizando el filtro BoneTrap[®] de Astra Tech durante el fresado del lecho de osteotomía. Según los resultados expuestos por estos autores se puede producir un incremento del 80% en la cobertura de roscas expuestas mediante este sistema.

1.1.2 Autoinjertos intraorales: Sínfisis Mentoniana

El hueso de la sínfisis es de todos los autoinjertos intraorales el más empleado y el que más ventajas ofrece, por su fácil acceso, gran calidad (cortico-esponjoso) y baja morbilidad postoperatoria.⁴⁷

Su origen es membranoso, demostrando tener una mínima reabsorción a lo largo del tiempo. El hueso membranoso se caracteriza porque en su formación se produce de forma directa la diferenciación de las células mesenquimatosas en osteoblastos⁴⁸.

En el estudio publicado por los Matsumoto y cols.⁴⁹ en diez pacientes a los que se reconstruyeron las crestas alveolares comparando los injertos de mentón y cresta ilíaca para posteriormente colocar implantes se comprobó como ambos injertos mejoraban las condiciones de la cresta aunque los injertos de mentón mostraban mejores cualidades óseas. En ambos casos se pudieron colocar implantes a los cuatro meses de la intervención.

En el artículo publicado por Muñoz-Muñoz y cols.⁵⁰ se evalúan mediante parámetros clínicos, radiológicos y análisis con microscopio electrónico la evolución presentada por cinco pacientes a los que se les elevó el seno maxilar con injerto

autógeno procedente de cresta iliaca o de sínfisis mentoniana. En este estudio se muestra como la reabsorción mostrada por ambos tipos de injertos transcurridos doce meses de la intervención se mantuvo con niveles inferiores al 30%, siendo menor en el injerto de sínfisis mentoniana.

1.1.3 Autoinjertos intraorales: Rama ascendente mandibular:

Sethi y cols.⁵¹ evaluaron los resultados a largo plazo que mostraron ciento dieciocho implantes insertados en injertos de hueso autógeno intraoral procedente de sínfisis mentoniana o de rama ascendente mandibular en sesenta pacientes. Ninguno de los injertos se perdió pero sí existieron complicaciones: a) En relación con la rama ascendente (treinta y tres pacientes): A un paciente se le infectó el injerto y otro refirió pérdida de sensibilidad en la mucosa bucal de la zona de molares que no remitió. b) En relación con la sínfisis mentoniana (veintisiete pacientes): Un paciente mostró recesión gingival en los dientes antero-inferiores que no causó sensibilidad dental y otro tuvo alteraciones sensoriales en piel o en los dientes que fueron remitiendo con el tiempo. Tras setenta y siete meses de seguimiento desde la primera intervención sólo han fracasado dos de los ciento dieciocho implantes que se colocaron (1.7%).

En el estudio realizado por Recuso y cols.⁵² se muestra como en dieciocho pacientes parcialmente desdentados se logra aumentar entre 4 y 7mm sus rebordes alveolares gracias a los injertos de mentón o de rama ascendente mandibular, permitiendo la posterior colocación de los implantes a los cuatro meses.

Proussaefs y cols.⁵³ aumentaron la altura del reborde alveolar a ocho pacientes con injerto de rama ascendente mandibular y Bio-Oss colocado en la periferia del mismo. Consiguieron un aumento medio de 6.12mm al mes de la cirugía y de 5.12mm tras cuatro o seis meses de la intervención (reabsorción del 17%).

Veis y cols.⁵⁴ estudian el recubrimiento de dehiscencias bucales de 3-7mm producidas al insertar cuarenta y seis implantes en la cresta alveolar. Dichas dehiscencias fueron recubiertas por injertos de hueso autógeno procedente de rama ascendente, tuberosidad maxilar o sínfisis mandibular y en todos los casos se emplearon

membranas de politetrafluoroetileno expandido (e-PTFE) para cubrir las zonas injertadas. Las membranas quedaron expuestas después de seis meses, momento en el que se eliminaron y se registró la distancia residual entre el cuello del implante y las fibras más cubiertas. Todos los autoinjertos intraorales tenían la capacidad de producir un cierto grado de regeneración ósea. Los tres grupos eran diferentes en cuanto al nivel de cambio óseo. Los mejores resultados se obtuvieron con los injertos de sínfisis mentoniana, seguidos de los de rama ascendente. Los peores resultados se obtuvieron con los injertos tomados de tuberosidad maxilar.

Misch⁵⁵ comparó el injerto de sínfisis mentoniana con el de rama ascendente mandibular en cincuenta pacientes mostrando como del injerto de rama se obtenía menor cantidad de hueso y era cortical mientras que el de sínfisis presentaba un mejor acceso quirúrgico, mayor cantidad de tejido óseo y hueso córtico-esponjoso. Los pacientes mostraban mayor temor a posibles cambios estéticos en el contorno del mentón y casi el 33% de los pacientes que recibieron el injerto de mentón presentaron alteraciones sensitivas a nivel de incisivos inferiores y labio que se resolvieron en menos de seis meses.

1.1.4 Autoinjertos intraorales: Tori mandibulares

En el artículo publicado por Uribe y Peñarrocha⁵⁶ se presenta un caso de periimplantitis marginal en un implante de zona molar mandibular causado por sobrecarga oclusal que provocó un defecto óseo en la cresta marginal. El tratamiento consistió en un ajuste oclusal y promoción ósea mediante un injerto de hueso autógeno tomado de un torus mandibular. El control clínico y radiológico a los doce meses evidenció la remisión del cuadro y la recuperación ósea de la cresta marginal.

Debido a la cantidad limitada de hueso que ofrecen las zonas donantes intraorales conviene aprovechar al máximo las muestras obtenidas durante el proceso de triturado. Erpenstein y cols.⁵⁷ valoraron el funcionamiento de dos trituradores óseos (R Quentin Bone Mill y Micro Knochenmühle Aesculap) mostrándose un rendimiento claramente superior del triturador Quentin con respecto al Aesculap para este tipo de injertos.

1.2 Autoinjertos extraorales:

Son de gran utilidad en el tratamiento de pacientes con importantes atrofas del proceso alveolar. La obtención y aplicación de autoinjertos extraorales son procedimientos utilizados con frecuencia en cirugía maxilofacial como técnicas reconstructivas, tanto en pacientes que han sido sometidos a resecciones quirúrgicas por procesos neoplásicos como en aquellos que, debido a traumatismos presentan pérdidas extensas de hueso maxilar⁵⁸.

1.2.1 Autoinjertos extraorales: Cresta Ilíaca:

En 1979 Taylor⁵⁹ describió la vascularización ósea de este colgajo a través de la arteria ilíaca circunfleja profunda que daba perforantes a la cresta ilíaca por su superficie cortical medial. La cresta ilíaca presenta una curvatura natural que no suele coincidir con la mandíbula. Puede proporcionar hasta 16cm de hueso, aunque se recomienda su uso en defectos no superiores a los 12cm, puesto que se puede comprometer la viabilidad de los últimos segmentos al realizarse osteotomías. Puede ser obtenido como colgajo óseo, osteocutáneo o con una porción de músculo oblicuo interno⁶⁰.

La mayor ventaja de este tipo de injerto es que ofrece gran cantidad de hueso lo que evita el desplazamiento posterior del labio inferior y mantiene una adecuada competencia oral en la reconstrucción de defectos anteriores⁶¹.

Como inconvenientes cabe destacar por un lado que la mayoría de los pacientes se quejan de dolor postoperatorio que les impide movilización temprana tras la cirugía. Esto determina un incremento de las complicaciones potencialmente mortales, como trombosis venosas profundas o neumonías en estos pacientes⁶¹.

Por otro lado, la inclusión del músculo oblicuo interno junto con el injerto debilita la pared abdominal lo que supone un riesgo de aparición de hernias, para cuya prevención se propone el empleo de mallas sintéticas en el cierre⁶².

En el artículo de Cricchio y cols.⁶³ en el que se valoran la morbilidad de setenta pacientes a los que se extrajo un injerto de cadera se muestra como el 74% de éstos no tuvieron molestias transcurridas tres semanas mientras que el 26% restante tuvieron dolor en un período indeterminado cifrado en varios meses. A los dos años de la intervención el 11% de los pacientes continuaba con dolor. Cabe destacar que uno de los pacientes se fracturó la cadera y dos de ellos tuvieron daños neurológicos.

Calderón y col⁶⁴ analizan cuantitativamente la morbilidad de la zona donante estudiando veinte pacientes con colgajos de cresta ilíaca un mínimo de dos años tras la cirugía. Encuentran diferencias estadísticamente significativas en el análisis isoquinético de la zona donante, sobre todo para la abducción, concluyendo que esos déficits son subclínicos y sin repercusión en la marcha, minimizando por tanto la importancia de la morbilidad postoperatoria a ese nivel.

La eficacia de este injerto para la reconstrucción de la atrofia maxilo-mandibular para poder insertar implantes queda demostrada en el estudio publicado por Maiorana y cols.⁶⁵. Trataron cuarenta y cinco pacientes con injertos de hueso autógeno de cresta iliaca y a veintiocho de ellos se les insertaron implantes. El porcentaje de éxito ascendió al 94,8% destacando que los siete implantes que fracasaron habían sido colocados en la región posterior del maxilar superior.

1.2.2. Autoinjertos extraorales: Calota craneal:

A partir de los trabajos de Tessier de 1982⁶⁶ se ha popularizado el empleo de calota craneana como área donante extraoral. Derivados de su carácter de hueso membranoso, sus principales ventajas son la baja pérdida por reabsorción en comparación con el hueso endocondral (cresta iliaca y costilla), la rápida vascularización que mejora las posibilidades de éxito actuando como osteoinductor por la población celular sobreviviente por difusión y por aporte de BMP y, para algunos autores, su embriogénesis similar a los huesos de la cara redundaría en ventajas de comportamiento del injerto⁶⁷.

Su obtención está exenta de cicatriz visible y se han descrito como posibles complicaciones el hematoma intracraneal, fistula de líquido cefalorraquídeo y daño cerebral⁶⁸.

Lizuca y cols.⁶⁹ realizaron un estudio para evaluar los potenciales beneficios ofrecidos por los injertos de calota craneal en la reconstrucción de la cresta alveolar. Recogieron los datos de trece pacientes con una media de edad de 54 años. En cuatro casos hubo dehiscencia de tejidos, infectándose en uno de ellos pero ninguno de los trasplantes se perdió. A los 19,6 meses de evolución, la reabsorción ósea valorada radiográficamente era mínima, permitiendo una correcta instalación y mantenimiento de los implantes en todos los pacientes intervenidos.

1.2.3. Autoinjertos extraorales: Sistema escapular:

Los colgajos compuestos obtenidos del sistema subescapular son los más versátiles de todos los colgajos libres que incorporan hueso por la variedad y cantidad tisular y, sobre todo, por la independencia de sus tejidos blandos respecto al componente óseo, lo que posibilita reconstrucciones tridimensionales difíciles⁶².

Algunas de las ventajas atribuibles a este injerto son:

- ⇒ Proporciona hasta 15 cm de hueso⁷⁰
- ⇒ La piel de esta zona es fina, libre de pelo, fácilmente plegable y de un color parecido a la piel facial⁷¹.
- ⇒ Presenta un pedículo de 7cm al tomarlo osteocutáneo, con un diámetro arterial de 2-4mm y no suele estar comprometido en un paciente con enfermedad arteriosclerótica⁶⁰
- ⇒ La posibilidad de obtener una doble isla cutánea lo hace adecuado para la reconstrucción de grandes defectos intra-extraorales⁶⁰.
- ⇒ Es adecuado para la reconstrucción de glosectomías asociadas⁶⁰.

Los inconvenientes más destacados de este injerto son:

- ⇒ No hay posibilidad de actuación de dos equipos quirúrgicos simultáneos por la posición que tiene que adoptar el enfermo para la obtención de este injerto⁷⁵.
- ⇒ La cantidad y calidad de hueso es muy inferior a la cresta iliaca y al peroné⁶⁰.
- ⇒ Puede producir limitación en la abducción del brazo⁶⁰.
- ⇒ La cicatriz suele ser muy inestética⁷⁵.

Para Moscoso el lateral escapular es susceptible por anchura de recibir implantes en toda su longitud en el 60% de los casos (la cresta iliaca en el 90%).

1.2.4. Autoinjertos extraorales: Peroné:

La reconstrucción con aportes osteogénicos convencionales es impredecible en defectos mayores de 6cm. El comportamiento del peroné vascularizado ha demostrado ser una técnica efectiva. Al contrario de un injerto óseo libre, se consolida igual que una fractura ya que no tiene que existir sustitución celular. Lo que necesita para su consolidación y mineralización es aporte vascular y estabilidad mecánica⁶⁰.

El colgajo microquirúrgico de peroné fue descrito por Taylor⁵⁹ en 1975; Hidalgo fue el primero en utilizarlo para la reconstrucción mandibular en 1988. El peroné es un hueso largo y delgado que no soporta carga. Tiene una sección tubular constante en toda su longitud, con una cortical gruesa (el 66% de la sección), lo que le convierte en uno de los huesos más fuertes para utilizar como injerto.

Espinosa-Gutierrez y Reynoso Campo⁷² presentan once casos con pérdidas óseas segmentarias de diferente etiología mayores de 6cm tratadas con transplante de peroné microvascular con resultados alentadores ya que en todos los casos existió integración del peroné transplantado con tiempos de consolidación similares a los de la reparación de una fractura.

Las ventajas atribuibles a este tipo de injerto son:

- ⇒ Es probablemente el colgajo óseo más sencillo de obtener y proporciona hueso bicortical de excelente calidad ⁶⁰.
- ⇒ De todos los colgajos libres óseos es el que más longitud de hueso aporta alcanzando hasta los 25cm, sin comprometer la estabilidad del tobillo. Aunque la altura ósea está limitada a 1cm es adecuada para reconstruir mandíbulas atróficas y permite la inserción de implantes mono o bicorticales⁷³.
- ⇒ Suele ser el colgajo de elección en aquellos pacientes en los que es necesario reconstruir la rama y el cóndilo ya que su profusa vascularización periostal permite realizar múltiples osteotomías ⁶⁰.
- ⇒ Es posible la inervación de la isla cutánea si se incluye el nervio cutáneo sural lateral ⁶⁰.
- ⇒ La isla de piel es delgada y adecuada para la reconstrucción de defectos intra o extraorales ⁶⁰.
- ⇒ Es el colgajo de elección en las reconstrucciones mandibulares pediátricas, no solo por la concordancia en la altura ósea, sino porque la extirpación del peroné en los niños, al contrario de lo que sucede con la escápula o la cresta iliaca no altera el crecimiento normal de dicha extremidad⁷⁴.
- ⇒ Permite la actuación simultánea de dos equipos quirúrgicos, lo que supone un importante ahorro de tiempo en intervenciones tan prolongadas ^{60,75}.
- ⇒ Es de elección en pacientes obesos, frente a la cresta, por su facilidad de tallado⁷⁵.

Algunos de los inconvenientes asociados a este injerto serían:

- ⇒ Hay un 15% de varones y un porcentaje algo mayor de mujeres en los que por las dimensiones del hueso no podremos colocar implantes.

- ⇒ Necesita múltiples osteotomías de remodelación, lo que obliga a colocar numeroso material de osteosíntesis y por tanto impide la colocación inmediata de implantes⁷⁵.
- ⇒ En el 9% de los casos no existen perforantes septocutáneas para la isla de piel, lo que obliga a advertir al paciente sobre la posible necesidad de utilizar un segundo colgajo fasciocutáneo para recubrir el defecto de partes blandas⁶⁰.
- ⇒ El cierre de la zona donante puede requerir un injerto de piel libre, dejando una antiestética cicatriz a lo largo de la pierna y en la zona del injerto⁶⁰.
- ⇒ Los antecedentes clínicos de edemas en las extremidades, varices o signos de insuficiencia venosa o arterial y un examen vascular normal obligan a realizar una angiografía bifemoral o una angiorresonancia previa a la intervención para descartar un posible compromiso del pedículo vascular⁶⁰.
- ⇒ Aunque provee de una considerable longitud de hueso, el escaso volumen de tejidos blandos que aporta suele ser insuficiente cuando se pretende reconstruir glosectomías totales⁶⁰.
- ⇒ Necesita confirmación preoperatoria, mediante arteriografía o ECO-Doppler de la existencia de circulación suficiente para nutrir el pie una vez rescatada la arteria peronea porque existen anomalías arteriales que pueden conducir a necrosis isquémica⁷⁵.

En el estudio mostrado por Nocini, Wangerin y Albanese⁷⁶ se somete a distracción osteogénica un injerto vascularizado de peroné usado para la reconstrucción de una hemimandíbula perdida por un disparo en un paciente de veinte años de edad. Se consiguió aumentar tanto la altura de dicho hueso como las partes blandas circundantes permitiendo así colocar implantes y solucionar uno de los inconvenientes atribuidos a este tipo de injerto ya que ofrece una gran longitud de hueso con poca morbilidad pero la altura suele ser insuficiente para la rehabilitación con implantes.

Genden⁷⁷ establece que el peroné es el colgajo de elección en pacientes en crecimiento. Al levantar un colgajo peroneo no se afectan los centros de crecimiento primario (distal y proximal) del peroné, por lo que no se interfiere con el desarrollo de la pierna. A su vez el colgajo colocado en la mandíbula crece al mismo ritmo que el resto del remanente mandibular consiguiendo estética y función.

La única precaución la establece Omokawa⁷⁸ que indica la necesidad de realizar una sinóstosis en el tobillo en pacientes menores de ocho años para evitar la secuela del valgo que aparece en esos pacientes al tallar un colgajo de peroné.

El peroné, en análisis a corto y a largo plazo se ha convertido en el colgajo de primera elección en la reconstrucción bucal por la insignificante morbilidad del sitio donante. La mayoría de los pacientes tras un corto periodo de rehabilitación pueden comenzar con sus actividades laborales y recreativas habituales.

2. ALOINJERTOS:

Son injertos procedentes de miembros de una misma especie, pero no del mismo individuo. El más común es el hueso liofilizado (hueso de cadáver desmineralizado, secado y congelado). La obtención de estos injertos se realiza de manera muy rigurosa seleccionando al donante previo estudio médico y social del mismo, recuperando los tejidos en las primeras 24 horas tras el fallecimiento. Las piezas obtenidas son almacenadas a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y sometidas con posterioridad a cultivos y exámenes serológicos y un proceso riguroso de esterilización que le confiere una mayor seguridad³⁷.

Reddi⁷⁹ estudió el hueso desmineralizado como agente osteoinductor. A partir del día 10-12 postoperatorio existe una invasión osteoblástica a partir de la que se va a formar hueso teniendo lugar la remodelación osteoblástica entre los días 12 y 18.

En el estudio de Pansegrau y cols.⁸⁰ se compara el grado de osteointegración de implantes colocados en quince perros beagle en cresta ilíaca con el grado de integración de implantes colocados en hueso desmineralizado y se comparan los datos obtenidos al mes, a los dos meses y a los tres meses de la intervención. Los resultados de este estudio indican que a partir de los 2 meses los implantes colocados con autoinjertos muestran un grado de osteointegración mayor que los colocados con injertos de hueso desmineralizado. Extrapolando resultados a humanos se necesitarían 3-4 meses para integrar implantes en autoinjertos y 6 meses para integrarlos en hueso desmineralizado.

Un estudio prospectivo realizado en la Universidad de Nueva York, que contiene una de las mayores bases de datos del mundo respecto al análisis del procedimiento de elevación del seno maxilar, realiza el seguimiento de elevaciones de senos maxilares rellenos con diferentes materiales. En este estudio se pormenoriza el dato obtenido de la reentrada a los seis meses después de rellenar el seno maxilar con hueso liofilizado únicamente, concluyendo que la cavidad rellena durante el procedimiento quirúrgico estaba constituida por un material de textura arenosa y esponjosa, a pesar de que en el análisis radiológico se observaba una estructura radiopaca compatible con nuevo hueso, por lo que no recomiendan su uso como material de relleno⁸¹.

3. XENOINJERTOS:

El xenoinjerto es un material procedente de distinta especie que la del receptor. Actualmente hay tres fuentes disponibles de xenoinjertos utilizados como sustitutos óseos en la práctica clínica: la hidroxiapatita coralina, la hidroxiapatita bovina (hueso bovino inorgánico desproteinizado) y la hidroxiapatita ficógena (derivada de algas marinas).

Los xenoinjertos son osteoconductores y su ventaja es que se dispone de ellos con facilidad. Están casi totalmente libres de riesgo de transmisión de enfermedades aunque esto se está cuestionando tras la aparición en Europa de la encefalopatía espongiiforme bovina.

3.1 Hidroxiapatita coralina

Es una hidroxiapatita de origen orgánico y estructura porosa que se obtiene mediante el proceso de replaminaforma (réplica de formas de vida). El armazón básico de esta hidroxiapatita lo forma un coral escleroactiniforme del género porites, estando constituido su esqueleto por canales paralelos comunicados entre sí por microporos⁸².

Las propiedades mecánicas de los injertos coralinos son más parecidas a las del hueso esponjoso que a las del hueso cortical debido a su porosidad y a su interconexión entre poros. A menor porosidad del material coralino mayor resistencia mecánica del mismo, por lo que se puede seleccionar el material coralino más adecuado para determinadas aplicaciones clínicas⁸³

En el estudio de Hernández Alemán y cols.⁸⁴ se evaluó la eficacia del osteocoral como material de injerto en el tratamiento de bolsas infraóseas de dientes monorradiculares. Se realizaron nueve injertos con hidroxiapatita y otros nueve con osteocoral y se hicieron las radiografías a los catorce días, a los tres y a los seis meses de la intervención. El análisis final de los resultados mostró una disminución estadísticamente significativa en el índice gingival, profundidad de la bolsa al sondeo y

movilidad dentaria para ambos materiales. No se observaron diferencias entre los materiales para este tamaño de muestra, no hubo reacciones adversas y se logró la permanencia del injerto de osteocoral, por lo que se consideró efectivo el tratamiento.

Se han realizado intentos de reforzar las cerámicas coralinas mediante la elaboración de compuestos con polímeros reabsorbibles como el ácido poliláctico pero se ha comprobado que el polímero reabsorbible ocluye la interconexión entre poros con lo que la proliferación vascular es muy inferior consiguiéndose una menor formación ósea. Sin embargo, las cerámicas coralinas disminuyen la acidez local durante la degradación de los polímeros reabsorbibles, amortiguando los efectos locales de la misma⁸⁵.

3.2 Hidroxiapatita bovina

El hueso bovino es una alternativa que fue popularizada en los años 50. Hoy en día, este biomaterial está desprovisto de inmunogenicidad ya que se somete a unos procedimientos pirolíticos que eliminan todos sus elementos protéicos y celulares que habitualmente ocupan los espacios intertrabeculares del hueso. Su estructura macroscópica, una vez libre de toda sustancia orgánica es muy parecida a la matriz ósea humana y según algunos autores, su utilización queda limitada al relleno de defectos óseos, dado que su resistencia mecánica es baja, debiendo colocarse siempre en ausencia de infección local y en un lecho de hueso esponjoso bien vascularizado⁸⁶.

La eficacia del empleo de la hidroxiapatita bovina junto con la colocación de implantes ha quedado demostrada en numerosos estudios tanto experimentales⁸⁷ como clínicos⁸⁸.

Existen distintos tipos de hidroxiapatita bovina según el método de desespecificación empleado:

- Hueso de Kiel (Surgibone[®], Greffon de Kiel[®]). Apareció en los años 50: Se prepara por peroxidación de las proteínas del hueso de ternera. Es osteoconductor y reabsorbible pudiéndose reesterilizar pero su uso ha decaído en la actualidad.

- Unilab Surgibone[®]. Es la copia americana del hueso de Kiel. La desnaturalización de las proteínas es también por peroxidación siguiendo las normas de la F.D.A. (Food and Drug Administration). Es osteoconductor y reabsorbible y no se recomienda la reesterilización.

- Laddec[®]. Contiene colágeno tipo I al que se le atribuye el carácter “inductor” del material. Está tratado para eliminar los elementos no óseos como las células sanguíneas, las proteínas, la médula hematopoyética y la grasa realizando así una purificación de la matriz ósea de colágeno mineralizado.

- Bio-Oss[®] (Geistlich Pharma AG). Se obtiene a partir de hueso cortical o esponjoso de origen bovino mediante métodos químicos. Es biorreabsorbible, biocompatible, osteoconductor y no provoca efecto inmunógeno. Se presenta en forma de granulado: de esponjosa o de cortical o en bloques de esponjosa. Su reesterilización está desaconsejada por la casa comercial. Contiene la apatita natural del hueso, con menos grupos hidroxilo y más iones carbonato que los materiales sintéticos. Los iones calcio y fosfato están presentes en una proporción de 2:1 (índice CaP=2,03).

Estudios realizados en pacientes en los que se ha usado hidroxiapatita bovina como material de relleno del maxilar muestran un porcentaje de éxito de los implantes mayor del 98% después de cuatro años, con porcentajes de nuevo hueso formado similares entre las zonas injertadas y las zonas no injertadas a los doce meses⁸⁹.

Prácticamente el mismo porcentaje de éxito (97%) fue el obtenido por Norton y cols.⁹⁰ al reparar o rellenar defectos alveolares con Bio-Oss[®] en quince pacientes a los que posteriormente se les colocaron implantes.

En el artículo publicado por los Hising y cols.⁹¹ en el que se trató a sesenta y un pacientes con atrofia alveolar severa con Bio-Oss[®] mezclado con hueso autógeno se colocaron al año doscientos treinta y un implantes de los que sobrevivieron el 80,5% en el tiempo de estudio que osciló entre doce y ciento trece meses.

Otro estudio que muestra la eficacia de este material es el publicado por Yildirim y cols.⁹² quienes realizaron la elevación sinusal a doce pacientes rellenando el seno con una mezcla de Bio-Oss[®] e injerto autógeno procedente de la sínfisis mandibular, de la zona retromolar o de la tuberosidad maxilar. Tras siete meses se colocaron treinta y seis implantes y se tomaron muestras para el análisis histológico confirmándose como el Bio-Oss[®] estaba perfectamente integrado en el nuevo hueso formado.

También se ha evaluado la eficacia de este hueso bovino desproteinizado en el relleno de alveolos en implantes inmediatos, mostrándose mejores resultados cuando se combina este material con una membrana reabsorbible que cuando únicamente se usa la membrana. En este estudio participaron veinte pacientes y los resultados se evaluaron a los seis meses⁹³.

En el estudio presentado por Martínez-González y cols.⁸⁶ en el que se trataron defectos óseos creados en doce conejos adultos con hidroxiapatita natural de origen bovino e hidroxiapatita sintética se demuestra como la hidroxiapatita natural de origen bovino se comportó como un material reabsorbible con capacidad osteotrófica y osteoconductora mientras que la sintética de origen cerámico lo hizo como un material no reabsorbible puro, con capacidad osteoconductora, quedando encapsulado por tejido fibroblastoide en el curso de la regeneración ósea.

3.3 Hidroxiapatita ficógena

Es un tipo de hidroxiapatita natural microporosa y no reabsorbible derivada de algas. La arquitectura natural de algunas algas calcificadas (rhodophyceae y chlorophyceae) presenta una superficie muy parecida a la del hueso, teniendo afinidad por las proteínas y los factores de crecimiento de la matriz ósea. La integración ósea y la proliferación de hueso sobre la superficie de los gránulos de hidroxiapatita ficógena se explica porque el patrón de mineralización en algas y hueso es muy parecido. Las propiedades físico-químicas de este tipo de hidroxiapatita son casi idénticas a las del hueso, debido a su gran área superficial, al tamaño pequeño del cristal y a su contenido en carbonato⁹⁴.

B) INJERTOS SUSTITUTOS NO ÓSEOS

Los inconvenientes encontrados a los injertos sustitutos óseos han desencadenado el desarrollo vertiginoso de la ciencia de los biomateriales entre los cuales se pueden mencionar según la clasificación anteriormente expuesta: los materiales biocerámicos, los cristales bioactivos y los polímeros.

Un biomaterial es una sustancia biocompatible, natural o sintética, o combinación de sustancias que puestas en contacto con los tejidos vivos o fluidos biológicos, no afectan de forma adversa a los constituyentes biológicos del conjunto del organismo. Otra definición de biomaterial considera que es aquel material diseñado para estar en contacto con sistemas biológicos con el fin de evaluar, tratar, aumentar o reemplazar algún tejido, órgano o función del cuerpo⁹⁵.

La biocompatibilidad se define como la tolerancia biológica local de un determinado material, manifestada por la ausencia de respuesta inflamatoria aguda o crónica, o por su incorporación durante un período de tiempo tras su implantación, así como la ausencia de efectos deletéreos sobre tejidos distantes al lugar de implantación⁹⁶.

Se han establecido diferentes clasificaciones⁹⁷ para los biomateriales atendiendo a sus características:

- Según el tipo de reacción provocada en la interfase tejido vivo-implante:

- ⇒ Biotolerados
- ⇒ Bioinertes
- ⇒ Bioactivos

- Según la forma física:

- ⇒ Densos
- ⇒ Porosos : - Macroporosos
- Microporosos

Las características de los poros tienen influencia crítica en el comportamiento del material de relleno⁹⁸:

- Poros menores de 10 μm evitan el ingreso de células
- Poros de 10 a 50 μm permiten la penetración de tejido fibrovascular
- Poros de 50 a 150 μm permiten la penetración ósea pero en general dan lugar a tejido osteoide.
- Poros mayores de 150 μm permiten la penetración y formación ósea.

- Según la forma de degradación:

- ⇒ Reabsorbibles
- ⇒ No reabsorbibles

1 MATERIALES BIOCERÁMICOS:

El hueso es una estructura compuesta de células, agua, matriz orgánica y sales inorgánicas. El componente inorgánico del hueso representa aproximadamente el 70% de su peso seco, es biocompatible, no es inmunógeno y está constituido por sales de calcio, fundamentalmente fosfato de calcio, junto con pequeñas cantidades de sodio y magnesio. Las sales de calcio, y en particular la hidroxiapatita y el carbonato de calcio son bioactivas y osteoconductoras.

1.1 FOSFATO TRICÁLCICO:

Con la fórmula $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, tiene una relación calcio-fosfato de 1,51 a diferencia de la hidroxiapatita cuya proporción calcio-fosfato es de 1,67 lo que les otorga una diferente aceptación e integración biológica⁹⁹. Es biodegradable por una combinación de disolución fisicoquímica y fragmentación¹⁰⁰.

Es una cerámica porosa, osteoconductora y se reabsorbe rápidamente por lo que el hueso formado es débil para asegurar un papel mecánico importante¹⁰¹.

Gauthier y cols.¹⁰² han demostrado en distintos estudios experimentales realizados en perros beagle su eficacia en el mantenimiento de la cresta alveolar tras la extracción dentaria o en la regeneración ósea de defectos periimplantarios¹⁰³.

Es un material de relleno parcialmente reabsorbible que ha mostrado resultados clínicos aleatorios y es fácil encontrarlo encapsulado por tejido conjuntivo fibroso³⁷.

Losee y Karmacharya¹⁰⁴ realizaron un estudio experimental en seis minipigs de tres semanas de edad en el que comparan la formación ósea de cuatro defectos de 10mm creados en el cráneo. El primer defecto se dejó como cavidad control, al segundo se le colocó una membrana de ácido 70/30 L/ DL poliláctico, el tercer defecto se rellenó con un cemento de fosfato cálcico Norian CRS[®] de la casa Synthes compuesto por fosfato de calcio, fosfato tricálcico y carbonato cálcico. El cuarto defecto se rellenó con ese

mismo cemento cubierto por la membrana de ácido poliláctico. Se sacrificaron tres animales a los treinta días obteniendo un crecimiento óseo mínimo en la primera y segunda cavidad, algo de deposición ósea en la periferia de la tercera, que era la que estaba rellena con el cemento de fosfato cálcico y remodelación y crecimiento óseo únicamente en la cuarta cavidad. No se aprecia reabsorción de la membrana en ningún caso. A los ciento ochenta días se sacrificaron otros tres animales observándose un crecimiento óseo progresivo en todas las cavidades. En la cavidad control y en la que sólo se colocó una membrana se aprecia una zona de tejido fibroso en la zona central y crecimiento óseo en la periferia. En las otras dos cavidades se ve casi reemplazado el fosfato cálcico por hueso. La membrana aparece incompletamente reabsorbida en este tiempo. No se observaron complicaciones en ninguno de los animales demostrándose que la interacción entre las membranas reabsorbibles o de sus productos de degradación y el fosfato cálcico no interfieren ni en la biocompatibilidad, ni en las propiedades osteoconductoras, del fosfato cálcico.

1.2 HIDROXIAPATITA SINTÉTICA:

Con la fórmula $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ puede ser de origen natural (bovina, coralina o ficógena) o sintética (cerámica o no cerámica). La de origen natural la incluimos en nuestra clasificación como xenoinjerto ya que proviene de diferentes especies animales y ya hablamos anteriormente de ella. En este momento nos vamos a detener en la de origen sintético.

En 1981, la FDA aprobó la utilización de HA sintética como material de reconstrucción de defectos maxilares, y la Federación de Salud Alemana lo hizo dos años después¹⁰⁵.

La hidroxiapatita sintética es porosa tiene una estructura compuesta por calcio, fósforo e iones hidroxilo, compatible con los tejidos vivos y estructura similar al hueso; es estéril, osteoconductor y posee una excelente osteointegración¹⁰⁶. Al contrario que lo que ocurre con los fosfatos tricálcicos es poco soluble al ser implantada en tejido óseo¹⁰⁰.

Rodríguez¹⁰⁷ describió el proceso para producir HA sintética por el método de precipitación continua, a través de la utilización de fosfato de amonio y nitrato de calcio altamente purificados, obteniéndose un material con características microestructurales apropiadas y propiedades osteoconductoras.

Mik e Imai¹⁰⁸ describieron el método para producir HA porosa a través de la adición de celulosa antes del proceso térmico.

Como nombres comerciales destacar: OsteoGraf/N[®] (CeraMed, Lakewood, CO). Es una hidroxiapatita reabsorbible obtenida mediante métodos físicos. Es biocompatible, macro y microporosa. Existen dos granulometrías: 420-1000 μm (OsteoGraf/N-700[®]) y 250-420 μm (OsteoGraf/N-300[®]). Hay un OsteoGraf asociado con un péptido sintético (P-15) análogo del colágeno (OsteoGraf/N P-15[®]).

La seguridad y efectividad de la HA han sido confirmadas en experimentos animales con ratas Wistar¹⁰⁹ y conejos de Nueva Zelanda¹¹⁰ y en un amplio rango de campos clínicos, incluyendo la cirugía plástica, la cirugía ortopédica, la neurocirugía y la cirugía bucal¹¹¹. Como ventajas derivadas de la utilización de este material destacamos: no necesitar una segunda cirugía para su retirada, lo que reduce la morbilidad y riesgo del paciente; fácil manipulación y obtención y, debido a su contenido en calcio resulta un material radiodenso que nos permite realizar controles radiográficos.

2. CRISTALES BIOACTIVOS:

Hench fue el pionero del desarrollo de las cerámicas de vidrio describiéndolas como sustancias bioactivas ya que permitían la formación de hueso nuevo en su superficie y a las características únicas de la interfase hueso-material¹¹².

Un estudio realizado por Schmitt¹¹³ muestra como los cristales bioactivos en cultivo con osteoblastos in vitro expresan gran cantidad de fosfatasas alcalinas, lo que es indicativo de alta actividad osteoblástica, mayor que la que expresa la hidroxiapatita en las mismas condiciones pero in vivo se comportan peor.

Actualmente se encuentran disponibles en el mercado dos formas de cristales bioactivos:

- PerioGlas[®] (USBiomaterials Corp. Alachua, FL)
- Biogran[®] (Orthovita, Malvern, PA).

Los dos están formados por partículas de Bioglass[®] (45% SiO₂, 24.5% Na₂O, 24.5% CaO y 6% P₂O₅) pero de diferente tamaño. PerioGlas[®] tiene un rango de tamaño de partícula de 90 a 710 µm y Biogran[®] lo tiene de 300 a 355µm.

Schepers y Ducheyne²⁵ observaron en un estudio realizado en mandíbulas de perros que a los tres meses de la implantación de partículas de Bioglass[®] en defectos óseos se producía neoformación ósea no solo a partir de las paredes del defecto sino por el interior del mismo lo que viene a significar que este material tiene propiedades osteogénicas.

Furusawa y cols.¹¹⁴ en un estudio realizado en la zona posterior mandibular de 18 ratas Wistar demostraron la capacidad osteoconductiva del Biogran[®], capaz de formar hueso a las cuatro semanas de la intervención.

Este mismo autor con alguno de sus colaboradores¹¹⁵, en un estudio publicado un año antes, habla de las ventajas y desventajas de distintos tipos de biomateriales

sintéticos así como de la formación ósea dual inducida por dicho biomaterial. Para estos investigadores, el Biogran[®] se diferencia del resto de materiales sintéticos porque en contacto con el tejido óseo se muestra osteoconductor, iniciándose este crecimiento óseo desde la periferia de los gránulos pero, el crecimiento óseo también se observa desde el centro de los gránulos localizados a distancia del hueso preexistente.

Camargo y cols¹¹⁶. evaluaron la capacidad de preservar el hueso alveolar tras la extracción dentaria usando como material de relleno Biogran[®] cubierto por sulfato cálcico. Para ello seleccionaron a dieciséis pacientes que fueron examinados al mes, a los dos meses, a los tres y a los seis meses de la intervención. No se observaron signos de infección en ninguno de los pacientes mostrándose la eficacia en la preservación de las dimensiones alveolares tras la exodoncia.

Estudios realizados por Fetner y cols.²⁴ sobre defectos periodontales en monos mostraron que las partículas de Bioglass[®] tenían mayor capacidad osteoconductor que el fosfato tricálcico y la hidroxiapatita sintética a los cuatro meses de la implantación de los biomateriales. Los porcentajes de nuevo hueso en los diferentes grupos de estudio fueron: 47% Bioglass[®]; 31% el fosfato tricálcico; 18% la hidroxiapatita sintética y 21% el grupo control. En este trabajo los autores destacan además la capacidad del Bioglass[®] para inhibir el crecimiento epitelial en las bolsas periodontales.

Se ha investigado en animales de experimentación¹¹⁷ administrando cantidades excesivas de cristales bioactivos observándose problemas renales si los gránulos eran menores de 5 micras pero no en aquellos que superaban las 200 micras de tamaño.

3. POLÍMEROS:

3.1. POLÍMEROS NO REABSORBIBLES: HTR

El polímero no reabsorbible y poroso (reposicionador de tejido duro) es un material desarrollado por Ashman²⁷ en 1985. Combina polimetilmetacrilato (PMMA) con polihidroxil-etilmetacrilato (PHEMA). Es un polímero fuerte, microporoso, hidrofílico, fácil de usar, biocompatible y radiopaco. Es osteoconductor y osteogénico²⁸.

Capas	La más interna	Capa media	Capa externa
Función	Resistencia	Manejabilidad	Osteogénesis
Composición	PMMA (polimetil- metacrilato)	PHEMA (poli-hidroxi- etilmetacrilato)	Hidróxido de calcio

Tabla 1. Resume la función y composición de cada una de las capas del HTR.

Características del HTR
1. Compatibilidad biológica
2. Microporoso
3. Carga superficial de -10mv
4. Estimula el crecimiento del hueso
5. Se maneja con instrumentos metálicos
6. Sirve de vehículo a otras sustancias
7. Radiopaco
8. Hidrofílico
9. Maleable en los tres primeros minutos
10. Promueve la adhesión biológica de fibroblastos orales
11. Adhiere al implante metálico y al hueso

Tabla 2 .Resume las características del HTR.

Según el autor es capaz de promover la regeneración de hueso al humedecerse con médula ósea sangrante, porque el HTR actúa sobre las células pluripotenciales de la médula para que se diferencien en osteoblastos y se forme hueso.

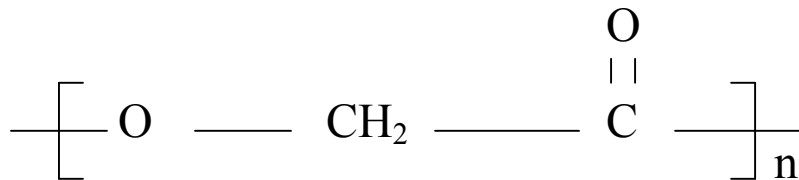
Sus principales características se resumen en la Tabla 2. Comercialmente se presenta en dos formas:

- HTR 24: recomendado para mantenimiento de la cresta y su aumento.
- HTR 40: recomendado para usar alrededor del implante y en defectos periodontales.

En el estudio publicado por Martínez-González y cols.¹¹⁸ se evalúa el comportamiento histológico presentado por este material en la reparación de defectos óseos creados en las extremidades posteriores de doce conejos encontrando resultados similares en el proceso reparativo entre el grupo control donde no existía ningún material implantado y el grupo correspondiente al polímero HTR. Según los autores, este biomaterial no disminuye el tiempo de cicatrización ósea en condiciones fisiológicas pero sí confirman su biocompatibilidad así como sus propiedades osteoconductoras favoreciendo el desarrollo trabecular de hueso neoformado en forma de red intergranular.

3.2 POLÍMEROS REABSORBIBLES:

3.2.1. ÁCIDO POLIGLICÓLICO (PGA).



Es el poliéster alifático lineal más simple. Fue utilizado para desarrollar la primera sutura sintética totalmente absorbible y se comercializó como Dexon[®] en los años 60 por Davis & Geck, Inc (Danbury, CT).

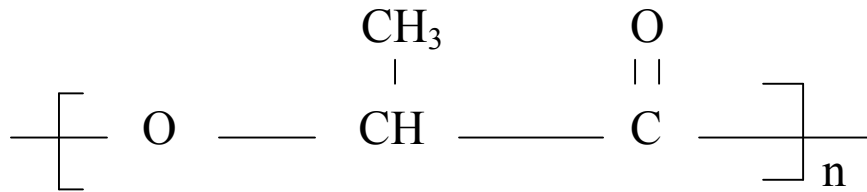
Mediante un proceso de dimerización del ácido glicólico se sintetiza el ácido monómero el cual, por polimerización de apertura del anillo, produce un material de alto peso molecular y con un porcentaje de 1-3% de monómero residual¹¹⁹.

Su característica principal es su elevada cristalinidad (45-55%) que le permite alcanzar una temperatura de fusión de 230 °C¹²⁰.

No es soluble en muchos solventes orgánicos, a excepción de organofluorados como el hexafluoroisopropanol.

Las fibras obtenidas a partir de PGA tienen un elevado módulo de Young y resistencia. Su rigidez dificulta su uso para suturas, excepto cuando se emplea como material trenzado. Las suturas de PGA pierden alrededor del 50% de su resistencia después de dos semanas y el 100% en un mes. Son completamente absorbidas en 4-6 meses. El poliglicólico ha sido copolimerizado con otros monómeros para reducir la rigidez de sus fibras¹⁰⁰.

3.2.2. ÁCIDO POLILÁCTICO (PLA).



Se obtiene mediante polimerización por apertura de anillo del dímero cíclico del ácido láctico. El monómero tiene un carbono asimétrico por lo que es factible preparar polímeros con diferentes tacticidades.

El homopolímero derivado del monómero natural L-láctico (L-PLA) presenta un elevado grado de cristalinidad (37%) debido a su estereoregularidad.

El material tiene alta tensión y baja elongación lo que se traduce en un elevado módulo de Young. El polímero es muy adecuado para aplicaciones que tienen que soportar una carga como son las suturas y fijaciones ortopédicas.

Sus características térmicas están definidas por un elevado punto de fusión (175-178⁰C) y una temperatura de transición vítrea de 60-65 ⁰C¹⁰⁰.

El D-L-poliláctico es un polímero amorfo ya que está constituido por las dos formas isoméricas (D-L) del ácido láctico. En este caso el polímero tiene baja resistencia a la tensión, alta elongación y una elevada velocidad de degradación que hace que sea un material muy atractivo para los sistemas de liberación de fármacos. Se preparan también copolímeros de L-PLA y D,L-PLA para disminuir la cristalinidad del polímero quiral y acelerar el proceso de degradación¹⁰⁰.

Se ha empleado en forma de membrana (Atrisorb[®], Epi-Guide[®]) para la regeneración ósea guiada^{121,122,123,124,125} con resultados clínicos equivalentes entre ellas y las de PTFE¹²⁶.

En el artículo de Prokop y cols.¹²⁷ se evalúan las posibles reacciones inflamatorias producidas por el polímero (70/ 30) L-DL ácido láctico (Polypin®) en la fijación del fémur izquierdo de dieciocho ovejas y se compararon los resultados con los obtenidos si a este polímero se le añadía un 10% de fosfato tricálcico (90/ 10) en otro grupo con el mismo número de animales. Se evaluaron los resultados a los tres, dieciocho y treinta y seis meses sacrificando doce animales en cada ocasión. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y no se observaron signos de infección. Sólo se observaron cambios en la membrana sinovial en dos animales del grupo sacrificado a los dieciocho meses con el polímero más el fosfato tricálcico en el que se evidenciaron células gigantes. A los treinta y seis meses de la intervención ambos materiales se habían degradado en su totalidad.

3.2.3. ÁCIDO POLILÁCTICO-POLIGLICÓLICO

Los polímeros de ácido poliláctico y poliglicólico se han constituido en diferentes proporciones que muestran distintos tiempos de reabsorción que pueden oscilar entre dos y treinta y seis meses como se muestra en el artículo de Hutmacher cuyos resultados resumimos a continuación ¹²⁰.

- ⇒ D, L-láctico y poliglicólico (50:50), de 2 a 3 meses
- ⇒ Poliglicólico, de 3 a 4 meses
- ⇒ D, L-láctico y poliglicólico (85:15), de 2 a 4 meses
- ⇒ Poli (D,L-láctico), de 4 a 6 meses
- ⇒ Poli (L-láctico), de 18 a 36 meses

Se ha estudiado la respuesta ósea a este biomaterial con diferentes proporciones de los ácidos láctico y glicólico después de su implantación en tejido óseo de rata¹²⁸. En este estudio se emplearon los polímeros de síntesis (Phusis[®], Le Versoud, Francia) constituidos por los ácidos láctico y glicólico en distintas proporciones:

- láctico en un 85% y glicólico en un 15% (PLA85 GA15)
- láctico en un 80% y glicólico en un 20% (PLA80 GA20)
- láctico en un 75% y glicólico en un 25% (PLA75 GA25)

Los cambios observados en el hueso receptor de los polímeros durante el tiempo que duró el experimento se pueden dividir en una serie de fases bastante bien individualizadas:

- 1.Degradación e involución ósea
- 2.Fase de reparación
- 3.Fase de invasión
- 4.Fase de sustitución
- 5.Formación de hueso maduro

1. Degradación e involución ósea:

Comprende las dos primeras semanas para cualquiera de los compuestos estudiados, debiéndose al efecto lesivo del acto quirúrgico. Se observa una desestructuración del tejido óseo que rodea al biomaterial, con trabéculas rotas, en degeneración con núcleos más densos y picnóticos. Los haces de fibras colágenas aparecen desestructurados. Posteriormente comienzan a formarse trabéculas jóvenes que progresivamente se van cargando de un material osteógeno.

2. Fase de reparación:

Se forma un tejido osteoide inmaduro en las áreas más próximas al hueso constituido por abundante sustancia intercelular de aspecto fibrilar y escasas células.

3. Fase de invasión:

Hacia la semana 18 se observan soluciones de continuidad en el cerco óseo que rodea al polímero por las que penetran vasos. Entre las semanas 22 a 28 se observa una paulatina conversión del tejido fibroso en osteoide que comienza progresivamente a calcificarse.

4. Fase de sustitución:

La sustitución del polímero por hueso se realiza a partir de los vasos que han invadido el espesor del mismo en los polímeros (PLA 85 PGA15). En los compuestos con mayor contenido en glicólico la sustitución se realiza de manera centrípeta: según va desapareciendo el biomaterial por degradación o fagocitosis, el tejido fibroso que lo delimita va ocupando los espacios.

5. Formación de hueso maduro:

Aparecen trabéculas más numerosas cuyos huecos son invadidos por médula que no se diferencian en nada de las trabéculas restantes.

Debido a sus propiedades biológicas y mecánicas los polímeros de ácido poliláctico o los copolímeros PLA y PG tienen desde hace varios años aplicaciones terapéuticas muy diversas que dan testimonio de su biocompatibilidad y de sus propiedades reabsorbibles, así como de su ausencia de toxicidad. A continuación vamos a hablar de algunas de las aplicaciones de estos polímeros en el campo de la medicina.

Como material de sutura absorbible

Ésta fue la primera aplicación de los polímeros destacando su importancia en cirugía oftalmológica¹²⁹, toracoabdominal y anastomosis neurológicas. Son bien tolerados y se degradan progresivamente después de la cicatrización. Algunos ejemplos de suturas serían:

-SUKOL KRILL^{® 130}:

Hilo multifilamento sintético absorbible compuesto por un copolímero de ácido poliglicólico y láctico recubierto con policaprolacto estearato de calcio. Se presenta en color violeta o incoloro y tanto el ácido poliglicólico como la impregnación son de naturaleza no colágena y no antigénica.

El proceso de absorción se lleva a cabo mediante hidrólisis progresiva, por lo que la reacción inflamatoria es mínima completándose entre los 60 a 90 días. Mantiene el 75% de su fuerza tensional original a las dos semanas, y el 50% a las tres semanas.

Elevada resistencia a la tracción y mínima reacción tisular.

Gran seguridad en el nudo, excelente manejabilidad y anudabilidad.

El color violeta permite una gran percepción del campo operatorio.

Esterilizado con óxido de etileno.

Fabricación regida por la F.A.U.X.X.I.I. y la U.S.P.(Farmacología Norteamericana).

Esta sutura está indicada para todo procedimiento quirúrgico, cierres abdominales, tejido subcutáneo y, en general donde se necesite sutura absorbible y no sea deseable una reacción tisular.

La sutura absorbible sintética no es recomendable cuando sea necesario el apoyo prolongado a los tejidos por tiempo indefinido salvo mejor criterio del cirujano.

-SURGITURE[®] 131:

Hilo absorbible, trenzado, estéril, de origen sintético compuesto por ácido glicólico. Se presenta en color violeta o beige con cobertura de policaprolactona. Los hilos de color violeta son teñidos utilizándose el pigmento D&C violeta aprobado por la FDA (Food and Drugs Administration- Estados Unidos de Norte América).

Está indicado en innumerables cirugías siendo ampliamente utilizado en cirugía general, en aproximación de tejidos blandos incluyendo procedimientos oftálmicos.No se recomienda su uso en tejido cardiovascular o neurológico.

-ASSUFIL[®] 132 :

Multifilamento trenzado de ácido poliglicólico recubierto con ácido láctico. Es extremadamente suave.

-ASSUFIL FAST[®]:

Polímero de ácido glicólico trenzado recubierto de absorción rápida (cuarenta y dos días).

-VICRYL[®],133:

Copolímero 90% de ácido glicólico y un 10% de ácido L-láctico (Poliglactina 910). Presenta un tiempo de pérdida de tensión de la ligadura comprendido entre cuatro y cinco semanas y un tiempo de reabsorción entre cincuenta y seis y setenta días.

- VICRYL RAPID[®]:

Copolímero 90% de ácido glicólico y un 10% de ácido L-láctico (Poliglactina 910). Presenta un tiempo de pérdida de tensión de la ligadura comprendido entre diez y quince días y un tiempo de reabsorción de cuarenta y dos días.

-DEXON[®]:

Sutura compuesta por ácido poliglicólico que presenta un 35% de tensión a las tres semanas. Presenta un tiempo de reabsorción comprendido entre sesenta y noventa días.

-POLYSORB[®]:

Copolímero de ácido glicólico y láctico, a las tres semanas la pérdida de tensión de la ligadura es del 70%. El tiempo de reabsorción está comprendido entre cincuenta y seis y setenta días.

- SAFIL QUICK[®]:

Polímero de ácido poliglicólico que presenta un tiempo de pérdida de tensión de catorce días y se reabsorbe a los cuarenta y dos días.

- SERAFIT®:

Polímero de ácido glicólico que pierde alrededor de un 25-45% de su valor inicial de tensión después de veintidós días. Se reabsorbe a los sesenta o incluso a los noventa días.

- PANACRYL®:

Polímero de ácido glicólico y láctico que pierde alrededor de un 40% de su valor inicial de tensión después de 6 meses. Se reabsorbe entre 1,5-2 años.

En **Cirugía Ortopédica**, especialmente en **traumatología**.^{134,135}

Se han empleado distintas gamas de tornillos, broches y placas destinados a la osteosíntesis o a la reparación de ligamentos¹³⁶.

Las razones de su uso vienen determinadas por^{137,138,139}:

- ⇒ Evitar su extracción después de conseguir su objetivo.
- ⇒ Permitir una transferencia gradual y progresiva de tensiones al hueso.
- ⇒ Ser eliminados completamente del organismo promoviendo el restablecimiento de los tejidos originales
- ⇒ Reducir el riesgo de migración posterior y las complicaciones a largo plazo relacionadas con la presencia de materiales extraños.

El empleo de las fijaciones absorbibles en traumatología ha ocasionado distintos problemas. Muchos aparatos hechos con ácido poliglicólico mostraban una rápida disminución de la fuerza con lo que la aparición de nuevas fracturas era bastante común^{140,141}.

Por otro lado, remanentes de ácido poliláctico puro se han encontrado incluso ocho años después de su implantación¹⁴². Esto nos hace cuestionarnos si realmente el ácido poliláctico es suficientemente bioestable como para ser usado como material

absorbible¹⁴³. Más aún, la degradación de los materiales absorbibles puede ocasionar una respuesta inflamatoria no infecciosa denominada absceso estéril que puede requerir drenaje en más del 26% de los pacientes, sobretodo cuando se usan el ácido poliglicólico o sus copolímeros¹⁴⁴.

Se han desarrollado distintas teorías para tratar de explicar esta reacción inflamatoria. La mayoría de los investigadores coinciden en que ésta reacción se deba a la imposibilidad que presentan los tejidos adyacentes para aclarar los productos de desecho metabólico del PGA¹⁴⁵. Ésta teoría se basa en el hecho de que el ácido glicólico se ha encontrado dentro del tejido inflamatorio y además, éstas reacciones son mucho menos comunes cuando éstos materiales son derivados principalmente del ácido poliláctico, cuya degradación es mucho más lenta¹⁴². Por ello, se han creado copolímeros de 70% PLA y 30% PGA que presentan una tasa de degradación tal que permiten fijar la fractura hasta que consolida sin el riesgo de formación de un absceso estéril como veíamos que ocurría con los homopolímeros de PGA puro¹⁴⁶.

En este sentido, Bozic y Jupiter han publicado un artículo¹⁴⁷ en el que comparan un copolímero de 70% PLA y 30% PGA con el uso de placas de titanio en hueso sintético con propiedades mecánicas y anatómicas similares a las humanas que además permiten simular la degradación hidrolítica de los biomateriales al introducirlos en soluciones salinas tamponadas a pH 7.4. Según los autores algunas ventajas atribuibles a estos materiales absorbibles para la fijación de fracturas en la mano en comparación con las tradicionales miniplacas de titanio serían: menor fuerza de fijación rígida, menor interferencia en las técnicas de imagen modernas y la eliminación de la necesidad de intervenciones posteriores para retirar el material.

- En **Cirugía Ortognática:**

Durante años, la fijación ósea se ha realizado exclusivamente mediante miniplacas y tornillos metálicos de titanio que, debido a su permanencia a lo largo del tiempo, pueden dar lugar a problemas como:

1. Infecciones tardías o atrofas óseas subyacentes¹⁴⁸
2. Artefactos en resonancias magnéticas o en tratamientos radioterápicos
3. Corrosión, palpación y movilización
4. Alergias y sensibilidad al frío
5. Interferencias con el desarrollo óseo y migración intracraneal en niños
6. Potencial tóxico o carcinogénico

Se puede considerar como punto de inicio de la cirugía craneofacial la realización por Gillies en 1930 de las primeras osteotomías tipo Le-Fort III en pacientes con Síndrome de Crouzon.

Con la aparición de los modernos sistemas de osteosíntesis, primero metálicos y luego reabsorbibles, y las modernas técnicas de diagnóstico por imagen con reconstrucciones tridimensionales (TAC, RMN) se han simplificado de forma notable la planificación de los abordajes y las diferentes osteotomías a realizar. La estabilización y osteosíntesis de los fragmentos osteotomizados mejora y acorta el periodo de reosificación, disminuyendo en parte los problemas enumerados anteriormente.

Los modernos sistemas de osteosíntesis reabsorbible han superado en gran medida, pero no de forma absoluta, los problemas de restricción del crecimiento craneal (5-8%) y la migración intracraneal que sufrían las mini o microplacas de titanio utilizadas durante la pasada década, sobretudo en pacientes con craneosinostosis sindrómicas y de forma más acentuada en la región temporal^{149,150}. Por el contrario, estos nuevos materiales presentan un elevado coste junto con la posibilidad de provocar reacciones inflamatorias y edemas locales de dilatada evolución.

Las placas y tornillos absorbibles empleados en cirugía craneofacial están compuestos generalmente de polímeros de los ácidos láctico y glicólico. Existen en el mercado diversos sistemas con diferentes tiempos de reabsorción in vivo, mezclas generalmente de unos y otros polímeros, generalmente de ácido L o D-Láctico. Hay más de treinta años de experiencia con el uso del ácido láctico en cirugía ortopédica, con indicaciones limitadas pero buenos resultados.

En general, la mayor o menor rapidez en la pérdida de propiedades biomecánicas de estos materiales y, en último término la reabsorción de los mismos dependen de distintos factores¹⁵¹:

- Peso molecular del polímero.
- Estructura:
 - Amorfa o cristalina (el amorfo presenta mayor velocidad de degradación).
 - Macro o microestructura:
 - Microestructura: los derivados L tienen un tiempo de degradación más largo que los derivados DL.
 - Macroestructura: El proceso de reforzamiento de algunos sistemas como el BIOSORB[®] (Bionx) aumenta el período de degradación.
- Disponibilidad de agua
- Tamaño y geometría del material
- Otros: PH del medio, temperatura, etc

En realidad, la pérdida de resistencia mecánica de un implante absorbible determinado, o su tiempo de reabsorción completa, dista de ser fácilmente estandarizable. Parece indicado utilizar sistemas de corto período de reabsorción para procedimientos quirúrgicos en bebés de pocos meses de edad (menos de un año).

Según la experiencia mostrada en sistemas de osteosíntesis absorbible por el Hospital Doce de Octubre de Madrid en el que se emplearon: Lactosorb[®] en sesenta y tres pacientes y Biosorb[®] en cuatro pacientes durante 1997-1999, los resultados en términos de estabilidad conseguida y bajo índice de complicaciones fueron altamente satisfactorios¹⁵².

Sailer y cols.¹⁵³ mostraron su experiencia en veintiún pacientes pediátricos en los que emplearon como material de osteosíntesis polímeros reforzados de PDLLA y PLA/PGA tanto extra como intra-cranealmente. Según los investigadores no hubo ningún caso que mostrase intolerancia al material, ni infecciones ni desplazamientos del mismo. Destacan la estabilidad del material, comparable a la que ofrecen las clásicas mini-

placas de titanio. El tiempo de reabsorción estimado para PDLA estaba entre uno y dos años mientras que para PLA/PGA era menor de un año.

Lades y Kriener¹⁵⁴ han publicado un artículo en el que exponen su experiencia al tratar a doce pacientes con fracturas mandibulares, cuatro de ellos con el sistema de fijación absorbible MacroSorb[®] (Macropore) y ocho con PolyMax[®] (Synthes). Ambos sistemas están compuestos por 70.30 L/DL ácido poliláctico de estructura amorfa. Un caso se complicó con una osteomielitis que ocasionó pérdida de parte del cuerpo de la mandíbula y en otro caso no se unió la fractura. El resto de los pacientes no presentaron ningún signo clínico o radiológico de dislocación, pseudoartrosis o rotura de las miniplacas. De las veintidós mini-placas colocadas se expusieron dos de ellas pero no causaron ningún signo de infección local en los tejidos blandos. Salvo en los dos casos nombrados anteriormente se apreciaba consolidación ósea entre los fragmentos a los tres meses de la intervención. Para estos autores estas mini-placas absorbibles son fáciles de manejar y adaptar por su diámetro de 2mm y son buenos sistemas para proporcionar estabilidad en la osteosíntesis mandibular.

No son tan alentadores los resultados obtenidos por parte de estos mismos autores¹⁵⁵ en el artículo publicado en esa misma revista unos meses más tarde. En esta ocasión intervinieron a dieciocho pacientes, seis de ellos con el sistema de fijación absorbible MacroSorb[®] (Macropore) y doce con PolyMax[®] (Synthes). Diez pacientes no presentaron problemas y la fijación resultó estable. Dos pacientes presentaron reacción a cuerpo extraño a los tres y cuatro meses de la intervención, a cuatro pacientes se les fracturaron las mini-placas y en otro dos hubo colapso mandibular.

Chamorro Pons y cols.¹⁵⁶ publicaron un artículo en el que trataron cinco casos de cirugía ortognática bimaxilar fijando el maxilar superior mediante mini-placas y tornillos absorbibles con el sistema POLIMAX[®] de la casa Stratec Medical-Synthes. Este material está compuesto por poli-L/DL-láctida en proporción 70:30 como ya se expuso anteriormente, lo que asegura un proceso de degradación a las ocho semanas del 32%, a los seis meses del 70% y a los dos años del 100%. Este sistema presenta un diseño más ergonómico (bajo perfil, cabezas de los tornillos encastradas) y un set de instrumental de reducidas dimensiones que ha demostrado en su test de mercado tanto

en USA como en nuestro país su avanzada tecnología y calidad. La fijación del maxilar superior fue adecuada en cuatro de los cinco casos, por lo que tuvieron que reintervenir al paciente colocando dos miniplacas de titanio como refuerzo. A pesar de haber obtenido unos buenos resultados y un número escaso de complicaciones tras un seguimiento superior al año, no recomiendan el empleo de este material en grandes avances o rotaciones importantes, recomendando en estas situaciones asociar un método de fijación adicional fácil de retirar como los alambres circuncingomáticos.

Existen pocas publicaciones que reporten las experiencias en cuanto a fijación de cirugía ortognática bimaxilar con series de pacientes y un control de la evolución razonables que permitan hacer un juicio de la efectividad en la estabilidad ósea y determinar si se presenta alguna reacción tisular. El estudio más representativo que hemos encontrado sería el de Ashammakhi y cols.¹⁵⁷ quienes usaron mini-placas y tornillos del sistema Biosorb[®] (copolímero de ácido poliláctico y poliglicólico 80:20 reforzado) en ciento sesenta y un niños y cuatro adultos con un periodo de observación de tres años y medio. Durante la cirugía el manejo de este sistema no presentó complicaciones aunque sí refieren los autores que la técnica es más dificultosa que la empleada con las placas tradicionales de titanio y proporcionó fijación estable en todos los casos salvo en dos. Ocurrieron complicaciones postoperatorias en doce pacientes, es decir, en el 7,3% de los casos pero que no interfirieron en el resultado final de la corrección quirúrgica.

Otro estudio mucho menos representativo que el anterior en cuanto a fijación ósea en osteotomías bimaxilares sería el publicado por Edwards y cols.¹⁵⁸ quienes trataron a veinte pacientes usando miniplacas y tornillos de ácido poliláctico-poliglicólico sin encontrar problemas ni de infección o dehiscencia, ni de inestabilidad ni de maloclusión durante los doce o veinticinco meses que duró el seguimiento postoperatorio. A pesar de tan buenos resultados estos autores destacan el hecho de que la media de avance maxilar fue de 5.5mm y la de avance mandibular de 5mm con lo que la efectividad de este tratamiento con material absorbible no se puede extrapolar a movimientos más extensos.

Debido a que un dispositivo de fijación absorbible tiene menor fuerza que su contraparte metálica de similar tamaño y volumen, es pertinente considerar a este tipo de material como de fijación interna semi-rígida que permite algo de flexión del material en mínimo grado y microdesplazamientos de los segmentos óseos. Estos hallazgos clínicos y características del material parecen permitir el ajuste ortodóncico temprano y detallar la oclusión dental. La fijación interna semi-rígida permite incrementar las fuerzas de carga que serán transmitidas al hueso, permitiendo igualmente un mejor acomodo de la articulación temporomandibular¹⁵⁹.

-En cirugía orbitaria:

Se emplea tanto en el niño¹⁶⁰, como en el adolescente¹⁶¹ y en el adulto^{162,163} en forma de materiales termoplásticos que son moldeables con temperatura, la cual se logra con solución de cloruro polivinílico de cloruro de calcio que viene en una bolsa térmica.

En un trabajo publicado en la página web de la SECOM¹⁶⁴ se evaluaba el comportamiento de un copolímero de degradación intermedia, amorfo, formado por ácido poliglicólico (PGA) en un 18% y ácido poli-L-láctico en un 82% llamado Lactosorb[®]. Los autores lo emplearon en doce pacientes, dos casos pediátricos y diez adultos jóvenes con fracturas orbito-malares y tipo Blow Out. Este material en forma de placas y tornillos proporcionó una fijación y estabilización satisfactoria. Las ventajas e inconvenientes encontrados por estos autores a los copolímeros absorbibles son:

- Ventajas:

1. No producen migración intraósea, con la consecuente reoperación para su extracción, como en el caso del titanio sobretodo en niños y jóvenes.
2. No transmiten la sensación térmica como los metales.
3. Los copolímeros se reabsorben en un plazo que varía entre 10-15 meses.
4. Al no ser metales, no interfieren con estudios como la Tomografía Axial Computerizada (TAC) , las Resonancias Magnéticas Nucleares (RMN) o la Radioterapia.
5. No sufren deslizamientos una vez fijados.

Como inconvenientes cabe destacar que no resuelven el enoftalmo preoperatorio porque no reponen volumen.

Existe algún estudio en el que incluso cinco años después de la colocación del ácido poliláctico (PLA) para reconstrucción del suelo de la órbita éste no había completado su reabsorción¹⁶⁵.

Fernández Sanromán y cols.¹⁶⁶ publicaron un artículo en el que presentan los resultados obtenidos en el tratamiento de ocho pacientes con defectos menores de tres centímetros del suelo de la órbita secundarios a fracturas del complejo órbita-zigomático tratados con láminas de Vicryl® (polyglactin 910). Ninguno de los pacientes presentó complicaciones postoperatorias como infección local, migración o extrusión del implante. Se apreció una adecuada reducción de la fractura ósea en todos los casos salvo en uno, en el que la TC constató una inadecuada restitución del volumen orbitario existiendo un aumento del mismo con enoftalmos secundario. Estos autores sugieren que las láminas de Vicryl® pueden ser una buena opción en la reconstrucción de defectos pequeños o moderados del suelo de la órbita. En los casos de grandes defectos, fracturas conminutas o pérdida de volumen infraorbitario son necesarios otros materiales con mayor rigidez y que aporten volumen para la reconstrucción del suelo de la órbita, quizás el uso de auto-injertos junto con los nuevos biomateriales pueden ser las mejores opciones.

Como hemos podido observar en el estudio anterior la polyglactin 910 sólo puede usarse en la reparación de pequeños defectos debido a sus propiedades mecánicas débiles y a la rápida reabsorción que presenta por lo que se han investigado los polímeros de alto peso molecular compuestos por ácido L-láctico en la reparación de fracturas de suelo de órbita de uno a tres centímetros cuadrados obteniendo excelentes resultados a largo plazo en los seis pacientes intervenidos¹⁶⁵.

En **Farmacología:**

Los polímeros de ácido láctico y glicólico que constituyen las microesferas permiten modificar ciertos parámetros cinéticos y la bio-distribución de las moléculas

transportadas lo que se traduce en una administración selectiva y controlada del fármaco, particularmente en el tratamiento del cáncer, afecciones de la piel, mucosa y enfermedades infecciosas¹⁶⁷.

Éstas formulaciones de liberación prolongada pueden ser administradas por vía oral¹⁶⁸, parenteral¹⁶⁹, o en contacto de los tejidos¹⁷⁰. Un fármaco en el seno de una matriz de polímero absorbible asegura la protección del principio activo y su liberación progresiva y controlada, a medida que se hidroliza el polímero.

En **Dermatología:**

El ácido glicólico es un alfa-hidroxiácido frecuentemente prescrito por dermatólogos y cirujanos plásticos. Se le denomina también como ácido hidroxiacético y como ácido 2 hidroxietanoico. Se puede obtener de forma natural de la caña de azúcar.

Debido a su acción exfoliante actúa sobre la piel como humectante, queratoplástico o queratolítico dependiendo de las propiedades utilizadas, el tiempo de exposición y el vehículo empleado.

Algunos estudios han tratado de evaluar cualitativa y cuantitativamente a nivel histológico los efectos del ácido glicólico sobre la piel de la cara. Para ello emplearon cuatro tratamientos: ácido glicólico 35% y 50% con tres y seis aplicaciones cada uno. Estos resultados permitieron comprobar que el ácido glicólico mejora las arrugas finas de la piel facial humana, recomendándose el tratamiento de ácido glicólico al 35% con seis aplicaciones como el más adecuado¹⁷¹.

El ácido glicólico disminuye el pH de la zona tratada, lo que promueve la movilización de agua desde la dermis a la capa córnea; esta capacidad de hidratación favorece la remoción del estrato córneo¹⁷².

Durante muchos años la principal función de los ácidos era ajustar el pH del producto para su aplicación en piel aunque también se han empleado para el tratamiento

de diversas alteraciones relacionadas con anomalías de la queratinización como: ictiocitosis, hiperqueratosis y acné¹⁷³ y para el tratamiento de lesiones hiperpigmentadas de la piel como: melasma, léntigo solar, efélides y discromías¹⁷⁴.

El tratamiento con ácido glicólico promueve la reducción de los signos del envejecimiento cutáneo¹⁷⁵. Estos beneficios se atribuyen a un incremento en la proliferación celular y a la activación funcional de los fibroblastos en la síntesis de colágeno¹⁷⁶.

Se ha estudiado in vitro la influencia de los ácidos láctico y glicólico en la difusión a través de la epidermis humana de cuatro compuestos utilizados como modelo de penetrantes de diferente lipofilia: 5-fluorouracilo(5-FU), 2-feniletanol (2-FE), 4-fenilbutanol (4-FB) y 5-fenilpentanol (5-FP). En este estudio se observa cómo el tratamiento de la membrana con ambos ácidos incrementa el coeficiente de permeabilidad de los compuestos ensayados excepto en el caso del 5-fenilpentanol (5-FP), cuya capacidad de penetración no se modifica en presencia de dichos ácidos. Algo muy distinto ocurre con el compuesto más hidrófilo, el 5-fluorouracilo(5-FU), para el que su capacidad de penetración a través de la piel en presencia de ácido láctico o de ácido glicólico es aproximadamente treinta veces superior a la que muestra cuando dichos ácidos no se encuentran presentes¹⁷⁷.

La investigación bioquímica ha desarrollado el diseño de poliésteres y polímeros de elevado peso molecular a partir de monómeros cíclicos, lo que permite la fabricación del material según la resistencia y rigidez deseadas⁹⁶.

La esterilización de estos materiales absorbibles se realiza mediante radiación, con riesgo de pérdida de sus propiedades biomecánicas en esterilizaciones repetidas, o mediante el empleo del óxido de etileno demostrándose en diferentes estudios experimentales la pérdida total de la capacidad de osteoinducción de determinados materiales tras esterilización con óxido de etileno^{178,179}.

El ácido glicólico se ha empleado en formulaciones de champús para acelerar la descamación natural del cuero cabelludo, facilitando la eliminación de escamas y de

residuos químicos (efecto peeling), al tiempo que acentúa la penetración de productos tónicos capilares de uso tópico al disminuir el grosor de la capa córnea¹⁸⁰.

También se ha empleado para relleno de arrugas y el tratamiento de la lipoatrofia facial con excelentes resultados sobretodo en el tercio inferior facial como se muestra en el estudio de Woerle y cols.¹⁸¹ en el que se trataron a trescientos pacientes.

En **Odontología:**

La Periodoncia fue una de las ramas pioneras de la Odontología en la búsqueda de recuperar aquellos tejidos perdidos por procesos patológicos. Desde sus orígenes tuvo como objetivo reparar en forma predecible el aparato de inserción de aquellos dientes que mostraban pérdida de tejido conectivo de soporte y hueso alveolar por causa de periodontitis¹⁸².

Desde principios de la década de los años ochenta se han investigado diversos biomateriales que han ampliado el espectro de posibilidades a la hora de tratar una lesión periodontal. El estudio de estos materiales aplicados a la cicatrización de las heridas ha derivado en la modalidad de tratamiento denominada: Regeneración tisular guiada. Esta técnica no se conforma con mejorar las condiciones biológicas y restablecer la salud mediante la reinscripción o la nueva inserción de fibras sobre la superficie radicular tratada, sino que avanza hacia la recuperación de los tejidos perdidos¹⁸³.

La regeneración tisular guiada (RTG) se basa en la colocación de membranas por debajo de los colgajos mucoperiósticos para proteger el coágulo, favorecer la generación de un espacio y excluir las células que provienen del epitelio gingival y el tejido conectivo.

Hasta hace unos años, las membranas utilizadas eran de materiales no reabsorbibles (e-PTFE, Gore-Tex, AZ...) que, aunque han demostrado su eficacia, conllevan una serie de inconvenientes como son la necesidad de una reintervención

para su eliminación, la colonización bacteriana y sobreinfección, la dificultad de manejo en algunos casos, etc....

Estos problemas provocaron una línea de investigación para obtener materiales reabsorbibles en el campo de la RTG. Dentro de estos materiales se han utilizado los polímeros sintéticos y los derivados de los colágenos animales. Así pues, se han empleado membranas de colágeno, de ácido poliláctico, ácido poliglicólico o copolímeros de estos dos. La capacidad de estos materiales para favorecer la regeneración periodontal ha sido demostrada en múltiples estudios.

Robert y cols.¹²¹ evaluaron en un estudio realizado en ratas la biocompatibilidad y reabsorción de una membrana de ácido poliláctico de elevado peso molecular con oligómeros de PLA 50 demostrándose una tolerancia tisular excelente con mínima reacción inflamatoria.

En otro artículo publicado por alguno de estos mismos autores¹⁸⁴ se estudian tres tipos distintos de membranas de ácido DL-láctico que contenían 0%, 10% y 30% respectivamente de oligómeros (monómeros de bajo peso molecular) para el tratamiento de sesenta y cinco defectos periodontales creados en seis perros beagle. Se sacrificaron los animales de dos en dos a los dos, cuatro y seis meses de la intervención. Al comparar los resultados obtenidos con cualquiera de estas membranas con el control se observaron diferencias estadísticamente significativas. Los tres tipos de membranas fueron bien toleradas y la reabsorción de las mismas comenzó en la zona coronal para irse extendiendo progresivamente en dirección apical con un tiempo de reabsorción relacionado al parecer con el contenido de oligómeros ya que las membranas que contenían un 30% de oligómeros se reabsorbían en un 64% en dos meses, cifra de reabsorción obtenida por las del 10% a los cuatro meses y a los seis meses en el caso de las membranas del 0%.

En el estudio clínico de Mattson y cols.¹⁸⁵ se trataron veintitrés defectos de dos y tres paredes en diecinueve pacientes comparando las membranas de colágeno bovino con las de un copolímero de ácido poliláctico-poliglicólico. Cuando se evaluaron los resultados a los seis meses de la intervención, se encontró que ambas membranas

producían resultados clínicos similares sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos materiales aunque la muestra no es lo suficientemente amplia como para alcanzar significación. La elección de una u otra membrana dependerá de las preferencias del clínico. Por ejemplo, las membranas de colágeno son más fáciles de manipular en la región interdental que las del polímero y hay más variedad de formas y tamaños. Por el contrario, las de PGA/ PLA son más fáciles de suturar y no tienen tendencia a desplazarse o a desgarrarse cuando se aplica la tensión a la sutura. Los resultados de este estudio indican que ambas membranas pueden recomendarse para el tratamiento de los defectos intraóseos localizados en la región interdental.

La membrana reabsorbible sintética de polímero líquido Atrisorb[®] (Atrix Lab., Fort Collins, CO) está compuesta por un polímero de ácido láctico disuelto en N-metil-2-pirrolidona. Este material tiene una consistencia de solución, que al contacto con el agua u otras soluciones adquiere consistencia rígida lo que le permite una buena adaptación al defecto periodontal. El polímero se irá eliminando mediante hidrólisis con una tasa de reabsorción controlada para favorecer la regeneración.

Los estudios de este material con animales^{122,124} han demostrado biocompatibilidad y seguridad en perros beagle. Se ha comprobado su eficacia en la regeneración periodontal en defectos de furca de clase II en estos animales. También se demostró una bioabsorción completa del material entre los nueve y doce meses tras su implantación. En estos estudios no se constató un mayor grado de inflamación en los grupos tratados con Atrisorb[®] respecto a los grupos control.

Estos trabajos fueron ampliados posteriormente a humanos, estudiando el comportamiento del material en defectos periodontales de furcas clase II¹⁸⁶. Dichos estudios demostraron la eficacia de la barrera en la regeneración periodontal así como la ausencia de efectos adversos o contraindicaciones en su utilización.

Garret y cols.¹⁸⁷ constataron en un ensayo multicéntrico una eficacia similar del material frente a barreras no absorbibles en la regeneración y una menor tendencia a desarrollar abscesos o supuraciones. A todo esto hay que añadir un manejo más sencillo del material y la no necesidad de una reintervención para extirpar la membrana.

Otro aspecto importante de esta barrera es su manejo y aplicación. Rose y cols.¹²⁵ encuentran que debido a la aplicación directa del material sobre la lesión sin necesidad de preformarla se produce un contacto mas íntimo con las superficies radiculares. Esta aplicación directa favorece una menor contaminación bacteriana y un menor tiempo de la cirugía. Otra característica destacable de esta barrera es su propiedad antimicrobiana intrínseca que hace disminuir la presencia de abscesos y supuraciones.

Becker y colaboradores¹⁸⁸ usaron este material en defectos de furca clase II, defectos de dos y tres paredes y observaron al año una reducción significativa en la profundidad de bolsa de 2,5mm en la zona de la furca y de 4,1mm en defectos intraóseos.

En el estudio de Da Silva Pereira y cols.¹⁸⁹ se comparan histológica e histomorfométricamente la respuesta al tratamiento de dehiscencias creadas en las raíces distales de los terceros y cuartos premolares en seis perros mongrel. Uno de los defectos se trataba con una membrana de ácido poliláctico (Atrisorb[®]), otro con una membrana no absorbible de politetrafluoretileno expandido (ePTF), en otro de los defectos simplemente se hacía el debridamiento quirúrgico y el cuarto defecto se dejaba sin tratamiento. A los tres meses se sacrificaron los animales y se obtuvieron mejores resultados en los parámetros de regeneración tisular guiada evaluados en los defectos tratados con cualquiera de las dos membranas en comparación con los otros dos grupos. La mayor formación ósea la presentan las membranas de PLA en comparación con las de ePTFE o los grupos que se trataron con debridamiento sólo o el grupo control.

En concordancia con este estudio Caffesse y cols.¹⁹⁰ obtuvieron resultados similares al comparar una membrana reabsorbible de ácido poliláctico-poliglicólico con la de (PTFE-e) en defectos de furca Clase II en perros.

La membrana absorbible empleada en estos estudios (Atrisorb[®]), no necesita sutura para adaptarse a la forma radicular lo que puede explicar la buena respuesta ósea observada ya que la sutura puede facilitar la formación de tejido periodontal de granulación¹⁹¹ y otro factor que ha podido contribuir al la mejores resultados de la

membrana absorbible frente a la de (PTFE-e) es la no necesidad de una segunda cirugía para retirarla.

Por el contrario, en el estudio realizado por Kohal y cols.¹⁹² se trataron dehiscencias de 5mm en implantes colocados en seis perros beagle a los que se sacrificó a los seis meses de la intervención para realizar el estudio histológico e histomorfométrico. Se evaluaron tanto el aumento en altura ósea como la cantidad de hueso en contacto con el implante en los cuatro grupos de estudio. Al primer grupo se le colocó una membrana de ácido L/ DL-láctico, al segundo grupo se le colocó una membrana de ácido L/ DL-láctico reforzada con fosfato tricálcico, al tercer grupo se le trató con una membrana de (PTFE-e) y el cuarto grupo se quedó como grupo control. A diferencia de lo obtenido en los estudios anteriores aunque sin ser resultados estadísticamente significativos los mejores valores se obtuvieron con las membranas no absorbibles de (PTFE-e).

En el estudio de Zucchelli y cols¹⁹³ se compara la eficacia clínica de tres terapias quirúrgicas en el tratamiento de la recesión gingival grave. El primer grupo fue tratado mediante membranas reabsorbibles de ácido poliláctico, el segundo grupo fue tratado con membranas no reabsorbibles (PTFE-e) y el tercer grupo fue tratado mediante la combinación de un injerto de tejido conectivo con un colgajo desplazado coronalmente (técnica bilaminar). Los resultados al cabo de un año demostraban que se obtenían buenos resultados en el grado de cubrimiento radicular con las tres técnicas, no existiendo diferencias significativas entre las dos técnicas de RTG.

Otros estudios se han encaminado a comparar la eficacia que presentan las membranas de PLA solas comparadas con estas mismas membranas unidas a un injerto de hueso liofilizado desmineralizado. Así Trejo, Weltman y Caffesse¹⁹⁴ obtuvieron resultados igualmente satisfactorios con ambos procedimientos de regeneración tisular guiada en un estudio realizado en treinta pacientes sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos procedimientos al evaluar la profundidad de sondaje, la recesión gingival y la regeneración ósea a los seis y a los doce meses de la intervención.

En el artículo publicado por Hou y cols.¹⁹⁵ se compara la eficacia presentada por dos membranas absorbibles: Atrisorb[®] y Resolut[®] junto con hueso liofilizado y desmineralizado en el tratamiento de cuarenta defectos óseos encontrándose resultados igualmente satisfactorios a los tres y a los seis meses de la intervención con ambos tipos de membranas.

En el estudio publicado por Louis y cols.¹⁹⁶ se muestra la eficacia presentada al usar membranas de ácido L/ DL-láctico para cubrir un injerto de cresta ilíaca en tres pacientes que habían sufrido fractura mandibular por la gran atrofia de la misma que presentaban. En este estudio se realiza un seguimiento de veinticinco meses logrando no sólo reparar la fractura sino aumentar entre diez y doce milímetros la altura mandibular.

Durante muchos años, la única aplicación del polímero de ácido poliláctico-poliglicólico en el campo Odontológico ha sido en forma de membranas para la regeneración tisular guiada en cirugía periodontal. Conforme ha ido avanzando el tiempo se han buscado nuevas formulaciones del mismo que permitiesen ampliar sus indicaciones. Así, los laboratorios GHIMAS S.P.A., desarrollaron recientemente una nueva aplicación de este polímero sintético reabsorbible a base de ácido L-D-poliláctico y ácido poliglicólico con el nombre comercial de FISIOGRAFT[®] para poderlo aplicar en cirugía bucal y lograr el llenado de defectos óseos.

Estudios sobre este material^{32,33} han demostrado que se le pueden atribuir las siguientes características:

- ♦ Pequeña masa y gran superficie responsables de un tiempo de reabsorción total del polímero comprendido entre 3-4 meses a 6-8 meses. Según la proporción en la que se encuentren los dos polímeros en el copolímero podremos obtener una degradación más o menos rápida.
- ♦ Permeable a las células óseas.
- ♦ Al ser sintético no hay posibilidad de patologías cruzadas.
- ♦ Gran ductilidad.

- ♦ Biotolerable y biocompatible ya que es reabsorbido y biodegradado a través del ciclo de Krebs.
- ♦ Facilmente manejable.
- ♦ Permite una consolidación más rápida del tejido óseo neoformado sin fenómenos de inflamación tisular ni a corto ni a largo plazo.
- ♦ Útil en el mantenimiento de crestas alveolares, llenado de alveolos postextracción y de las cavidades postextirpación de quistes o granulomas.

Las indicaciones de Fisiograft[®] según la casa comercial serían¹⁹⁷:

defecto intraóseo de una pared	Fisiograft [®] Esponja
defecto intraóseo de dos paredes	Fisiograft [®] esponja o bien Fisiograft [®] Gel mezclado con el polvo
defecto intraóseo de tres paredes	Fisiograft [®] Gel mezclado con el polvo o bien sólo Gel o sólo Polvo
defecto óseo circunferencial	Fisiograft [®] Gel
Alveolos post extracción	Fisiograft [®] Gel
Cavidades postextracción de quistes o granulomas de 1-2 cm	Fisiograft [®] Gel mezclado con el polvo
Cavidades postextracción de quistes o granulomas de más de 2 cm	Fisiograft [®] Esponja

Existe un artículo¹⁹⁸ sobre el empleo de este material para prevenir o reducir la reabsorción de la cresta alveolar tras la extracción dentaria mediante la aplicación del mismo en comparación con la cicatrización normal por formación de coágulo y evaluar histológicamente la cantidad y calidad del hueso formados en los alveolos a los seis meses de haber puesto el biomaterial. Participaron treinta y seis pacientes a los que se les rellenaron ventiséis alveolos con una esponja de Fisiograft[®] mientras que trece alveolos quedaron sin relleno. Las mediciones clínicas a los seis meses revelaron:

III. Introducción

Medidas tomadas	Alveolo sin relleno	Alveolo relleno con Fisiograft®
mesial	-0,6	-0,2
medio	-0,8	+1,3
distal	-0,8	-0,2

Como vemos en la tabla, la pérdida de altura alveolar fue menor en los alveolos que se rellenaron con el biomaterial, incluso se ganó altura en la zona media vestibular. Las biopsias recogidas en los lugares de prueba revelaron que el hueso estaba mineralizado, maduro y bien estructurado y no se pudieron identificar partículas del material de relleno en ninguna de las diez biopsias. Por lo que a la vista de los resultados obtenidos parece que se puede prevenir la reabsorción del hueso alveolar con el uso de una esponja sintética de Fisiograft® y además la calidad del hueso formado parece ser óptima para la inserción de implantes dentales.



**IV. MATERIALES Y
METODOLOGÍA.**

4.1.- Materiales

Para la elaboración de este estudio experimental longitudinal prospectivo necesitamos los recursos animales, el material farmacológico, el instrumental quirúrgico, el material de relleno y las membranas de recubrimiento óseo, el material para el estudio histológico e histomorfométrico y todo lo necesario para el estudio estadístico.

4.1.1 *Recursos animales:*

Para la realización del presente trabajo contamos con la ayuda del Servicio de experimentación animal del Hospital Militar Gómez Ulla de Madrid. Efectuamos nuestra intervención quirúrgica a doce minipigs adultos procedentes de una granja de producción de animales de experimentación (Distrizoo, Madrid, España).

El estudio fue aprobado por el comité ético para experimentación animal del Hospital Militar Central Gómez Ulla y se llevo a cabo siguiendo las normas de la Directiva del Consejo de 24 de noviembre de 1986 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (86/609/CEE).

Todos los animales fueron tabulados en las dependencias del laboratorio de dicho Hospital, alimentados con una dieta convencional de laboratorio y supervisados por un veterinario.

El proyecto experimental se encuentra en la categoría C, siguiendo la clasificación de la “Institutional Animal Care and Use Comité (IACUC)”, en la que se incluyen los procedimientos que van a inducir dolor moderado, malestar o estrés que será eliminado con los anestésicos o analgésicos apropiados.

4.1.2 Material farmacológico:

- Para la preanestesia:

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Carazolol	Suacron [®]	Beta bloqueante de receptores adrenérgicos no específico que actúa a nivel del sistema nervioso autónomo. Produce una reducción del trabajo cardíaco y un menor consumo de oxígeno.
Azaperona	Stresnil [®]	Agente sedante / tranquilizante del grupo de las butiroferonas que actúa a nivel del S.N.C.
Sulfato de atropina	Sulfato de atropina	Parasimpaticolítico, antiespasmódico y antisecretor gástrico.

- Para la inducción de la anestesia:

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Clorhidrato de ketamina	Imalgène 1000 [®]	Anestésico para cualquier tipo de intervención.
Midazolam	Dormicum [®]	Derivado del grupo imidazobenzodiazepínico con efectos sedantes e hipnóticos muy rápidos y de gran intensidad. Además posee propiedades ansiolíticas, anticonvulsivantes y miorelajantes.

IV. Materiales y Metodología

- Para el mantenimiento de la anestesia y ventilación:

PRINCIPIO ACTIVO
Oxígeno
Oxido Nitroso
Propofol

- Para la reversión de la anestesia:

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Flumazenilo	Anexate [®]	Imidazobenzodiazepina que actúa como antagonista de las benzodiazepinas bloqueando específicamente por inhibición competitiva los efectos ejercidos en el S.N.C. por dichas sustancias

- Para el sacrificio de los animales:

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Pentobarbital sódico	Dolethal [®]	Compuesto derivado del ácido barbitúrico, de acción corta, cuyo principal efecto es deprimir el S.N.C. debido a una disminución en el consumo de oxígeno por el cerebro

- Para el postoperatorio:

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Penicilina G sódica	Penilevel [®]	Tratamiento y profilaxis de infecciones producidas por gérmenes penicilín-sensibles

4.1.3. Material quirúrgico:

- ◆ Jeringa de anestesia, agujas separadores y espejos..
- ◆ Aspiración quirúrgica.
- ◆ Porta, pinzas y tijeras.
- ◆ Sutura absorbible de 2-0 (Vicryl[®]) y seda.
- ◆ Mango bisturí/ Hojas nº 15.
- ◆ Compactadores.
- ◆ Gasas estériles.
- ◆ Micromotor quirúrgico. Se utiliza en equipo de perforación Controller Set de Nobel Biocare para la preparación de los lechos óseos.
- ◆ Pieza de mano quirúrgica.
- ◆ Fresas de Trefina de cinco milímetros de diámetro
- ◆ Chinchetas para la fijación de la membrana.
- ◆ Martillo y escoplo.
- ◆ Sierra para obtener la muestra una vez sacrificados los animales (Fig.1).



Figura 1: Sierra de corte

4.1.4. Material de relleno: Membranas y ácido poliláctico-poliglicólico.

Para la realización de este estudio se emplearon las membranas de colágeno equino liofilizado Biocollagen® (Fig.2) comercializadas por los laboratorios Biotek y caracterizadas por: un tiempo de reabsorción de dos meses, una anchura y longitud de 25mm y un espesor de 0,1mm.



Fig.2: Membrana de colágeno

Como material de relleno se utilizó un copolímero totalmente sintético de ácido poliláctico y poliglicólico llamado Fisiograft® de los laboratorios Ghimas indicado para el rellenado de defectos óseos. Las características principales de este producto han sido detalladas en las páginas sesenta y sesenta y uno a las cuales nos remitimos.

Este compuesto se presenta en diferentes envases clínicos:

- ⇒ **Gel:** (Fig.3). Cada jeringuilla monodosis gel de aproximadamente 500 Mg. contiene:
- Ácido poliláctico copolímero poliglicólico 100 Mg.
 - Mezcla de PEG 400 Mg.



Figura 3: Fisiograft gel

- ⇒ **Esponja:** (Fig. 4). Cada monodosis esponja de 183 Mg. contiene:
- Ácido poliláctico copolímero poliglicólico 53 Mg.
 - Dextrano 130 Mg.

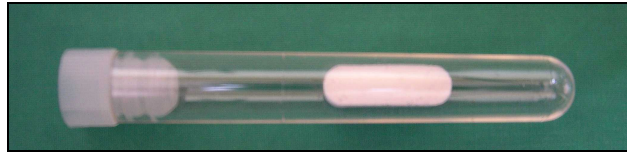


Figura.4: Fisiograft esponja

4.1.5 Material para el estudio histológico e histomorfométrico.

- ◆ Formaldehído al 4% (Panreac Química, Barcelona, España)
- ◆ Etanol al 96% (Panreac Química, Barcelona, España)
- ◆ Rotuladores indelebles
- ◆ Portas y cubres
- ◆ Glicolmetacrilato (Sigma, Steinheim, Alemania).
- ◆ GMA (Technovit[®] 7200 VLC Embedding Media, Heraeus-Kulzer, Wehrheim, Alemania)
- ◆ Resina de metilmetacrilato fotopolimerizable (Technovit[®] 7210 VLC Adhesive, Heraeus-Kulzer, Wehrheim, Alemania).
- ◆ Technovit[®] 4000
- ◆ Calibrador micrométrico
- ◆ Sistema de corte y pulido EXAKT (Vertriebs, Nordestedt, Alemania), que permite obtener cortes histológicos del tejido óseo sin descalcificar e incluye:

⇒Unidad de corte (Cutting Grinding System), con sierra diamantada de 0,2 mm de espesor. (Fig. 5)

⇒Unidad de pulido (Micro Grinding System). (Fig. 6)

⇒Unidad de polimerización (Light Polymerization Unit). (Fig. 7)

⇒Unidad de prensado adhesivo (Precision Adhesive Press).



Fig.5: Unidad de corte



Figura 6: Unidad de pulido

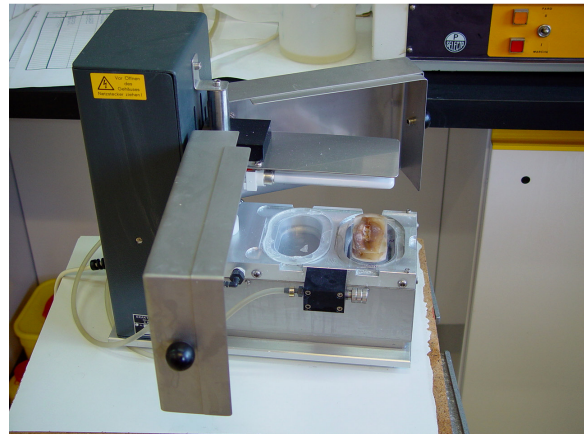


Figura 7: Unidad de fotopolimerización

- ◆ Hojas de pulido de grano grueso P500 (Carbo Schröder, Dusseldorf, Alemania) y grano fino P2000 (Carbo Schröder, Dusseldorf, Alemania).
- ◆ Líquidos para tinciones según demanda para cada muestra.
- ◆ Cámara de video SICOLOR C810 (Siemens, Munich, Alemania).
- ◆ Microscopio óptico III RS (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania) con conexión de cámara de video y con aumentos 4x ,10x y 40x.
- ◆ Lupa de aumento WILD M7A (Leica, Heerbrugg, Suiza) con conexión de cámara de video.
- ◆ Objetivo fotográfico de 55 mm (Nikon, Tokio, Japón)
- ◆ Soporte para fotografías macroscópicas.

IV. Materiales y Metodología

- ♦ Ordenador con procesador Pentium IV y sistema operativo Windows XP (Microsoft, Redmond, Estados Unidos)
- ♦ Sistema general de proceso y análisis de imagen MIP 4 Advanced (Consulting de Imagen Digital S.L., Barcelona, España)

4.2.- Metodología

La metodología planteada en nuestro estudio se llevó a cabo en 8 fases:

- *1^a Fase: Establecimiento de los grupos experimentales.*
- *2^a Fase: Sedación y anestesia*
- *3^a Fase: Intervención quirúrgica.*
- *4^a Fase: Control y seguimiento.*
- *5^a Fase: Sacrificio y toma de muestras.*
- *6^a Fase: Tratamiento de las muestras.*
- *7^a Fase: Estudio histomorfométrico e histológico.*
- *8^a Fase: Análisis estadístico de los resultados*

1^a Fase: Establecimiento de los grupos experimentales.

Para sistematizar el procedimiento empleamos los doce cerdos adultos de la raza minipig dividiendo la muestra en cinco grupos según el tiempo de espera hasta el sacrificio y valoración histológica e histomorfométrica. En la tabla 1 se resumen los datos pertenecientes a cada uno de los animales con los que se ha experimentando en este estudio.

2^a Fase: Sedación y anestesia.

Tras mantener en ayuno de 24 horas de alimento y de 12 horas de agua a los minipigs a intervenir se transportaron desde las jaulas al quirófano aplicándoles Azaperona (0,025ml/ Kg.).

Una vez situados en la sala contigua al quirófano se premedicaron con Carazolol (0,02 ml/ Kg.) y Sulfato de Atropina (0,5-1ml por animal), transcurridos unos minutos, los síntomas de la sedación se hacían evidentes (Figura nº 8), momento en el que se podía comenzar a rasurar la zona a intervenir y se subía al animal a la camilla para introducirlo en el quirófano.

IV. Materiales y Metodología

La inducción de la anestesia se realizó con una inyección intramuscular de Clorhidrato de Ketamina (0,05ml/ Kg.) y Midazolam (0,1ml/ Kg.) y se mantuvieron con una perfusión de Propofol (10ml/ Kg./hora), intubación endotraqueal y ventilación (60% de NO₂ y 40% de O₂) a un volumen de 12ml/ Kg.

Nº de animal	Nº de chip	Grupo de estudio
1	359156A	9 meses
2	451450A	9 meses
3	916623A	6 meses
4	122435545A	3 meses
5	737867	3 meses
6	117944465A	2 meses
7	122373543A	2 meses
8	722584A	2 meses
9	764336	6 meses
10	122364657A	1 mes
11	744569	1 mes
12	117327767A	1 mes

Tabla 1: Distribución de los grupos de estudio



Figura nº 8: Animales sedados en la sala contigua al quirófano.

3^a Fase: Intervención quirúrgica.

Una vez intubados y anestesiados los animales se comenzó la intervención quirúrgica con la realización de una incisión sobre la cara interna de la tibia derecha del minipig. Se separaron las fascias musculares por planos hasta llegar al periostio (Figura nº 9). Una vez despegado dicho periostio se marcaron los cinco defectos en cada tibia mediante el empleo de una fresa de trefina de 5 mm de diámetro bajo continua y copiosa irrigación con suero salino frío para evitar el sobrecalentamiento del hueso, se prestó especial atención para no perforar la medular ósea de la tibia (Figura nº 10).



Figura nº 9: Localización de la cara interna de la tibia derecha del minipig

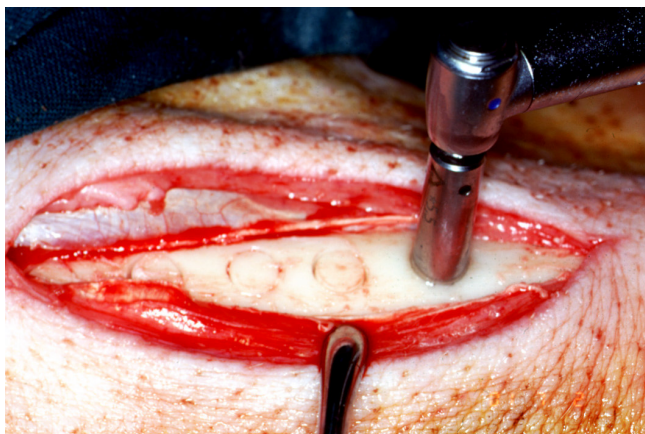


Figura nº 10: Vista de las cinco cavidades marcadas con la fresa de trefina

Una vez que se habían marcado con la fresa de trefina el diámetro y la profundidad de nuestras cavidades se retiraban los fragmentos óseos con la ayuda de un cincel y un martillo quirúrgicos (Figura nº 11). Se procedió a la distribución del relleno conforme a lo mostrado en las figuras nº 12 y 17.

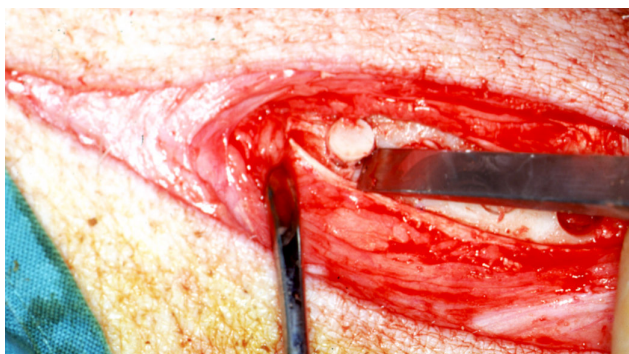


Figura nº 11: Empleo del cincel y martillo quirúrgicos en la retirada de los bloques óseos.

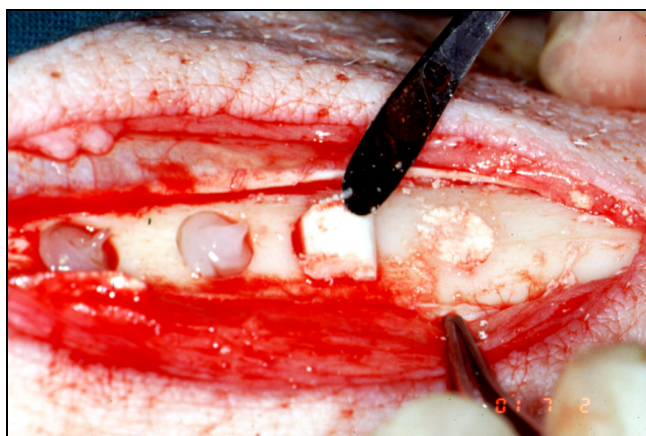


Figura nº 12: Distribución del biomaterial en las cavidades.

IV. Materiales y Metodología

Se recortó el sobrante de la membrana de colágeno para poder colocarla y fijarla mediante una chincheta (Figuras nº 13 y 14). Se suturaron los planos internos mediante Vicryl de 2/0 y la piel con seda de 2/0 (Figuras nº 15 y 16).

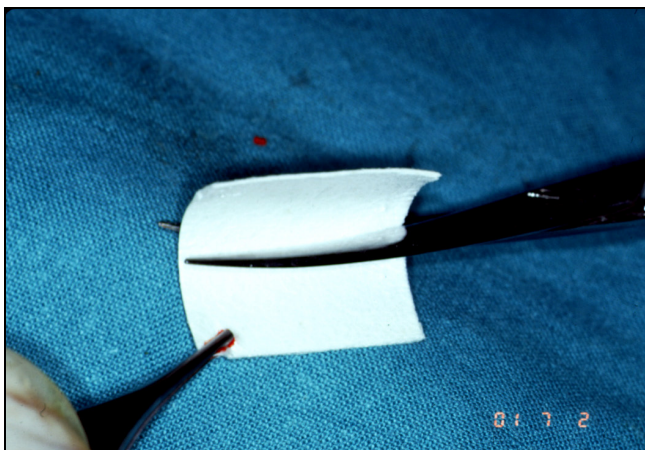


Figura nº 13: Membrana de colágeno equino

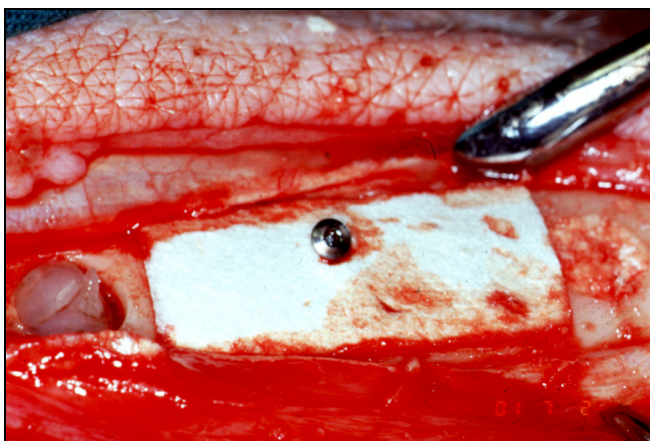


Figura nº 14: Membrana adaptada al hueso y fijada con una chincheta



Figura nº 15: Sutura de planos internos



Figura nº 16: Sutura de la piel

Finalizada la intervención quirúrgica, se hizo la reversión de la anestesia con Flumacenilo y se administró a cada uno de los animales 1.000.000 u.i. de Penicilina G sódica.

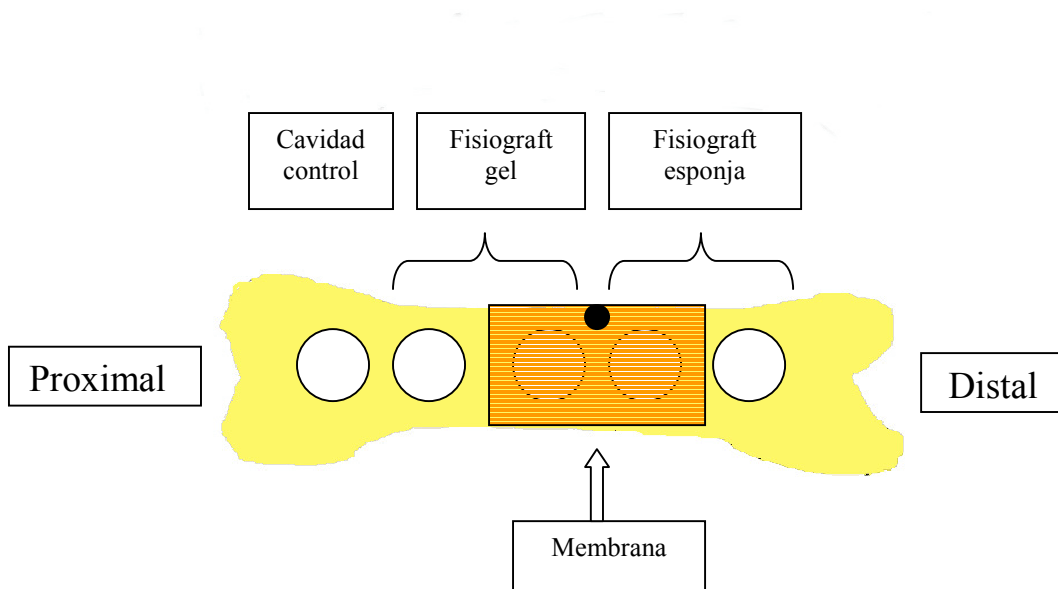


Figura nº 17: Muestra la distribución del biomaterial en cada una de las cavidades..

4ª Fase: Control y Seguimiento.

A la semana de la intervención se retiró la sutura y se valoraron los fenómenos de inflamación, edema y estado de la herida para posteriormente llevar a cabo un seguimiento de la evolución experimentada por cada uno de los mini-pig hasta completar el período de tiempo designado según el grupo de estudio al que perteneciesen.

5ª Fase: Sacrificio y toma de muestras.

Los animales se sedaron con 5ml de Dormicum® para posteriormente sacrificarlos mediante 10ml de Dolethal® (Figura nº 18). Trascurrida una hora aproximadamente ya se podía comenzar a desarticular el fémur y la tibia derecha de los animales sacrificados (Figura nº 19).

Una vez desarticulada la extremidad inferior derecha del animal se eliminaba todo el tejido blando (Figuras nº 20 y 21) y se reducía la longitud de la misma mediante el empleo de una sierra oscilante tomando como referencia la chincheta de titanio colocada entre la tercera y la cuarta preparación (Figuras nº 22 y 23). Dichas muestras se depositaron en los frascos con el formol y se derivaron al Departamento de Ciencias Morfológicas de la Universidad de Medicina de Alcalá de Henares donde realizamos el estudio histológico. Cada frasco fue previamente etiquetado indicando el número del animal, el nº del chip, el tiempo de tratamiento y la fecha de sacrificio.



Figura nº 18: Animal sacrificado



Figura nº 19: Desarticulación del fémur



Figuras n° 20 y 21: Extremidad inferior desarticulada y eliminación del tejido blando

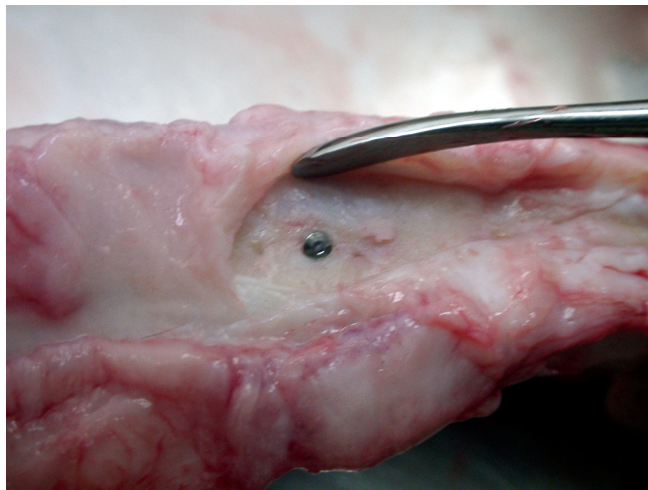


Figura n° 22: Localización de la chincheta

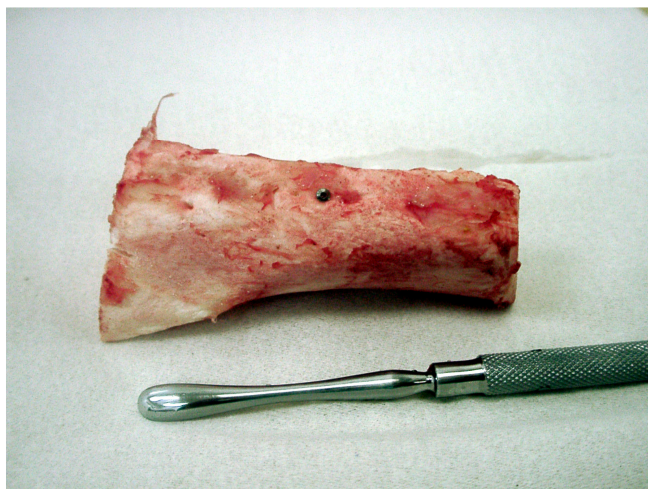


Figura n° 23: Muestra cortada antes de introducirla en el frasco con formol

6^a Fase: Tratamiento de las muestras.

Las muestras se llevaron al laboratorio en formol al 4% tamponado con bicarbonato que debía estar a Ph =7 pero por desprendimiento de CO₂ procedente del bicarbonato se producía un aumento no deseado de Ph y se volvía a medir en el laboratorio. En caso necesario se cambiaba el formol por otro nuevo de Ph =7 preparado igual que el anterior.

Se mantenían las tibias en este formol durante 15 días. Además de la alcalinización, el formol tamponado con bicarbonato provoca cambios de volumen en la médula ósea, lo que haría más idóneo el uso de formol tamponado con fosfato; sin embargo no se podía utilizar porque reacciona con la hidroxiapatita.

Se fotografiaron con la cámara digital todas las muestras y se eliminaron la región lateral y el borde anterior de las mismas para facilitar la inclusión.

Tras los quince días en formol se pasaban las muestras directamente a alcohol de 60° para eliminar dicho fijador y se seguía el protocolo habitual de deshidratación que comienza con dos pases sucesivos en alcohol de 60° aunque tuvimos que variar los tiempos empleados por el gran tamaño de las muestras (Tabla 3)

Transcurrido un mes aproximadamente se comenzaba con el periodo de inclusión. Se mantuvieron dos semanas en GMA al 100%, de ahí se pasaron otras dos semanas a GMA-T 7200 al 50%, después se tuvieron un mes en T-7200 al 100% y se volvieron a cambiar trascurrido este tiempo a otro nuevo T-7200 en el que permanecían hasta realizar la fotopolimerización mediante luz blanca (intensidad reducida) y luz azul(intensidad elevada), aplicada la primera durante dos horas y la segunda durante seis horas (Figura n^o 7).

Los bloques polimerizados fueron recortados en bloques de paredes paralelas y adheridos a dos portaobjetos de metacrilato de aproximadamente 1,5 mm (sándwich) mediante resina fotopolimerizable, utilizando la unidad de prensado y fotopolimerizando con luz azul durante 15 minutos .

Los cortes se realizarán por medio de la unidad de corte con una sierra de 0,2 mm de espesor de 200 micras de grosor (Figura nº 5) y posteriormente se pulían en la unidad pulidora (Figura 6) utilizando inicialmente con control automático una hoja de pulir de grano P500 hasta obtener un espesor de la muestra de 100 micras y después mediante control manual con una hoja de grano P2000, hasta conseguir la mayor transparencia posible en la muestra.

El nombre de las preparaciones comenzaba con las letras MAR, a continuación se escribía el número del minipig y separado de éste por un punto el número de la preparación. A la primera preparación que era la más alejada de la medular ósea le dábamos el número 1, a la siguiente el 2 y así sucesivamente hasta que no podíamos realizar más cortes (normalmente obteníamos de 5 a 6 cortes por animal).

Para los cortes de hueso incluido en metacrilato hemos usado distintas tinciones según el componente óseo que quisiésemos valorar:

- Mediante la reacción del *PAS* valorábamos grupos carbonilo formados sobre ciertos hidratos de carbono por oxidación previa por lo que para estudiar los proteoglicanos y las glucoproteínas hemos empleado colorantes que reaccionasen con los hidratos de carbono o glúcidos presentes en dichas sustancias.

- La técnica del *Azul alcian (A.A)* indica la presencia de proteoglucanos ácidos sulfatados (se tiñen de azul y forman estrías), coincidiendo con zonas de gran reabsorción ósea, debido a la liberación de los proteoglucanos de la matriz por la reabsorción osteoclástica.

- La técnica del *AA-PAS* al ser una combinación de las anteriores tiñe tanto los proteoglucanos como las glucoproteínas.

- La reacción metacromática del *Azul de toluidina*, al igual que la del azul alcian determina mucopolisacáridos ácidos, revelando por tanto la presencia de proteoglucanos. Con esta técnica obtendremos teñidos en azul los núcleos, partículas citoplasmáticas y el tejido óseo y teñidos en rojo los proteoglucanos.

- Por medio de la *Hematoxilina-Eosina* podíamos valorar en conjunto el tipo de hueso obtenido y las células presentes en el mismo ya que la hematoxilina tiñe el núcleo y la eosina el citoplasma celular. Esta técnica es superada en calidad por los resultados obtenidos por la tinción con azul de toluidina.

- El *Tricrómico de Masson*. Se emplea para valorar las fibras colágenas, la presencia de vasos o describir trabéculas óseas. Mediante el empleo de esta técnica el tejido óseo mineralizado adquiere un color verde mientras que la matriz ósea no mineralizada toma un color rojizo, algo más claro cuando se trata del osteoide y más intenso cuando es tejido conjuntivo. Los núcleos se tiñen en azul negrozco.

Tinción con *Picrosirius de Junqueira* (habitualmente denominado *Sirius*). Permite mediante el empleo de la luz polarizada el observar la situación y ordenación espacial de los fascículos de fibras colágenas.

En el ANEXO I. incluido al final de este capítulo detallamos para cada una de las tinciones empleadas los reactivos usados, la técnica realizada y la interpretación de los resultados obtenidos según la metacromasia de los distintos elementos celulares.

Las muestras teñidas fueron deshidratadas mediante alcohol al 96% y al 100%. Tratadas con citrosol (Panreac química SA, Barcelona, España) como disolvente y posteriormente cubiertas con un cubre-portaobjetos mediante el medio de montaje Depex (Panreac química SA, Barcelona, España).

Una vez obtenidas las muestras ya se procedió a su estudio histológico e histomorfométrico.

7^a Fase: Estudio histomorfométrico e histológico.

Mediante un programa informático específico (MIP-4.advanced) y la cámara de video con un objetivo de 55mm colocado el soporte de la misma a una altura de 35cm, se analizó la histomorfometría ósea dentro de cada uno de los pocillos.

En primer lugar se capturaron las imágenes y se guardaron en el disco duro del ordenador etiquetadas como se explicó anteriormente, posteriormente se calibraron las muestras con la ayuda de una regla transparente y mediante el empleo de nuestra macro se realizó una delimitación con líneas y segmentación de tonos de grises. Se consideraron las zonas como hueso mineralizado en función de las diferencias de tonos de grises que presentaban.

La valoración histológica se realizó en un microscopio óptico observando la muestra a 40, 100, 200 y 400 aumentos.

Una vez obtenidos los datos enumerados anteriormente se calculó la densidad de área en cada uno de los pocillos según la siguiente fórmula. Para evitar confusiones posteriores, a la densidad de área la vamos a denominarla desde ahora porcentaje de hueso neoformado esto es, el porcentaje de área del pocillo que es tejido óseo. Se expresa matemáticamente como:

$$\% \text{ HUESO NEOFORMADO} = \frac{\text{Hueso regenerado}}{\text{Área total del pocillo}} \times 100$$

8ª Fase: Análisis estadístico de los resultados

Este análisis estadístico se realizó en el Centro de Proceso de Datos de la Universidad Complutense de Madrid, empleando para ello el programa informático S.A.S 6.12.

En primer lugar realizamos una tabla de contingencia Tiempo-Pocillo para calcular el número de muestras pertenecientes a cada grupo experimental según el tiempo de tratamiento.

Por medio del Análisis de la Varianza calculamos cuantas cavidades correspondían a cada uno de nuestros cinco grupos de estudio y calculamos la media y la desviación típica.

Una vez obtenidos todos estos datos fuimos realizando la estadística descriptiva y analítica para cada uno de los tiempos experimentales, intentando confirmar si las diferencias existentes entre cada una de las cavidades para un mismo tiempo experimental eran significativas o por el contrario no lo eran.

ANEXO I

TINCIÓN CON AZUL DE TOLUIDINA

Reactivos:

- Hematoxilina Weigert (la misma que se utiliza en el tricrómico de Masson)
- Solución acetona/alcohol 1/1
- Agua oxigenada al 30 % p/v de 110 volúmenes (tal como viene en la botella)
- Solución al 1% de azul de toluidina en agua, a pH = 4

Técnica:

- | | |
|----------------------------|-------------|
| - Hematoxilina Wigert | 1 minuto |
| - Lavar con agua corriente | 5 minutos |
| - Acetona/alcohol | 3 segundos |
| - Agua oxigenada | 5 minutos |
| - Lavar con agua corriente | 5 minutos |
| - Azul de toluidina | 3-7 minutos |
| - Lavar con agua corriente | 5 minutos |
| - Acetona/alcohol | 3 segundos |
| - Lavar con agua corriente | 5 minutos |
| - Montar | |

Resultados:

En azul se tiñen los núcleos y partículas citoplasmáticas como los mastocitos así como el tejido óseo.

En rojo se tiñen los proteoglicanos debido a la reacción metacromática con los mucopolisacáridos ácidos.

TINCIÓN CON TRICRÓMICO DE MASSON (MODIFICACIÓN DE GOLDNER)

Reactivos:

- Hematoxilina Weigert

Se prepara mezclando a partes iguales las siguientes soluciones:

Solución A: 1g de hematoxilina en 100 ml de etanol absoluto (mantener 20 días a la luz hasta que envejezca).

Solución B: Cl₃Fe al 20% 4 ml
HCl al 35 % 1 ml
H₂O hasta 100 ml

- Solución de Fucsina ácida y Ponceau

Fucsina ácida 0'1 g
Ponceau de xilidina 0'2 g
H₂O 300 ml
Ácido acético glacial 0'6 ml

- Solución de Orange G

Orange G 2 g
H₂O 100 ml

- Solución de Ácido fosfomolibdico

Ácido fosfomolibdico 5 g
H₂O 100 ml

- Solución de verde luz

Verde luz 0'3 g
Ác. acético al 1 % 300 ml

Técnica:

- | | |
|-----------------------------|---------------|
| - Hematoxilina Weigert | 10 minutos |
| - Lavar con agua corriente | 5 minutos |
| - Fucsina ácida-ponceau | 10 minutos |
| - Aclarar con acético al 2% | |
| - Orange G | 5-10 minutos |
| - Aclarar con acético al 2% | |
| - Ácido fosfomolibdico | 3-5 minutos |
| - Aclarar con acético al 2% | |
| - Verde luz | 15-30 minutos |
| - Aclarar con acético al 2% | |
| - Lavar con agua corriente | 5 minutos |
| - Montar | |

Resultados:

En verde aparece el tejido óseo calcificado, en rojo el tejido conjuntivo, en un color rojizo aparece el tejido osteoide y en azul negruzco los núcleos.

TINCIÓN CON HEMATOXILINA-EOSINA

Reactivos:

- | | | |
|------------------------|------------------|--------|
| - Hematoxilina Weigert | | |
| - Solución de eosina | | |
| | Eosina | 1g |
| | H ₂ O | 100 ml |

Técnica:

- | | |
|----------------------------|-------------|
| - Hematoxilina Weigert | 10 minutos |
| - Lavar con agua corriente | 5 minutos |
| - Eosina | 4-5 minutos |
| - Lavar con agua corriente | 5 minutos |
| - Montar | |



V. RESULTADOS.

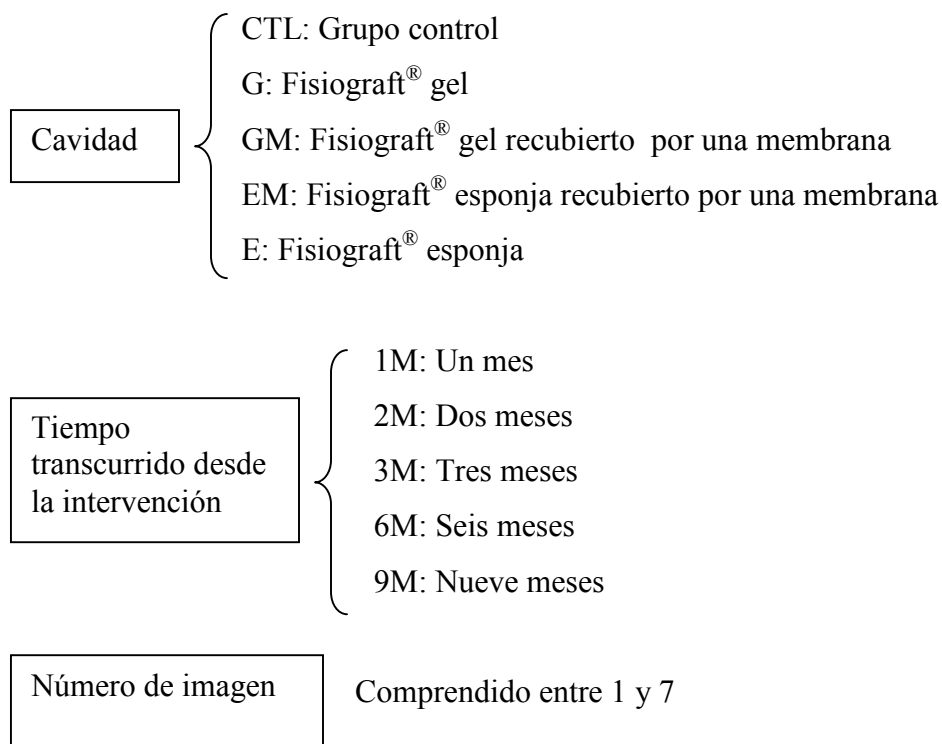
5.1 ESTUDIO HISTOLÓGICO: Hallazgos microscópicos por tiempo experimental

Entre los objetivos que nos propusimos al comenzar esta investigación figura el poder analizar individualmente las características histológicas del hueso neoformado en los grupos objeto de estudio, así como el realizar un estudio comparativo entre las características histológicas del hueso neoformado con el tejido óseo circundante

También quisimos observar si se cumplían los tiempos de reabsorción atribuidos por otros investigadores, y si se producían fenómenos de inflamación tisular a corto o a largo plazo.

A continuación describiremos los hallazgos histológicos que hemos considerado más relevantes de cada una de las cinco cavidades estudiadas según el grupo experimental al que perteneciesen (Tabla 1, pág. 84).

Tras la descripción histológica incluimos las imágenes a las que se irá haciendo referencia a lo largo de este capítulo. La numeración empleada corresponde a:



5.1.1.- PRIMER MES

Grupo control:

En la muestra 11 se identifica con nitidez el contorno original del defecto que tiene un diámetro de 5.5 mm. Se observa una cavidad central en la derecha de la imagen y el contorno del pocillo aparece tapizado en las secciones superficiales por una fina banda de hueso trabecular neoformado con un espesor variable de hasta 0,5 mm (CTL 1M 1). Dicho neohueso presenta una interfase nítidamente delimitada respecto del hueso originario (tinción más intensa).

El hueso trabecular contiene abundantes osteocitos y las trabéculas aparecen circundadas por una capa continua de osteoblastos activos (CTL 1M 2); entre ellas se extiende un tejido conjuntivo inmaduro, laxo, de aspecto mesenquimal poco celular.

Con el método tintorial Tricrómico de Masson (CTL 1M 3) puede identificarse una banda de matriz osteoide (color rojizo) entre el ribete osteoblástico y el hueso trabecular calcificado (color verde). Dependiendo de la profundidad de la sección puede observarse una imagen de repleción mayor de la cavidad, alcanzando en las secciones más profundas hasta la zona media del defecto, pero de forma irregular.

La colágena fibrilar neoformada no está en continuidad con la nativa del hueso circundante.

No se observa reacción inflamatoria ni en el hueso nativo ni en los componentes tisulares de la cavidad en proceso de neo-osificación, como se pone de manifiesto con luz polarizada.

En la muestra 12 el proceso de reosificación es similar al anterior, de tal forma que en las secciones superficiales muestran una fina banda periférica de hueso trabecular, que se va engrosando y a la vez madurando en las secciones inferiores, de tal suerte que en la más profunda el relleno es completo por hueso trabecular denso

desorganizado (CTL 1M 4). El contorno está definido existiendo amplias dehiscencias en el mismo.

A modo de resumen de los hallazgos encontrados en el grupo control de los animales sacrificados al mes de la intervención podríamos decir:

- El proceso de reparación muestra una fina capa de neohueso que reviste las zonas más altas o superficiales del pocillo y rellena completamente el fondo, donde el hueso trabecular va madurando y haciéndose más robusto.
- El límite de la cavidad está bien definido y muestra hendiduras. No existe continuidad entre la colágena del hueso trabecular neoformado con el nativo.
- En el fondo del pocillo tal vez se acumulen o sean más activos los factores osteogénicos.

Fisiograft gel:

En la muestra 11, en las secciones más superficiales se identifica una cavidad central y una banda fina de hueso trabecular o plexiforme, con un espesor variable de hasta 1,5 mm en las secciones más profundas (G 1M 1).

El fondo está ocupado por una zona central de hueso trabecular que rodea una espícula de hueso laminar haversiano desprendida durante el proceso mecánico de fresado. Se observan grupos de osteoblastos en monocapa (G 1M 2) en relación con las trabéculas neoformadas, con gran riqueza osteocitaria. Existe una zona central amplia no osificada, que representa aproximadamente un 70% de la foseta y que contiene tejido conjuntivo inmaduro no colagenizado. No existe componente inflamatorio.

En la muestra 12 se identifica relleno de hasta un 20% del radio del pocillo en las secciones altas y completo por hueso trabecular en las zonas bajas.

En ambas muestras: No se han formado sistemas haversianos, existen amplias dehiscencias periféricas, no se identifican osteoblastos ni cambios inflamatorios.

A modo de resumen podríamos decir que en la cavidad rellena con fisiograft gel al mes de la intervención se está produciendo osificación por hueso trabecular, con osteogénesis activa y ausencia de remodelación.

Fisiograft gel recubierto con membrana:

En la muestra 11 se ha constituido una fina banda de hueso trabecular inmaduro de espesor variable, que muestra una interfase discretamente irregular con el hueso nativo y escasas hendiduras en la misma; puede observarse la chincheta de marcación y el contorno completo del pocillo, relacionado con un recuadro de marcación de 1 cm de lado (GM 1M 1).

En la zona central se identifican esférulas de gel agrupadas (GM 1M 2) relacionadas con abundantes células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño.

El gel queda separado de la banda de neo-hueso trabecular inmaduro por tejido conjuntivo ricamente celular fibroblastoide, carente de componente inflamatorio.

A modo de resumen cabe destacar:

- Presencia exclusiva de una fina capa hueso trabecular inmaduro en el contorno de la cavidad experimental.
- Se identifica el gel osteoconductor con importante reacción a cuerpo extraño y fibroblástica.

Fisiograft esponja recubierto con membrana:

Se reconoce con nitidez la foseta experimental, que muestra una franja de espesor variable de osificación (EM 1M 2, EM 1M 3) con trabéculas finas separadas de la esponja por una fina banda de tejido conjuntivo celular.

La esponja se muestra asociada una reacción a cuerpo extraño (EM 1M 4).

Existe un ribete osteoblástico continuo muy activo en la interfase entre las trabéculas neoformadas y el conjuntivo que circunda al material osteoconductor. El contorno neo-osificado representa aproximadamente un 20% de la circunferencia de la foseta.

No existe componente inflamatorio excepto el asociado a la reacción de cuerpo extraño en la esponja osteoconductor.

En una sección profunda de la foseta, su luz aparece totalmente ocupada por hueso trabecular (EM 1M 5) o plexiforme inmaduro.

A modo de resumen destacar de la cuarta cavidad al mes de la intervención:

- Banda de hueso trabecular o plexiforme con visualización de la esponja osteoconductor con reacción a cuerpo extraño.
- Intensa actividad osteoblástica.

Fisiograft esponja:

Se identifica la cavidad con su diámetro original, que muestra una fina banda de espesor irregular de hueso finamente trabecular o plexiforme, con una proporción trabéculas-estroma de aproximadamente un 50% (E 1M 1).

La banda de hueso trabecular neoformado está separada del hueso nativo por una línea de cemento (E 1M 2).

La zona central contiene biomaterial en proceso de fagocitosis (E 1M 4) con presencia de abundantes células gigantes histiocitarias de tipo cuerpo extraño.

Las trabéculas muestran ribetes osteoblásticos continuos (E 1M 5) y no se identifican osteoclastos. Existe continuidad focal entre los vasos del hueso nativo y la fina trama vascular existente entre las trabéculas neoformadas.

En la zona más profunda de la cavidad se identifica hueso nativo mezclado con las trabéculas neoformadas y osteoblastos que van quedando inmersos en la matriz osteoide (E 1M 6); también se observa en la zona actividad osteoclástica en el hueso nativo desvitalizado, con lagunas osteocitarias vacías, próximas al hueso trabecular nuevo.

Focalmente se observa metacromasia con el azul de toluidina (E 1M 7) característica tintorial de la presencia de proteoglicanos en los focos de actividad osteoblástica.

A modo de resumen de los hallazgos encontrados en la quinta cavidad al mes de la intervención destacamos:

- Presencia de línea de cemento entre el neohueso y el nativo que se reduce a una fina banda en el contorno del pocillo.
- Sólo actividad osteoblástica.
- Presencia de esponja de Fisiograft en proceso de fagocitosis con reacción a cuerpo extraño.

5.1.2.- SEGUNDO MES

Grupo control:

En una de las muestras, correspondiente a zona profunda de la fosa se observa hueso trabecular rodeado por laminar muy compacto (CTL 2M 2) con presencia de escasos sistemas haversianos primarios, mientras que las zonas más superficiales de la misma cavidad predominan el hueso trabecular (CTL 2M 1) con zonas de densidad variable, formándose focalmente sistemas de Havers. No obstante, este hueso en proceso remodelativo no muestra organización funcional, y se distingue el hueso neoformado del nativo además de por su estructura, porque el contorno de la cavidad aparece bien delimitado. Por otra parte se observan zonas más o menos amplias de continuidad entre el hueso intra y extra-cavitario.

En otra de las muestras, la zona profunda de la cavidad experimental presenta repleción completa por hueso neoformado con una densidad ósea similar a la del hueso normal adyacente. El neohueso muestra organización parcial en continuidad con el hueso normal adyacente, con desaparición de la imagen de contorno de la cavidad.

Existen pequeñas dehiscencias o hendiduras entre el hueso trabecular neoformado y el laminar nativo (CTL 2M 3). Puede observarse todavía actividad osteoblástica (CTL 2M 4) en una sección superficial, en la que el neohueso trabecular se encuentra en continuidad con una zona extensa de osteogénesis periostal.

A modo de resumen de lo que está ocurriendo en la cavidad control a los dos meses de la intervención cabe destacar:

- Se está produciendo la sustitución del hueso trabecular inicial por hueso laminar.
- El contorno de la foseta aparece delimitado y se observan zonas de continuidad entre el hueso laminar interno y externo del pocillo, así como de organización funcional.

Fisiograft gel:

En la muestra 6 se identifica con precisión en contorno de la cavidad, que tiene un diámetro de 5,5 mm y aparece repleto de hueso compacto con un 60% de estructura laminar con sistemas haversianos desorganizados y en resto con presencia de sistemas haversianos organizados funcionalmente (G 2M 1).

No se observa cavidad central. Existen amplias lagunas ocupadas por conjuntivo celular con diferenciación adipocitaria focal. El contorno está definido (G 2M 2). En los espacios conjuntivo-vasculares se observa actividad remodeladora.

En la muestra 7, en la sección más superficial se observa una amplia cavidad central ocupada por conjuntivo y el contorno revestido por neohueso trabecular y presencia focal de hueso laminar con sistemas haversianos primarios y secundarios, signos evidentes de remodelación (G 2M 4).

En una sección más profunda la cavidad aparece completamente rellena de tejido óseo trabecular, identificándose continuidad entre los espacios vasculares intra y extra-cavidad (G 2M 5). Existen hendiduras circulares perimetrales correspondientes al contorno original de cavidad.

A modo de resumen:

- Existe organización funcional parcial y actividad remodeladora.
- Se observa transformación del conjuntivo lacunar en tejido adiposo.
- Se observa relleno incompleto del pocillo con hueso laminar desorganizado, con sistemas haversianos, amplias zonas de remodelación y presencia frecuente de zonas de continuidad de espacios vasculares intra y extra-fosilla alineados, es decir organizados desde el punto de vista funcional.

Fisiograft gel recubierto con membrana

La cavidad aparece parcialmente revestida por hueso plexiforme con trabéculas gruesas ricas en colágena fibrilar y transformación parcial hacia hueso laminar con

presencia focal de sistemas haversianos (GM 2M 1), junto a actividad osteoclástica osteoblástica.

Los osteoblastos muestran metacromasia citoplasmática con el método de Azul de Toluidina. La densidad ósea es un 20-30% menor a la del hueso nativo y existe diferenciación adipocitaria en las lagunas medulares.

El contorno original de la cavidad está bien definido y se observa una fina banda de depósito hemosiderínico (GM 2M 2), signo de hemorragia anterior, concéntrica al neo-hueso.

Con luz polarizada (GM 2M 3) puede observarse la disposición discontinua de las fibrillas de colágena intra y extracavitarias.

A modo de resumen de lo encontrado en esta cavidad destacamos:

- Presencia de hueso trabecular con transformación a laminar y actividad remodeladora.
- Existe diferenciación adipocitaria en los espacios conjuntivos.

Fisiograft esponja recubierto con membrana:

En la muestra 6 se reconoce parte del contorno original de la cavidad (EM 2M 1), el resto del contorno aparece difuminado. La luz está parcialmente ocupada por hueso plexiforme denso, con trabéculas gruesas que presentan aparición incipiente de laminillas con osteonas organizadas en la periferia, es decir en la proximidad del hueso nativo. Puede identificarse la chincheta de marcación desplazada (EM 2M 2). La zona central está ocupada por tejido conjuntivo celular.

Una sección profunda muestra sustitución del hueso trabecular por hueso laminar compacto con sistemas haversianos primarios que adoptan una dirección fisiológica paralela al eje mayor óseo (EM 2M 3); dada la fase del experimento, no puede descartarse que este hueso compacto organizado del fondo de la cavidad corresponda a hueso nativo, ya que no se han observado hasta esta fase osteonas

secundarias y, además en la fase posterior, a los 3 meses el hueso laminar neoformado aparece desorganizado.

Por tanto destacamos a modo de resumen:

- Aparición incipiente de osteonas en la periferia del pocillo, sin evidencias de remodelación.

Fisiograft esponja:

El contorno original de la cavidad aparece difuminado en la sección más profunda (E 2M 1) y se identifica en continuidad con el hueso nativo una gruesa banda de hueso compacto no haversiano desorganizado y más superficial al mismo, es decir hacia el centro de la cavidad se aprecia una fina capa de hueso trabecular inmaduro.

La zona central está ocupada por conjuntivo poco celular (E 2M 2). En esta banda de neo-osificación el hueso trabecular representa un 10% del neohueso inducido por el biomaterial. La matriz osteoide representa una fina banda peritrabecular. Al fondo de la cavidad se observa hueso compacto con fenómenos de reabsorción osteoclástica.

En la muestra 7; la cavidad experimental está repleta de hueso trabecular no organizado, presenta espacios medulares que se continúan con los del hueso nativo adyacente; se identifica el contorno de dicha cavidad con zonas amplias de borramiento por continuidad del hueso nativo con el nuevo.

Por lo que a modo de resumen cabe destacar:

- Presencia de hueso compacto maduro desorganizado y signos de remodelación en la zona profunda de la cavidad.
- Focos de continuidad entre el hueso extra e intrafosetario con borramiento del contorno.

5.1.3.- TERCER MES

Grupo control:

En una de las muestras se ha producido repleción completa de la cavidad por hueso compacto laminar haversiano (CTL 3M 3), quedando solo de hueso trabecular o plexiforme entre las osteonas (CTL 3M 1). Se evidencia además una tendencia incipiente hacia la remodelación ósea con espacios vasculares que adoptan la misma dirección que los nativos de la cortical adyacente, esto es con su eje paralelo al óseo.

En el contorno de la cavidad experimental persisten zonas de hendidura (CTL 3M 4) y diferenciación entre el hueso neoformado y el nativo, mientras que otras zonas se difumina dicha diferenciación como consecuencia del proceso de remodelación.

Debido al notable espesor de la muestra se puede observar una fina red tridimensional de canalículos vasculares (CTL 3M 2) en el hueso neoformado.

En una de las muestras se identifica una pequeña cavidad central residual (CTL 3M 5) ocupada por medula ósea no hematógena, cuyo contorno interno está tapizado de forma focal por hueso trabecular inmaduro activo. Por tanto a los 3 meses la sustitución es casi completa pero no total.

A modo de resumen destacamos que:

- Se ha producido una sustitución completa, en una de las muestras, del hueso trabecular por hueso laminar haversiano y se evidencian signos de remodelación funcional.
- Puede persistir, como se observa en la segunda muestra, una cavidad central con presencia de hueso trabecular en su contorno.
- El contorno de la zona experimental está siendo desdibujado por la aparición de hueso haversiano remodelante.

Fisiograft gel:

En la muestra 4 se identifica con toda nitidez el contorno de la cavidad, que aparece casi en su totalidad ocupada por hueso laminar con remanentes de hueso trabecular, sin evidencia de remodelación y con presencia parcial de canales vasculares en dirección funcional. Existe una amplia cavidad central no osificada en la sección más profunda.

En la muestra 5 se observa osificación completa de la cavidad con presencia masiva de hueso laminar compacto, con una densidad ósea algo menor a la del hueso cortical (G 3M 6). En las lagunas conjuntivas existentes puede observarse actividad osteoblástica y osteoclástica (G 3M 2, G 3M 3, G 3M 4) y sistemas haversianos secundarios, signos claros de remodelación. En (G 3M 5) puede observarse una zona con alta concentración de osteoblastos.

En una de las muestras se identifica en la zona central y en las hendiduras intertrabeculares médula ósea con presencia de diferenciación adipocitaria.

No existe cambio inflamatorio en ninguna de las muestras.

A modo de resumen de los hallazgos histológicos encontrados en esta cavidad cabe destacar:

- Relleno completo en una de las muestras e incompleto en la segunda por hueso compacto haversiano en proceso de remodelación (actividad osteoblástica y clástica).
- Presencia parcial de médula ósea grasa.
- Ausencia de inflamación.

Fisiograft gel recubierto con membrana

En la muestra 4 predomina el hueso laminar haversiano con una densidad similar a la del hueso nativo (GM 3M 1). Un 50% de la superficie de la cavidad primitiva no aparece osificada y está ocupada por adipocitos maduros (GM 3M 2). No se observan osteoblastos, por lo que parece existir un “stop” en la osteoformación reparativa.

Por tanto, encontramos:

- Osificación deficiente de la foseta con aparente paro remodelativo.
- Presencia de medula grasa.
- No existe complicación infecciosa.

Fisiograft esponja recubierto con membrana

En la muestra 5 la cavidad está casi completamente rellena, a excepción de una pequeña cavidad central, por hueso laminar que constituye una trama densa, con presencia de escasos sistemas haversianos primarios y vestigios de hueso trabecular, que contrasta con el hueso laminar haversiano compacto o cortical nativo con organización funcional (EM 3M 1).

En zonas amplias del contorno de la cavidad existe continuidad entre el hueso nativo y el neoformado, si bien focalmente se diferencia la interfase (EM 3M 2).

La actividad celular es mixta con presencia de ribetes osteoblásticos que alternan con osteoclastos (EM 3M 3) y (EM 3M 4)

En resumen:

- Relleno casi completo del defecto óseo por hueso laminar muy denso con escasa presencia de sistemas de Havers.

- Continuidad focal entre el hueso nativo y el neoformado y actividad remodeladora.

Fisiograft esponja:

Se identifica con claridad parte del contorno de la cavidad que está repleta de hueso laminar denso (E 3M 1) con sistemas haversianos. No está organizado desde el punto de vista funcional, y se continua en zonas amplias con la cortical nativa.

Persiste la actividad remodeladora y el hueso que ocupa la fosilla muestra ribetes osteoclasticos y osteoblastos (E 3M 2).

En la muestra 5 se observa una pequeña cavidad central residual (E 3M 3) ocupada por tejido conjuntivo, que contiene pigmento hemático (E 3M 4).

No existe componente inflamatorio.

A modo de resumen destacamos:

- Relleno completo en una de las cavidades por hueso laminar haversiano y actividad remodeladora. En la segunda muestra el relleno de la cavidad es casi completo.

5.1.4.- SEXTO MES

Grupo control:

En uno de los casos se observa la cavidad experimental repleta de hueso compacto haversiano, con una masa ósea igual o superior a la del hueso nativo adyacente.

En el segundo caso la cavidad está casi completamente repleta de hueso haversiano muy compacto, con una densidad ósea discretamente inferior al cortical nativo, que muestra una aptencia tintorial diferente con mayor basofilia; se identifica una pequeña cavidad central medular de 2 x1 mm. En este caso persiste la actividad de remodelación funcional con presencia de espacios vasculares paralelos a los corticales (CTL 6M 1) y restos de hueso trabecular separados del laminar por líneas de cemento.

En resumen:

- Continua la actividad hacia la remodelación funcional con vestigios de hueso trabecular.

Fisiograft gel:

En la muestra 3 se observa repleción completa por hueso compacto haversiano de densidad indistinguible de la del hueso nativo, sin definición de la interfase hueso nativo-neohueso. Puede observarse la fina red de canales vasculares que se continúan entre la zona extra e intra-cavitaria.

Una pequeña cavidad central con actividad osteoblástica indica el centro de la zona experimental (G 6M 1).

La muestra 9 presenta una importante reacción periostal con continuidad de hueso trabecular delicado hacia las cavidades experimentales. La osificación no ha sido tan favorable como en el caso anterior y el pocillo muestra su contorno bien definido y

está repleto de hueso trabecular desorganizado (G 6M 2), con grandes espacios conjuntivos.

En el fondo de la cavidad (G 6M 3) puede observarse hueso nativo externo a la cavidad con canales vasculares en continuidad con los del hueso trabecular neoformado y también en continuidad con el hueso nativo del centro del pocillo. Dicho hueso neoformado muestra sistemas haversianos primarios y actividad remodeladora (G 6M 4).

Ninguna de las muestras presenta complicación inflamatoria.

A modo de resumen cabe destacar:

- En una de las muestras (muestra 3) se observa *restitutio ad integrum*.
- En la segunda (muestra 9) el relleno es de hueso trabecular con sistemas haversianos primarios. En este segundo caso existe una gran masa de hueso trabecular perióstico en continuidad con el relleno de las fosillas experimentales y clara actividad remodelativa.

Fisiograft gel recubierto con membrana:

En una de las muestras (muestra 3), se observa relleno casi completo de la cavidad por hueso laminar haversiano (GM 6M 1) con persistencia de unas pequeñas cavidades centrales ocupadas por grasa (GM 6M 2).

En la otra muestra el pocillo aparece relleno de hueso laminar con sistemas haversianos primarios rodeando a hueso trabecular residual. Existe continuidad funcional entre las fibrillas colágenas intra y extra cavitarias, como se pone de manifiesto con microscopía de polarización (GM 6M 3).

En resumen:

- Osificación incompleta con persistencia de hueso trabecular.
- Organización funcional parcial de la colágena fibrilar intra y extra-foseta.

Fisiograft esponja recubierto con membrana:

El límite de la cavidad aparece bien definido (EM 6M 1). En una de las muestras (número 9) se observa repleción completa de la cavidad por hueso compacto con sistemas haversianos que alternan con hueso trabecular. Muestra líneas de cemento (EM 6M 2) y existe una clara continuidad entre hueso nativo y el neoformado (EM 6M 3).

Puede identificarse actividad osteoformadora y reorganizativa con ribetes osteoblásticos y osteoclastos adyacentes (EM 6M 4).

En la otra muestra (número 3), en la que se identifica perfectamente el contorno del pocillo experimental, se observa una zona muy extensa sin osificar, de un 90% de su superficie, con presencia de una gruesa banda periférica de hueso haversiano denso no organizado (EM 6M 5) y una cavidad central ocupada por tejido adiposo maduro, no observándose actividad hematógena.

Existe una pobre actividad osteoblástica focal y no se identifican signos de remodelación. Casi hay “stop” osteoformador sin haberse rellenado la cavidad.

A modo de resumen de los hallazgos encontrados destacamos:

- Osificación dispar en las muestras con actividad remodeladora en una de ellas y aparente paro osteogénico en la otra.
- ¿Puede deducirse que la actividad osteogénica en ausencia de membrana puede estar temporalmente limitada?

Fisiograft esponja:

En una de las muestras se identifica con nitidez el contorno de la cavidad; no muestra hendiduras y aparece ocupada en un 60% por hueso compacto haversiano (E 6M 1) que presenta grandes lagunas (E 6M 2) ocupadas por médula grasa poco vascularizada (E 6M 3).

El hueso neoformado se encuentra en un estado evidente de inactividad remodelativa y no presenta celularidad osteoformadora ni osteoclastos (E 6M 4).

Con el método tintorial tricrómico de Masson puede observarse una fina banda de hueso compacto inactivo (E 6M 5).

No existe componente inflamatorio.

En la segunda muestra del grupo se observa actividad remodelativa y hendidura en la interfase entre la cortical nativa y el hueso de la cavidad.

En resumen:

- Actividad remodeladora dispar entre las dos muestras, con presencia en una de ellas de médula grasa o adiposa.

5.1.5.- NOVENO MES

Grupo control:

En todas las muestras pertenecientes a este grupo experimental encontramos gran dificultad para identificar las cavidades ya que el tejido óseo neoformado era de características muy similares al nativo.

En resumen:

- Puede existir “*restitutio ad integrum*”.

Fisiograft gel:

Se observa ocupación completa por hueso laminar haversiano similar al de la compacta o cortical normal, sin que pueda definirse el contorno de la cavidad.

La densidad ósea es similar a la del hueso nativo (G 9M 1).

Con luz polarizada (G 9M 2) se observa el contorno de la cavidad y la disposición de la colágena fibrilar interior y nativa, más organizada en este segundo caso que en el anterior.

En resumen:

- Imagen compatible con “*restitutio ad integrum*”.

Fisiograft gel recubierto con membrana:

En la muestra 2 se identifica una zona circular de mayor densidad ósea que el hueso nativo constituida por hueso laminar haversiano compacto (GM 9M 1) con osteonas primarias, laminillas intermedias y pequeños espacios activos con ribetes osteoblásticos (GM 9M 2).

No se observan osteoclastos. Existe un grado apreciable de organización funcional. Los hallazgos son compatibles con *restitutio ad integrum*.

En resumen:

- Imagen compatible con “*restitutio ad integrum*”.

Fisiograft esponja recubierto con membrana:

Se observa una zona circular densa de diámetro similar al de la cavidad constituida por hueso harversiano muy compacto con pequeñas hendiduras.

En resumen:

- Hallazgos compatibles con “*restitutio ad integrum*”.

Fisiograft esponja:

Apenas se reconoce a bajos aumentos la zona experimental por la presencia de tejido óseo haversiano con una densidad similar al adyacente normal, del que sólo se diferencia por un cierto grado de desorganización de los sistemas haversianos mayores (E 9M 1), que tienen direcciones entrecruzadas a diferencia de los corticales normales, en los que predomina la dirección paralela al eje mayor óseo.

En resumen:

- Imagen compatible con “*restitutio ad integrum*”.

5.2 ESTUDIO MORFOMÉTRICO:

Para valorar cuantitativamente la fracción ósea que se había generado en las distintas cavidades según el grupo de estudio al que perteneciese cada animal se empleó el analizador de imágenes MIP-4 advanced acoplado al microscopio óptico a una altura fija de 35cm. Esta valoración la realizamos en el Dpto. de Ciencias Morfológicas de la Universidad de Medicina de Alcalá de Henares.

Para el estudio del área del pocillo, perímetro del mismo y área ósea la imagen capturada con el objetivo fotográfico se convertía en tonos de grises y se realizaba una delimitación con líneas seguida de la segmentación.

Se consideraron las zonas como hueso mineralizado en función de las diferencias de tonos de grises que presentaban .

Las mediciones se realizaron en los tres cortes más centrales de los cinco cortes obtenidos por cada muestra. Descartamos así el corte más externo y el más próximo a la medular ósea de la tibia del minipig.

Una vez obtenidos los datos de áreas de pocillo y ósea y perímetro del mismo se podía calcular la densidad de área o lo que es lo mismo, el porcentaje de hueso neoformado dentro de la cavidad.

Al calcular la media aritmética de la densidad de área en cada una de las cavidades según tiempo de evolución obtuvimos:

Grupo de 1 mes				
Cavidad Control	Fisiograft gel	Fisiograft gel con membrana	Fisiograft esponja con membrana	Fisiograft esponja
32.75	23.8	26.34	6.57	15.9

El mejor resultado durante el primer mes de tratamiento lo ofrece la cavidad control.

Grupo de 2 meses				
Cavidad Control	Fisiograft gel	Fisiograft gel con membrana	Fisiograft esponja con membrana	Fisiograft esponja
67.77	77.4	60	67.7	76.15

Los mejores resultados a los dos meses de tratamiento lo presentan el ácido poliláctico-poliglicólico en cualquiera de sus presentaciones farmacológicas sin que se necesite el empleo de una membrana adicional.

Grupo de 3 meses				
Cavidad Control	Fisiograft gel	Fisiograft gel con membrana	Fisiograft esponja con membrana	Fisiograft esponja
51.7	70	73	75	82.45

El mejor resultado a los tres meses de la intervención lo ofrece la cavidad rellena con Fisiograft esponja, siendo los resultados presentados por cualquiera de las formas del biomaterial superiores a los presentados por la cavidad control.

Grupo de 6 meses				
Cavidad Control	Fisiograft gel	Fisiograft gel con membrana	Fisiograft esponja con membrana	Fisiograft esponja
	82.45	76	74.05	68

Los resultados obtenidos son algo más favorables en la cavidad rellena con Fisiograft gel.

Grupo de 9 meses				
Cavidad Control	Fisiograft gel	Fisiograft gel con membrana	Fisiograft esponja con membrana	Fisiograft esponja
74.6	74.5	77	72	85

Los resultados obtenidos son muy similares en todas las cavidades.

5.3 ESTUDIO ESTADÍSTICO

Tablas de contingencia

Recuento

		Pocillo					Total
		1 cavidad control	2 Gel	3 Gel membrana	4 Esponja membrana	5 Esponja	
Tiempo	1	2	2	2	1	2	9
	2	1	2	3	3	3	12
	3	3	5	5	4	3	20
	6	0	2	4	4	4	14
	9	3	3	3	3	3	15
Total		9	14	17	15	15	70

5.3.1. **Tabla de contingencia Tiempo * Pocillo.** Calcula el número de muestras pertenecientes a cada grupo experimental según el tiempo de tratamiento. En total se analizaron 70 cavidades.

Análisis de varianza univariante

		Etiqueta del valor	N
Tiempo	1		9
	2		12
	3		20
	6		14
	9		15
Pocillo	1	cavidad control	9
	2	Gel	14
	3	Gel membrana	17
	4	Esponja membrana	15
	5	Esponja	15

5.3.2 **Factores inter-sujetos.** De esas 70 cavidades, nueve pertenecen al grupo control, catorce pertenecen a las cavidades rellenas con Fisiograft en forma de gel, diecisiete al Fisiograft en forma de gel con membrana, quince fueron rellenas con Fisiograft en forma de esponja con membrana y el mismo número se relleno sólo con Fisiograft en forma de esponja.

Variable dependiente: area

Tiempo	Pocillo	Media	Desv. típ.	N
1	1 cavidad control	32.77297	5.886339	2
	2 Gel	23.81265	15.463390	2
	3 Gel membrana	26.34804	28.676673	2
	4 Esponja membrana	6.57858	.	1
	5 Esponja	15.90646	3.373141	2
	Total	22.69543	14.541843	9
2	1 cavidad control	67.77284	.	1
	2 Gel	76.37522	1.513220	2
	3 Gel membrana	63.24375	6.261011	3
	4 Esponja membrana	57.09709	21.788441	3
	5 Esponja	66.02613	23.834546	3
	Total	64.96868	15.470154	12
3	1 cavidad control	51.72937	30.696936	3
	2 Gel	70.12064	6.620627	5
	3 Gel membrana	72.99566	7.792660	5
	4 Esponja membrana	74.95804	10.134356	4
	5 Esponja	82.47460	3.688896	3
	Total	70.90128	14.926994	20
6	2 Gel	82.51128	2.265842	2
	3 Gel membrana	76.09638	5.679911	4
	4 Esponja membrana	74.07006	2.479082	4
	5 Esponja	68.05197	19.519168	4
	Total	74.13544	10.979323	14
9	1 cavidad control	74.65841	.452489	3
	2 Gel	74.53135	1.604233	3
	3 Gel membrana	77.06093	.000000	3
	4 Esponja membrana	72.03114	4.839566	3
	5 Esponja	85.39880	.394020	3
	Total	76.73613	5.155417	15
Total	1 cavidad control	56.94246	22.990164	9
	2 Gel	67.11397	19.676177	14
	3 Gel membrana	67.23376	18.373527	17
	4 Esponja membrana	66.00504	20.322704	15
	5 Esponja	67.04796	25.746488	15
	Total	65.58352	21.028342	70

5.3.3. Estadísticos descriptivos: Muestra la media y la desviación típica para cada una de las distintas cavidades según el tiempo experimental al que perteneciesen.

Variable dependiente: area

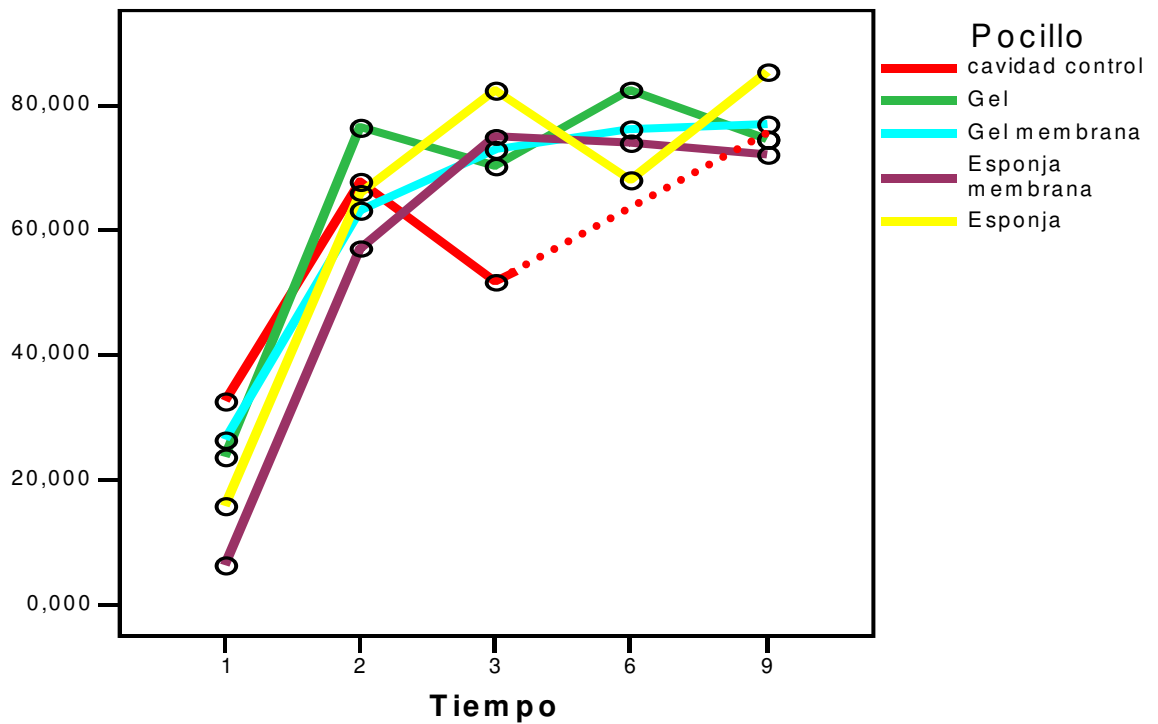
Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	23283.133(a)	23	1012.310	6.442	.000
Intersección	220892.039	1	220892.039	1405.777	.000
Tiempo	19689.554	4	4922.388	31.327	.000
Pocillo	531.390	4	132.847	.845	.504
Tiempo * Pocillo	2840.991	15	189.399	1.205	.302
Error	7228.057	46	157.132		
Total	331595.087	70			
Total corregida	30511.189	69			

a R cuadrado = .763 (R cuadrado corregida = .645)

5.3.4. Pruebas de los efectos inter-sujetos. Muestra que existen resultados estadísticamente significativos según el tiempo experimental.

Gráficos de perfil

Medias marginales estimadas de area



Las medias no estimables se representan con línea discontinua

area						
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
1	9	22.69543	14.541843	4.847281	11.51758	33.87328
2	12	64.96868	15.470154	4.465849	55.13941	74.79795
3	20	70.90128	14.926994	3.337777	63.91523	77.88732
6	14	74.13544	10.979323	2.934347	67.79617	80.47472
9	15	76.73613	5.155417	1.331123	73.88115	79.59110
Total	70	65.58352	21.028342	2.513368	60.56949	70.59755

	Mínimo	Máximo
1	6.071	46.626
2	35.805	92.288
3	22.836	85.346
6	38.814	84.113
9	69.237	85.626
Total	6.071	92.288

Tabla 5.3.5. Estadística Descriptiva

Área. ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	20014.209	4	5003.552	30.983	.000
Intra-grupos	10496.980	65	161.492		
Total	30511.189	69			

Pruebas post hoc

Variable dependiente: area . t de Dunnett (bilateral)

					Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
2	1	42.273256(*)	5.603679	.000	28.46008	56.08643
3	1	48.205851(*)	5.100800	.000	35.63228	60.77942
6	1	51.440017(*)	5.429429	.000	38.05637	64.82367
9	1	54.040700(*)	5.358142	.000	40.83277	67.24862

* La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

Tabla 5.3.5. Estadística Analítica. Test de Anova y de Dunnett. Las pruebas t de Dunnett tratan un grupo como control y lo comparan con todos los demás grupos.

Subconjuntos homogéneos

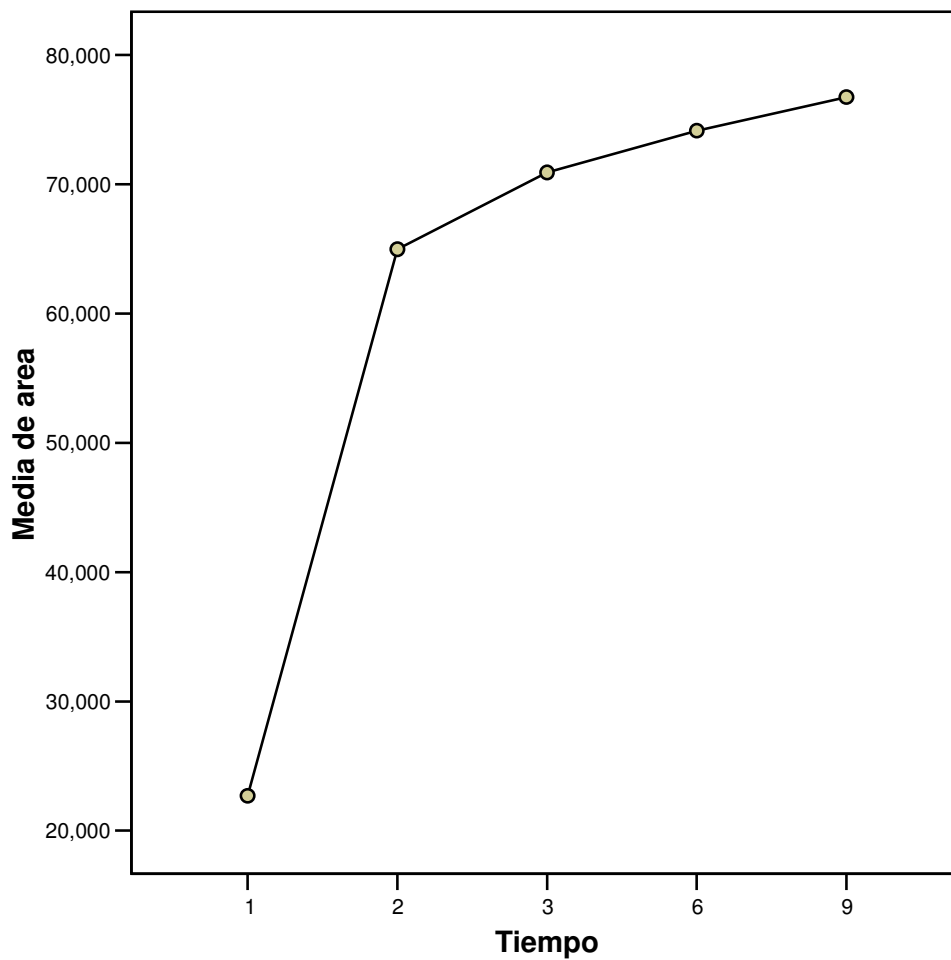
area

		Subconjunto para alfa = .05		
		1	2	3
1	9	22.69543		
2	12		64.96868	
3	20		70.90128	70.90128
6	14		74.13544	74.13544
9	15			76.73613
Sig.		1.000	.085	.274

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- a) Usa el tamaño muestral de la media armónica = 13.071.
- b) Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Gráfico de las medias



5.3.1. Comparación de las áreas medias en los cinco grupos de estudio al mes de tratamiento.

ANOVA de un factor

Advertencia

No se han realizado las pruebas post hoc para area en el archivo segmentado Tiempo = 1 porque al menos un grupo tiene menos de dos casos.
 No se han realizado las pruebas post hoc para area en el archivo segmentado Tiempo = 2 porque al menos un grupo tiene menos de dos casos.

Tiempo = 1 mes

area						
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
1 cavidad control	2	32.77297	5.886339	4.162271	-20.11369	85.65963
2 Gel	2	23.81265	15.463390	10.934268	-115.12040	162.74570
3 Gel membrana	2	26.34804	28.676673	20.277470	-231.30164	283.99773
4 Esponja membrana	1	6.57858
5 Esponja	2	15.90646	3.373141	2.385171	-14.40001	46.21293
Total	9	22.69543	14.541843	4.847281	11.51758	33.87328

	Mínimo	Máximo
1 cavidad control	28.611	36.935
2 Gel	12.878	34.747
3 Gel membrana	6.071	46.626
4 Esponja membrana	6.579	6.579
5 Esponja	13.521	18.292
Total	6.071	46.626

5.3.1.1 Estadística descriptiva

ANOVA^(a)

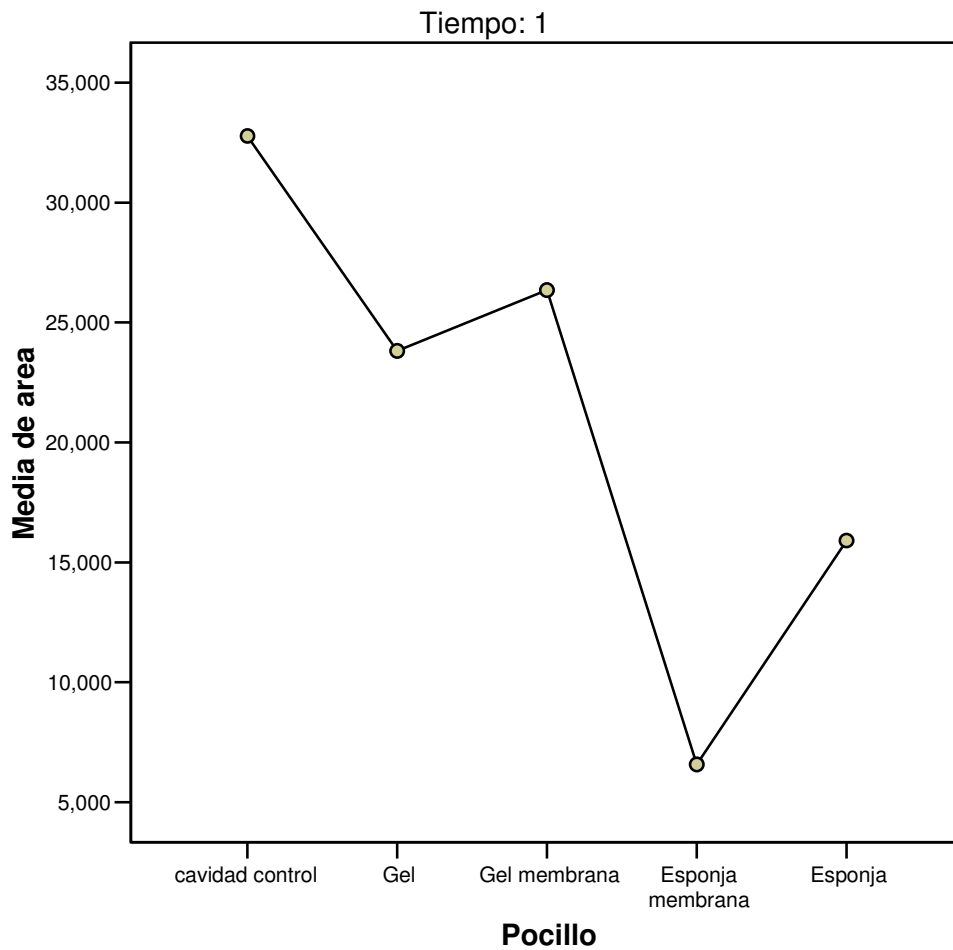
area

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	584.226	4	146.057	.528	.725
Intra-grupos	1107.495	4	276.874		
Total	1691.721	8			

a) Tiempo = 1 mes

5.3.1.2 Estadística Analítica. Test de Anova

Gráfico de las medias



5.3.2. Comparación de las áreas medias en los cinco grupos de estudio a los dos meses de tratamiento.

Tiempo = 2 meses

area						
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
1 cavidad control	1	67.77284
2 Gel	2	76.37522	1.513220	1.070008	62.77948	89.97097
3 Gel membrana	3	63.24375	6.261011	3.614797	47.69054	78.79697
4 Esponja membrana	3	57.09709	21.788441	12.579562	2.97160	111.22257
5 Esponja	3	66.02613	23.834546	13.760882	6.81783	125.23442
Total	12	64.96868	15.470154	4.465849	55.13941	74.79795

	Mínimo	Máximo
1 cavidad control	67.773	67.773
2 Gel	75.305	77.445
3 Gel membrana	57.307	69.785
4 Esponja membrana	35.805	79.350
5 Esponja	45.767	92.288
Total	35.805	92.288

5.3.2.1. Estadística descriptiva

ANOVA(a)

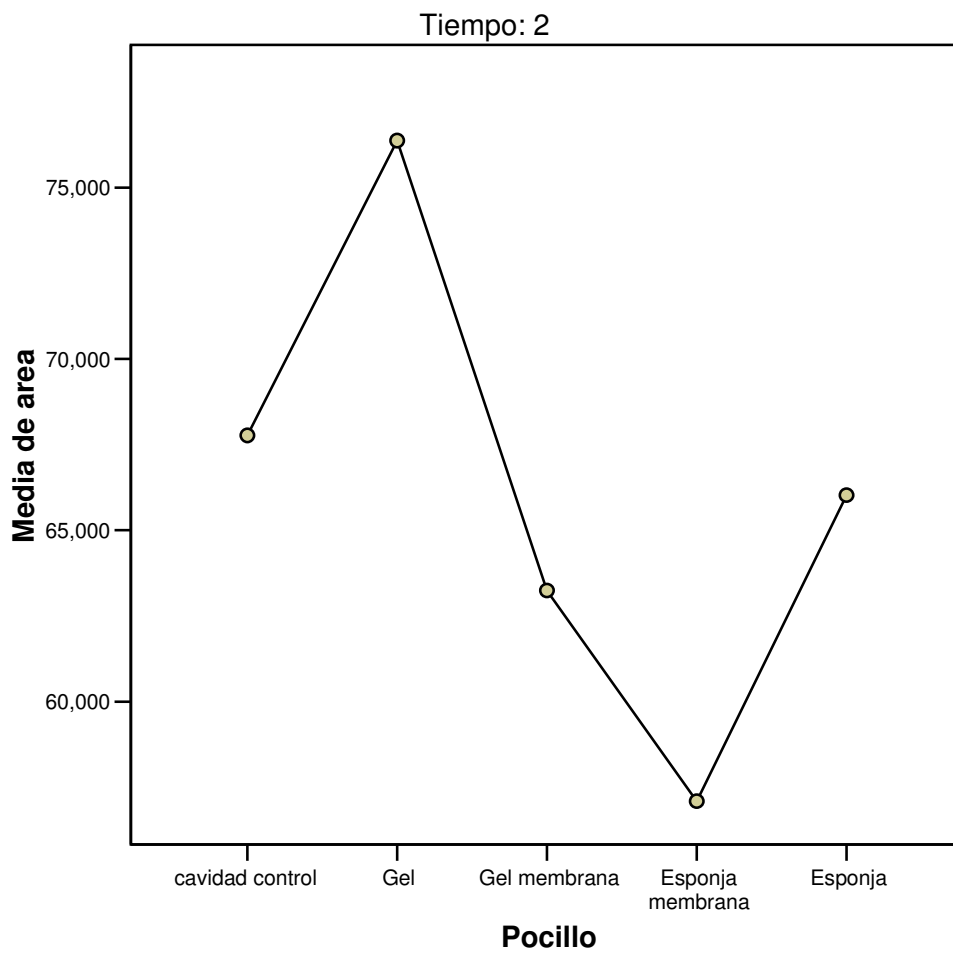
area

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	466.248	4	116.562	.377	.819
Intra-grupos	2166.334	7	309.476		
Total	2632.582	11			

a) Tiempo = 2

5.3.2.2. Estadística Analítica

Gráfico de las medias



5.3.3. Comparación de las áreas medias en los cinco grupos de estudio a los tres meses de tratamiento.

Si observamos los resultados del análisis estadístico aplicado a las medias de los grupos correspondientes a los tres meses de tratamiento nos encontramos que las medias de los grupos 2,3,4 y 5 son homogéneas, es decir, no existen diferencias significativas entre dichos grupos. Sí hay diferencias significativas entre los grupos 4 (Esponja con membrana) y 5 (Esponja) y el grupo 1 (grupo control). Todo ello con un coeficiente de seguridad del 95% ($p < 0.05$) (Tablas 5.3.3.1 y 5.3.3.2).

Tiempo = 3 meses

Área						
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
1 cavidad control	3	51.72937	30.696936	17.722884	-24.52605	127.98478
2 Gel	5	70.12064	6.620627	2.960834	61.90005	78.34123
3 Gel membrana	5	72.99566	7.792660	3.484983	63.31979	82.67152
4 Esponja membrana	4	74.95804	10.134356	5.067178	58.83202	91.08406
5 Esponja	3	82.47460	3.688896	2.129785	73.31087	91.63832
Total	20	70.90128	14.926994	3.337777	63.91523	77.88732

3 Meses	Mínimo	Máximo
1 cavidad control	22.836	83.958
2 Gel	61.928	79.003
3 Gel membrana	61.506	79.502
4 Esponja membrana	61.133	82.963
5 Esponja	78.314	85.346
Total	22.836	85.346

Tablas 5.3.3.1. Estadística descriptiva

ANOVA^(a)

area					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1595.320	4	398.830	2.268	.110
Intra-grupos	2638.168	15	175.878		
Total	4233.488	19			

a) Tiempo = 3 meses

Pruebas post hoc

Comparaciones múltiples^(b)

Variable dependiente: area

	(I) Pocillo	(J) Pocillo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
t de Dunnett (bilateral) ^(a)	2 Gel	1	18.391271	9.685119	.207	-7.73151	44.51405
	3 Gel membrana	1	21.266290	9.685119	.125	-4.85649	47.38907
	4 Esponja membrana	1	23.228670	10.128940	.105	-4.09119	50.54853
	5 Esponja	1	30.745227(*)	10.828292	.038	1.53907	59.95139

* La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

a) Las pruebas t de Dunnett tratan un grupo como control y lo comparan con todos los demás grupos.

b) Tiempo = 3 meses

Tablas 5.3.3.2. Estadística Analítica

Subconjuntos homogéneos

area^(c)

	Pocillo	N	Subconjunto para alfa = .05	
			1	2
Duncan(a,b)	1 cavidad control	3	51.72937	
	2 Gel	5	70.12064	70.12064
	3 Gel membrana	5	72.99566	72.99566
	4 Esponja membrana	4		74.95804
	5 Esponja	3		82.47460
	Sig.			.052

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

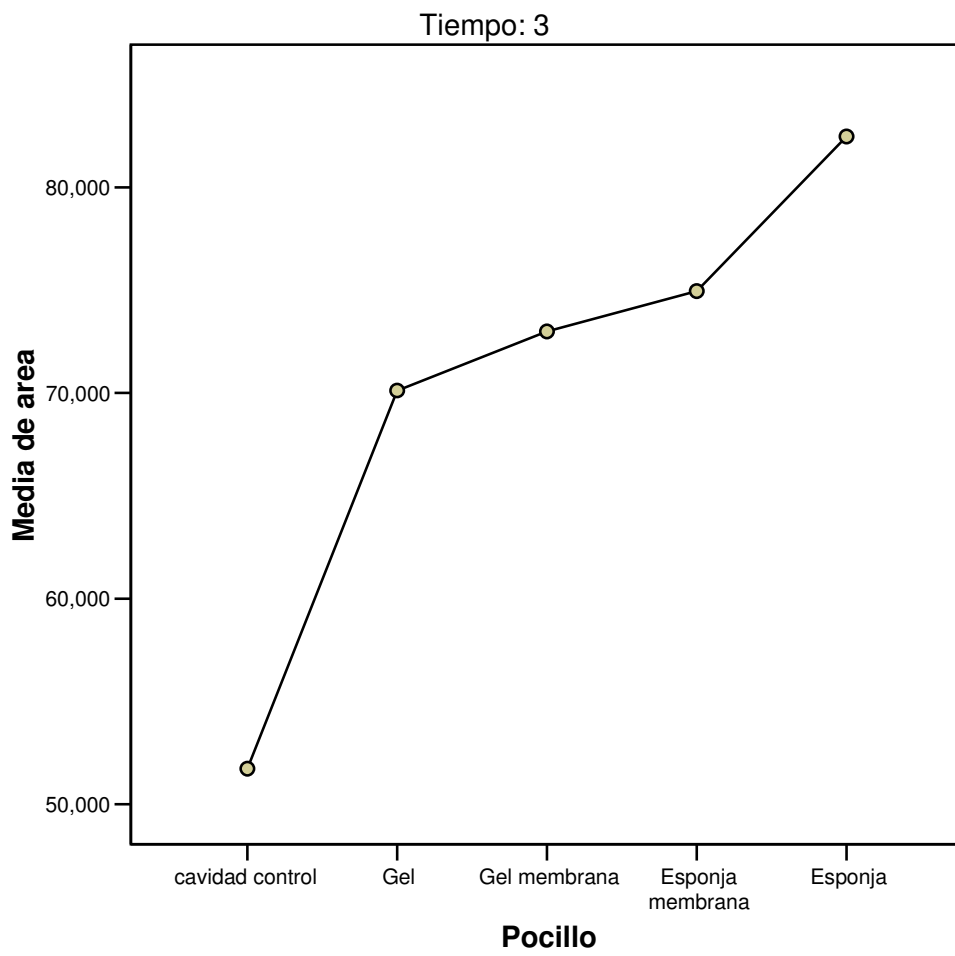
a) Usa el tamaño muestral de la media armónica = 3.797.

b) Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

c)Tiempo = 3 meses

Tablas 5.3.3.2. Estadística Analítica. Test de Anova y de Duncan

Gráfico de las medias



5.3.4. Comparación de las áreas medias en los cinco grupos de estudio a los seis meses de tratamiento.

A los seis meses de tratamiento no tenemos datos del grupo control por lo que no podemos compararlo con el resto de los grupos.

Tiempo = 6

Descriptivos(a)						
area	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
2 Gel	2	82.51128	2.265842	1.602192	62.15350	102.86906
3 Gel membrana	4	76.09638	5.679911	2.839956	67.05838	85.13439
4 Esponja membrana	4	74.07006	2.479082	1.239541	70.12529	78.01483
5 Esponja	4	68.05197	19.519168	9.759584	36.99262	99.11132
Total	14	74.13544	10.979323	2.934347	67.79617	80.47472

a) Tiempo = 6

6 Meses	Mínimo	Máximo
2 Gel	80.909	84.113
3 Gel membrana	69.600	82.088
4 Esponja membrana	70.428	75.972
5 Esponja	38.814	79.097
Total	38.814	84.113

Tablas 5.3.4.1. Estadística descriptiva

ANOVA^(a)

area

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	303.742	3	101.247	.801	.521
Intra-grupos	1263.350	10	126.335		
Total	1567.092	13			

a) Tiempo = 6

Pruebas post hoc

Comparaciones múltiples^(b)

Variable dependiente: area

	(I) Pocillo	(J) Pocillo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
t de Dunnett ^{a)}	3 Gel membrana	2 Gel	-6.414900	9.734024	.815	32.65066	19.82086
	4 Esponja membrana	2 Gel	-8.441225	9.734024	.681	34.67699	17.79454
	5 Esponja	2 Gel	-14.459315	9.734024	.326	40.69508	11.77645

a) Las pruebas t de Dunnett tratan un grupo como control y lo comparan con todos los demás grupos.

b) Tiempo = 6 meses

Tablas 5.3.4.2. Estadística Analítica. Test de Anova y de Dunnet

Subconjuntos homogéneos

area^(c)

	Pocillo	N	Subconjunto para alfa = .05
			1
Duncan(a,b)	5 Esponja	4	68.05197
	4 Esponja membrana	4	74.07006
	3 Gel membrana	4	76.09638
	2 Gel	2	82.51128
	Sig.		.160

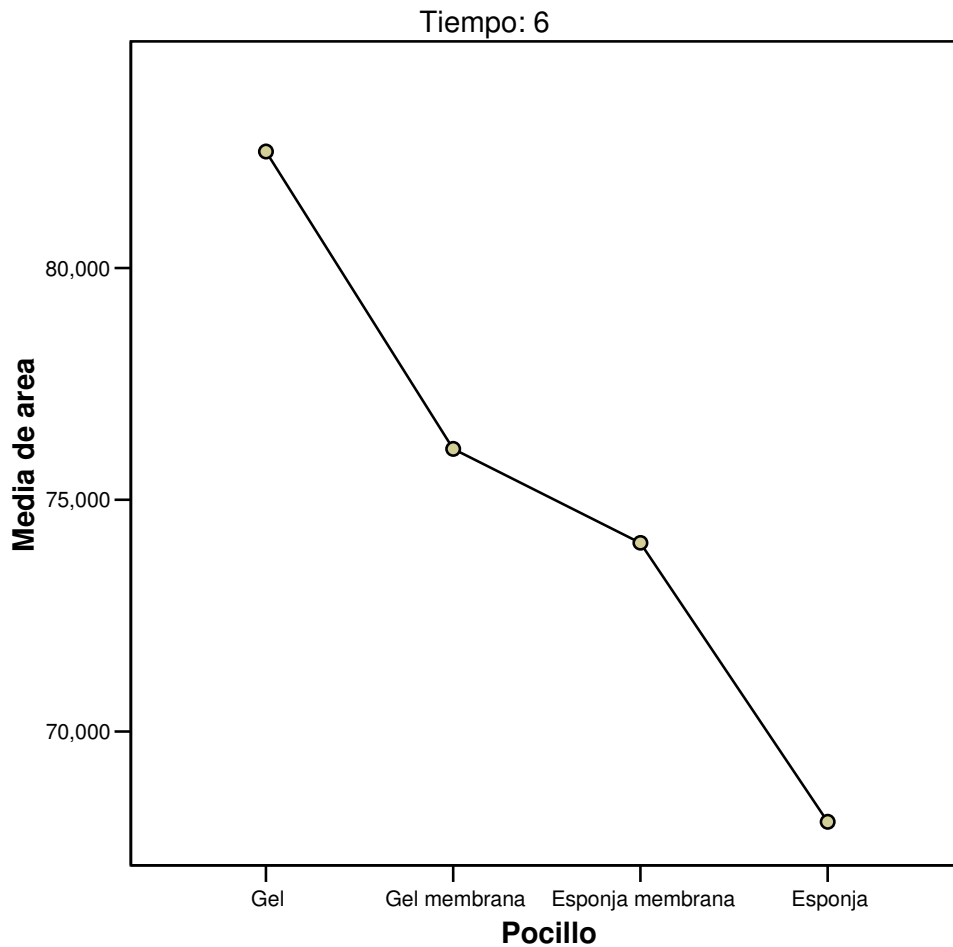
Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a Usa el tamaño muestral de la media armónica = 3.200.

b Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

c Tiempo = 6

Gráfico de las medias



5.3.5. Comparación de las áreas medias en los cinco grupos de estudio a los nueve meses de tratamiento.

Tiempo = 9 meses

area						
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
1 cavidad control	3	74.65841	.452489	.261245	73.53436	75.78245
2 Gel	3	74.53135	1.604233	.926205	70.54622	78.51649
3 Gel membrana	3	77.06093	.000000	.000000	77.06093	77.06093
4 Esponja membrana	3	72.03114	4.839566	2.794125	60.00899	84.05329
5 Esponja	3	85.39880	.394020	.227488	84.42000	86.37760
Total	15	76.73613	5.155417	1.331123	73.88115	79.59110

	Mínimo	Máximo
1 cavidad control	74.397	75.181
2 Gel	73.605	76.384
3 Gel membrana	77.061	77.061
4 Esponja membrana	69.237	77.619
5 Esponja	84.944	85.626
Total	69.237	85.626

Tablas 5.3.5.1. Estadística descriptiva

ANOVA^(a)

area

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	319.387	4	79.847	15.148	.000
Intra-grupos	52.710	10	5.271		
Total	372.096	14			

a Tiempo = 9

Pruebas post hoc

Comparaciones múltiples(b)

Variable dependiente: area

	(C)	(C)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
t de Dunnett ^{a)}	2 Gel	1	-.127053	1.874565	1.000	-5.54545	5.29134
	3 Gel	1	2.402524	1.874565	.540	-3.01587	7.82092
	4 Esponja membrana	1	-2.627270	1.874565	.469	-8.04566	2.79112
	5 Esponja	1	10.740388(*)	1.874565	.001	5.32199	16.15878

* La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

a) Las pruebas t de Dunnett tratan un grupo como control y lo comparan con todos los demás grupos.

b) Tiempo = 9

c) Pocillo

Tablas 5.3.5.2. Estadística Analítica. Test de Anova y de Dunnet.

Subconjuntos homogéneos

area(b)

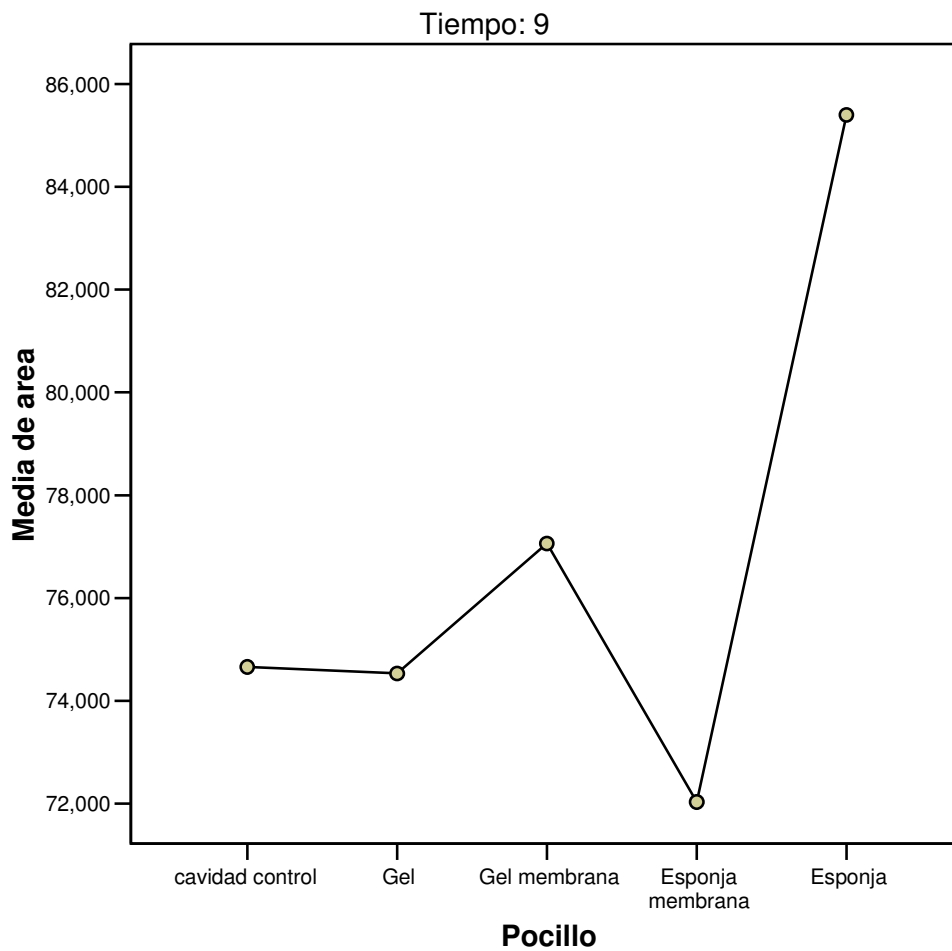
	Pocillo	N	Subconjunto para alfa = .05		
			1	2	3
Duncan(a)	4 Esponja membrana	3	72.03114		
	2 Gel	3	74.53135	74.53135	
	1 cavidad control	3	74.65841	74.65841	
	3 Gel membrana	3		77.06093	
	5 Esponja	3			85.39880
	Sig.			.210	.227

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a) Usa el tamaño muestral de la media armónica = 3.000.

b) Tiempo = 9 meses

Gráfico de las medias





VI. DISCUSIÓN.

El enfoque adoptado en la realización de este apartado consiste en primer lugar en comparar el material utilizado en nuestro estudio con el resto de materiales empleados en la literatura para obtener objetivos similares. En segundo lugar y centrándonos en la metodología, compararemos tanto el modelo animal como el número de éstos expuestos en los diferentes estudios experimentales, prestando especial atención a los tiempos de espera tras la cirugía empleados por los distintos autores. Así mismo, analizaremos los porcentajes de densidad ósea mostrada en los artículos revisados (parámetros histomorfométricos) así como las características histológicas del tejido óseo neoformado.

6.1 Según el material de relleno:

6.1.1 En relación con los autoinjertos intra o extraorales:

El único injerto que existe en la actualidad con capacidad osteogénica es el de hueso autógeno. Este tipo de injerto cuando se obtiene de la cavidad intraoral presenta una cantidad limitada de tejido óseo que puede ser útil para cubrir algunas espigas que hubiesen quedado expuestas al insertar los implantes o para la reparación de pequeños defectos existentes en el proceso alveolar. Normalmente el injerto de hueso autógeno intraoral es insuficiente para el aumento en altura o en anchura del reborde alveolar por lo que a menudo nos vemos obligados a recurrir a zonas donantes extraorales.

Diversos estudios han ido encaminados a analizar la capacidad de aceptar implantes dentales que presentan los distintos autoinjertos extraorales: cresta ilíaca, calota craneal, sistema escapular, peroné...

Beckers y cols.¹⁹⁹ estudiaron sesenta y una cresta ilíaca y sesenta y tres sistemas escapulares mostrando como prácticamente todas las crestas ilíacas tenían dimensiones adecuadas para colocar implantes de 4 x 10mm mientras que esto sólo era posible en el 63% de las escápulas estudiadas. También se encontraron diferencias en cuanto al sexo del paciente ya que la anchura sólo era adecuada en el 48% de las escápulas femeninas estudiadas.

Según el análisis realizado por Frodel²⁰⁰ en veintidós cadáveres de los que se extrajo bilateralmente los cuatro huesos donantes realizando tres mediciones en cada uno de ellos la cresta ilíaca y el peroné se mostraron como los sitios con mejores condiciones implantológicas.

Datos similares fueron los obtenidos por Moscoso y cols²⁰¹. en un estudio semejante realizado en veintiocho cadáveres demostrando igualmente que la cresta ilíaca es superior al resto de los injertos óseos seguido de la escápula en alguna de sus áreas y del peroné. Estos autores también encontraron diferencias en la disponibilidad ósea dependiendo del sexo siendo mejores los injertos de los varones que los de las mujeres.

A pesar de las grandes cantidades óseas que podemos obtener de los autoinjertos extraorales y de las buenas condiciones implantológicas que ofrecen, no están exentos de complicaciones específicas según el área donante (Tabla 1).

	Cresta Ilíaca	Sistema Escapular	Peroné	Calota Craneal
Cicatriz	Visible	Visible	Visible	Puede ser visible
Cantidad de hueso	Considerable	Amplio	Amplio	Amplio
Tipo de hueso	Endocondral	Endocondral	Endocondral	Membranoso
Cortical/Medular	Ambos	Cortical	Predominantemente medular	Predominantemente cortical
Complicaciones específicas	Lesión del fémoro cutáneo lat., art glútea sup., dolor local y al deambular	Neumotorax, dolor respiratorio	Transtornos en la marcha	Hematoma subdural, herida dura, meningitis
Miscelánea			Puede ser ambulatorio	Objeción psicológica
Incidencia de complicaciones	Baja	Baja	Baja	Baja

Tabla 1 : Compara las áreas donantes extraorales ⁶⁶.

Por tanto, debido a que la fuente intraoral de autoinjerto es limitada y hay riesgo de lesión de las raíces dentarias o de producir alteraciones nerviosas irreversibles y el recurrir a otras zonas quirúrgicas extraorales para obtener mayor cantidad de hueso conlleva inconvenientes como: una mayor morbilidad quirúrgica, posibilidad de dejar cicatrices visibles, un mayor coste económico del tratamiento y la imposibilidad de realizarse en un gabinete odontológico (Tabla 1) se han buscado otras alternativas a los autoinjertos.

Los polímeros sintéticos, como es el material objeto de nuestro estudio, ofrecen algunas ventajas sobre los autoinjertos como son la posibilidad de obtenerlos en cantidades ilimitadas y con un amplio rango de propiedades mecánicas que pueden obtenerse con simples modificaciones químicas. Además no se necesita área donante con lo que se minimizan las complicaciones derivadas de la obtención del injerto.

6.1.2 En relación con los aloinjertos:

Una alternativa al autoinjerto ha sido el aloinjerto o hueso liofilizado desmineralizado obtenido generalmente de cadáveres. El mecanismo de acción de este tipo de injerto consiste en la osteoconducción, ya que proporciona un entramado para la deposición del hueso nuevo y la osteoinducción puesto que poseen BMPs. Su gran inconveniente es que carecen de células osteoprogenitoras por lo que su capacidad osteogénica es nula.

Existen múltiples artículos que comparan la eficacia de los aloinjertos frente a distintos biomateriales. Tal es el caso del artículo publicado por Dalkyz y cols.²⁰² en el que realizaron un estudio histológico en treinta conejos para evaluar el efecto producido por el hueso liofilizado desmineralizado frente a la hidroxiapatita coralina, la hidroxiapatita sintética y el fosfato tricálcico mostrándose el hueso liofilizado desmineralizado como el material más efectivo para el relleno óseo a los dos meses de la intervención.

Buser y cols.²⁰³ evaluaron cinco materiales de relleno en defectos óseos creados en doce minipigs que se sacrificaron al mes, a los tres y a los seis meses de la

intervención. Los materiales empleados fueron: esponjas de colágeno, hueso autólogo, fosfato tricálcico, hueso liofilizado desmineralizado e hidroxiapatita coralina cubiertos por una membrana. El análisis histomorfométrico mostró que los autoinjertos tuvieron las mejores propiedades osteoconductoras durante el periodo inicial de cicatrización, con un 39% de hueso neoformado. Además el 87% de las superficies del injerto estaban cubiertas por hueso en este momento. Ambos valores fueron significativamente más altos para los autoinjertos que para los cuatro rellenos de hueso alternativos. A los tres meses los cinco materiales de relleno mostraron valores similares. De entre los sustitutos de hueso probados el fosfato tricálcico mostró un porcentaje significativamente mayor de relleno óseo a los seis meses de cicatrización. Los resultados menos favorables se obtuvieron con la hidroxiapatita coralina y con los aloinjertos.

Froum y cols.¹⁵ muestran ciento trece elevaciones de seno en las que se utilizaron matrices óseas bovinas inorgánicas solas o combinadas con hueso autógeno y/ o hueso liofilizado desmineralizado como material de injerto. En este estudio se muestra cómo la formación de hueso vital aumentó con el tiempo y se incrementó moderadamente al añadir un aloinjerto de hueso liofilizado desmineralizado aunque este aumento era mayor con el hueso autógeno o al combinar el aloinjerto con hueso autógeno.

López Arranz y cols.²⁰⁴ realizaron un estudio para comparar el grado de reparación tisular observado en veinticuatro defectos óseos adyacentes a implantes colocados en tres cerdos. Los defectos se rellenaron con hueso liofilizado desmineralizado, hidroxiapatita o cubiertos con membranas de PTFE-e. Los animales se sacrificaron al cabo de uno, dos y tres meses de postoperatorio encontrando mayor densidad ósea en los defectos tratados con membranas de politetrafluoroetileno expandido. En este estudio el hueso liofilizado desmineralizado mostró los peores resultados, incluso cuando se comparaba con las cavidades control, pareciendo que más que un promotor de la regeneración ósea constituye un impedimento para la misma.

En el estudio de Trejo y cols.¹⁹⁴ se compara la respuesta ósea producida al emplear una membrana de ácido poliláctico o hueso liofilizado desmineralizado

recubierto por dicha membrana. Estos autores obtuvieron resultados igualmente satisfactorios con ambos procedimientos de regeneración tisular guiada en un estudio realizado en treinta pacientes sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos procedimientos al evaluar la profundidad de sondaje, la recesión gingival y la regeneración ósea a los seis y a los doce meses de la intervención. De estos resultados se deduce que no es necesario el empleo del aloinjerto y que es suficiente con la membrana de ácido poliláctico.

Según se muestra en el artículo de Suárez Cunqueiro y cols.²⁰⁵ en el que realizan una revisión de la literatura existente sobre la regeneración ósea guiada en implantología muestran como algunos autores justifican el uso de materiales aloplásticos o injertos óseos bajo las membranas cuando existe posibilidad de colapso de las mismas. Así Fugazzotto y cols.²⁰⁶ observan que en mil quinientos tres implantes con dehiscencias, fenestraciones y defectos periimplantarios de implantes inmediatos muestran una frecuencia de éxito del 97% cuando se utilizan membranas de politetrafluoroetileno expandido (PTFE-e) y aloinjertos. Stentz y cols.²⁰⁷ observan en un estudio experimental que se obtiene mayor formación ósea mediante comprobación radiológica cuando se combina dicha membrana con aloinjertos comparando con el uso de membrana sin injerto y con el grupo control. Además observan mediante análisis histológico que la osteointegración es mayor²⁰⁸. Sin embargo, Mattout y cols.²⁰⁹ Aunque obtienen mejores resultados cuando emplean los aloinjertos de hueso desmineralizado con membranas de PTFE-e, que cuando utilizan únicamente membranas, observan que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

La falta de uniformidad en los resultados obtenidos por los distintos investigadores podría deberse a que las propiedades inductivas de los aloinjertos son muy variables y dependen de factores como: retraso en la obtención del hueso donante tras la defunción, edad y estado médico del donante, proceso industrial al que se somete el material y condiciones de almacenamiento. Estos hechos, unidos al cierto temor existente ante la posibilidad de transmisión de enfermedades tipo Hepatitis B, C o VIH así como el posible rechazo inmunológico, han provocado que se siga investigando acerca de otros materiales.

6.1.3 En relación con los xenoinjertos:

El xenoinjerto es un material osteoconductor procedente de distinta especie que la del receptor. Actualmente hay tres fuentes disponibles de xenoinjertos utilizados como sustitutos óseos en la práctica clínica: la hidroxiapatita coralina, la hidroxiapatita bovina y la hidroxiapatita ficógena. De todas ellas, de la que más se ha investigado en el campo de la Cirugía Bucal ha sido la hidroxiapatita bovina, en especial el Bio-Oss[®].

En el artículo de Proussaefs y cols.⁵³ se muestra un aumento de la altura del reborde alveolar a ocho pacientes consiguiendo un incremento medio de 6.12mm al mes de la cirugía y de 5.12mm tras cuatro o seis meses de la intervención (reabsorción del 17%) con una mezcla de Bio-Oss[®] y autoinjerto de rama ascendente

Se ha unido también a autoinjertos de sínfisis mentoniana como se muestra en el artículo de Hising y cols.⁹¹ en el que se trató a sesenta y un pacientes con atrofia alveolar severa y se colocaron al año doscientos treinta y un implantes de los que sobrevivieron el 80,5% en el tiempo de estudio que osciló entre doce y ciento trece meses.

Otro estudio que muestra la eficacia de este material es el publicado por Yildirim y cols.⁹² quienes realizaron la elevación sinusal a doce pacientes rellenando el seno con una mezcla de Bio-Oss[®] e injerto autógeno procedente de la sínfisis mentoniana, de la zona retromolar o de la tuberosidad maxilar. Tras siete meses se colocaron treinta y seis implantes y se tomaron muestras para el análisis histológico confirmándose como el Bio-Oss[®] estaba perfectamente integrado en el nuevo hueso formado.

Hallman y cols.²¹⁰ realizaron treinta elevaciones sinusales mezclando dicha hidroxiapatita con hueso autógeno y a los seis meses colocaron ciento ocho implantes mostrando una supervivencia de los mismos a los cinco años del 86%.

Este biomaterial también se ha colocado debajo de membranas como se muestra en el artículo publicado por Cornelini y cols.⁹³ en el que se muestran mejores resultados cuando se combina este material con una membrana reabsorbible que cuando

únicamente se usa la membrana. En este estudio participaron veinte pacientes y los resultados se evaluaron a los seis meses.

En el estudio experimental realizado por Artzi y cols.²¹¹ se realizaron cuatro defectos óseos en ocho perros mongrel rellenando el primer defecto con Bio-Oss[®], el segundo con dicho biomaterial más una membrana de colágeno, el tercer defecto quedó cubierto por una membrana y el cuarto se usó como cavidad control. A los tres meses los defectos rellenados con Bio-Oss[®] tenían una cantidad de hueso superior a las otras cavidades y similar tanto con como sin membrana, aunque el empleo de membrana favorecía que el hueso estuviese más maduro.

Hemos encontrado un artículo²¹² en el que se emplea Bio-Oss[®] recubierto con el material de nuestro estudio (Fisiograft[®] gel) para realizar dos elevaciones sinusales con colocación simultánea de implantes observándose una buena integración de los nueve implantes a los cinco meses de la cirugía.

La mayoría de los artículos revisados muestran las propiedades osteoconductoras y la ausencia de respuesta inflamatoria que presenta dicho biomaterial. La gran desventaja que se le atribuye es el tiempo que necesita para su reabsorción encontrándose un 70,2% del mismo a los ocho meses de su colocación, un 30% a los dos años y un 13% a los diez años según un estudio histomorfométrico realizado por Sartori y cols.²¹³.

6.1.4 En relación con los materiales biocerámicos:

Los materiales biocerámicos más estudiados han sido el fosfato tricálcico y la hidroxiapatita sintética. Estos materiales están compuestos por los mismos elementos químicos que la fase mineral ósea por lo que son totalmente biocompatibles.

Losee y Karmacharya¹⁰⁴ demostraron que el unir al fosfato tricálcico una membrana de ácido poliláctico no variaba ni la biocompatibilidad ni las propiedades osteoconductoras del biomaterial.

Se ha mostrado como inconvenientes al fosfato tricálcico su rápida reabsorción que puede dar lugar a que el hueso formado sea débil para asegurar un papel mecánico importante¹⁰¹.

La seguridad y efectividad de la HA han sido confirmadas en experimentos animales con ratas Wistar¹⁰⁹ y conejos de Nueva Zelanda¹¹⁰ y en un amplio rango de campos clínicos.

La mezcla de hidroxiapatita sintética y hueso autógeno puede ayudar al proceso de cicatrización y prevenir al paciente del una posible fractura a nivel del defecto óseo cuando éste es de gran tamaño. Además se puede sumar el poder osteoconductor de la hidroxiapatita y el poder osteogénico del hueso autógeno¹¹¹.

Como ventajas derivadas de la utilización de este material destacamos: no necesitar una segunda cirugía para su retirada, lo que reduce la morbilidad y riesgo del paciente. Al ser un material radiodenso nos permite realizar controles radiográficos.

Entre las desventajas de la hidroxiapatita se encuentran su débil resistencia mecánica y fragilidad. En ocasiones, la colocación y estabilización de la hidroxiapatita particulada en el lugar del defecto óseo presenta dificultades que se han intentado subsanar mezclándola con colágeno tipo I y condroitín sulfato como se muestra en el estudio de Alpaslan y cols.²¹⁴ sin obtener buenos resultados en ninguno de los grupos de estudio.

En estudios²¹⁵ en los que se compara las cualidades histológicas de diferentes materiales como los polímeros: HTR, BOP, cristales bioactivos como el Biogran[®], aloinjertos como Dembone[®] e hidroxiapatitas de origen bovino como Laddec[®] y sintéticas como Osteograft[®] se observa como la hidroxiapatita bovina posee el mejor potencial osteoconductor seguida de los cristales bioactivos y de la hidroxiapatita sintética mientras que los peores resultados los muestran los polímeros y los aloinjertos.

6.1.5 En relación con los cristales bioactivos:

Otra alternativa usada con frecuencia por los cirujanos bucales son los llamados cristales bioactivos compuestos por partículas de Bioglass[®]. Estas sustancias tienen la capacidad de unirse a tejidos blandos y duros y favorecer el crecimiento óseo mediante un mecanismo de osteoconducción.

Estos cristales bioactivos favorecen el crecimiento óseo en las fases iniciales de la regeneración, es decir, en las tres y cuatro primeras semanas hay mayor volumen de hueso neoformado en los grupos experimentales que en el grupo control y además, este hueso posee características de mayor madurez o dicho de otra forma, de mayor calidad (mayor cantidad de hueso laminar y trabéculas más gruesas)²¹⁶.

La mayoría de los autores consultados^{115,116} hacen referencia a las buenas propiedades osteoconductoras de estos materiales. Furusawa y cols.¹¹⁴ en un estudio realizado en la zona posterior mandibular de 18 ratas Wistar demostraron la capacidad osteoconductiva del Biogran[®], capaz de formar hueso a las cuatro semanas de la intervención. Dato que no podemos comparar con nuestro estudio porque el modelo experimental no es de orden superior y la fisiología de remodelado óseo es mucho más rápida que en el minipig.

En estudios que comparan el Bioglass[®] con el fosfato tricálcico o con la hidroxiapatita sintética se observa un mayor porcentaje de neoformación ósea con dicho cristal bioactivo (47%) que con el resto de biomateriales (31% y 18% respectivamente). Este estudio está realizado en monos que se sacrificaron a los cuatro meses de la intervención. En nuestro estudio los porcentajes de densidad ósea están comprendidos entre el 67% y el 77% transcurridos tan solo dos meses de la intervención con lo que sería interesante el poder comparar ambos biomateriales en un mismo modelo experimental pero no hemos encontrado ningún estudio a este respecto.

6.2 Según la metodología empleada:

6.2.1 En relación con el modelo animal

No hemos encontrado ningún estudio en el que se lleve a cabo una evaluación y comparación del efecto que producen los distintos envases clínicos de Fisiograft® sobre la regeneración ósea, utilizando una metodología cuantitativa y un modelo de defecto óseo en animales de orden superior (mono, cerdo, perro...). Consideramos que la originalidad de nuestro trabajo puede deberse al modelo animal de experimentación ya que hemos encontrado muy pocos trabajos en la literatura que empleen biomateriales en doce cerdos minipigs.

Hemos empleado animales (minipigs) esqueléticamente maduros, comprobando mediante radiografías el cierre de las placas epifisarias. La utilización del peso como criterio para juzgar la madurez esquelética puede llevarnos a equívocos. Esto es importante dentro de la metodología en los estudios de reparación ósea ya que los animales esqueléticamente inmaduros de la mayoría de las especies, incluida la humana, curan más rápido y de forma más completa que los animales adultos²³². La rata es la excepción a esta regla, ya que posee el mismo potencial de crecimiento esquelético durante toda su vida.

Analizando algunos de los modelos de experimentación animal y centrándonos en la raza adulta encontramos que los autores consultados eligen para sus investigaciones tanto animales de orden inferior como la rata Wistar^{94, 109, 114} y el conejo de Nueva Zelanda^{86,118,215,224} como animales de orden superior como el perro beagle^{25,103,184,189,192,218}, el mongrel²¹¹, el cerdo minipig^{104,203,204,214,219} y ovejas de la raza Merino¹²⁷.

6.2.2 En relación con el número de animales

El número de ratas Wistar empleadas en los distintos estudios revisados ha variado entre seis¹⁰⁹, nueve⁹⁴ y dieciocho animales¹¹⁴.

En cuanto a los conejos de la cepa “Nueva Zelanda” se han utilizado entre diez²²⁴ y veinte animales¹⁰⁶ aunque el número más empleado ha sido de doce animales al igual que en nuestro estudio^{86,118 y 215}.

De entre los animales de raza superior algunos autores han utilizado únicamente dos o tres perros beagle^{25,103}. La mayoría de los autores coinciden en emplear seis animales como se muestra en los artículos de da Silva Pereira y cols.¹⁸⁹, Pierre y cols.¹⁸⁴ Kohal y Hurzeler¹⁹² y Quereshy y cols.²¹⁷ y algunos hasta ocho²¹¹.

Prokop y cols.¹²⁷ emplearon un total de treinta y seis ovejas para su estudio.

En lo que animal objeto de nuestro estudio se refiere hemos encontrado cantidades muy dispares de los mismos, así López Arranz y cols.²⁰⁴ emplearon tres animales, Losee y Karmacharya¹⁰⁴ seis minipigs, Schlipf y cols.²¹⁸ usaron quince animales y Alpaslan y cols.²¹⁴ dieciocho minipigs.

Sólo hemos encontrado un autor que utilice doce cerdos minipig como nosotros²⁰³. Este animal, al igual que el perro y el mono, presenta parámetros fisiológicos óseos extrapolables a los humanos²¹⁹.

6.2.3 En relación con el tiempo de espera tras la cirugía

Las fases asociadas a la remodelación ósea se conocen como: activación-reabsorción-formación, y el tiempo que tarda en producirse este ciclo se conoce como periodo sigma. El sigma para los animales de orden superior, incluido el hombre es de tres a seis meses y para los animales de orden inferior como el conejo se encuentra alrededor de las seis semanas. El sigma de cada especie animal es tenido en cuenta por la mayoría de los autores consultados por lo que los períodos de espera tras la cirugía suelen coincidir según la especie animal.

En estudios realizados en ratas Wistar los tiempos de espera no suelen sobrepasar las doce semanas. Así Kasperk y cols.⁹⁴ esperaron dos meses (ocho semanas), Aguilar-Cuevas y cols.¹⁰⁹ sacrificaron a los animales a las tres, seis, nueve y

doce semanas de haber implantado los biomateriales. Furusawa y cols.¹¹⁴ sacrificaron la mayoría de los animales a las cuatro semanas de la intervención aunque para algunos esperaron hasta dieciséis semanas.

Hemos encontrado un artículo¹²⁸ en el que las ratas Wistar adultas fueron sacrificadas semanalmente durante el primer mes, quincenalmente del segundo al séptimo mes, completándose mensualmente el estudio hasta el año. En este artículo se emplean tiempos de espera mayores puesto que se estudió la biodegradación y sustitución por tejido óseo de poliésteres constituidos por ácido poliláctico y glicólico en tres proporciones diferentes.

En conejos el tiempo transcurrido tras la cirugía es algo menor que en el animal anterior así MacNeill y cols.²²⁴ estudiaron la densidad ósea a los veintiocho días de la intervención (cuatro semanas) y Martínez- González y cols.^{86,118} a los quince días, al mes y a los dos meses de la intervención (ocho semanas).

En animales como el perro beagle, los tiempos de espera tras la cirugía suelen ser de tres meses como muestran Gauthier y cols.¹⁰², Boix y cols.¹⁰³, Schepers y cols.²⁵ y da Silva Pereira y cols.¹⁸⁹

Algún estudio emplea tiempos de hasta seis meses, como es el de Pierre y cols.¹⁸⁴ y el de Kohal y Hurzeler¹⁹²

Estamos de acuerdo con MacNeill y cols.²²⁰ en que, debido a la rapidez de remodelado óseo de animales como la rata o el conejo, la utilización de éstos como modelo animal experimental para el estudio de la respuesta ósea en defectos tratados con materiales de injerto reabsorbibles no parece resultar muy adecuado ya que el material de implantación, debido a su continuada presencia en el defecto impedirá el crecimiento de más neohueso.

De los estudios realizados en cerdos minipigs observamos que en ninguno de ellos se superan los seis meses de evolución. Así López Arranz y cols.²⁰⁴ y Alpaslan y cols.²¹⁴ sacrificaron a los animales al mes, a los dos meses y a los tres meses de la

intervención. Losee y Karmacharya¹⁰⁴ sacrificaron los animales al mes y a los seis meses de la intervención y Buser y cols.²⁰³ sacrificaron a los animales al mes, a los tres y a los seis meses tras la cirugía. Nuestro estudio es el que mayor tiempo de evolución presenta tras la implantación del biomaterial.

6.2.4 En relación con las características histológicas estudiadas:

6.2.4.1 En relación con la reabsorción del biomaterial

De todo lo expuesto hasta ahora se puede afirmar que la regeneración ósea mediante relleno (Biomateriales) es una técnica probada satisfactoriamente y basada en décadas de investigación quirúrgica.

La reparación endógena de la cavidad ósea es un proceso fisiológico natural. El organismo animal está provisto de un complejo sistema de auto-reparación gracias al que puede reponer diversos tipos de tejidos. Cualquier proceso farmacológico o técnica quirúrgica aplicada a un organismo vivo tiene como principal objetivo acelerar el proceso fisiológico natural de restauración.

El proceso de restauración de la cavidad ósea, deriva de una intervención quirúrgica o a causa de condiciones patológicas atraviesa por cuatro fases:

- Formación de médula ósea
- Ubicación de células óseas (osteoclastos y osteoblastos) en el perímetro de la cavidad
- Producción de fibra de colágeno y proliferación de vasos
- Producción tridimensional de colágeno, ubicación tridimensional de células óseas, mineralización de la fibra de colágeno mediante cristales de hidroxapatita y fosfatasa alcalina.

En este proceso que se suele producir sin necesidad de fármacos, la función del material de relleno consiste en ayudar y acelerar, si es posible, la formación endógena natural del tejido óseo, produciendo:

- Efecto tensor
- Reducción del volumen de la cavidad
- Efecto conductivo
- Efecto inductivo (estimular la regeneración)

Los biomateriales actualmente existentes en el mercado, tanto los de origen natural como los de origen sintético no han demostrado capacidad para llevar a cabo todos los requisitos mencionados ya que, aunque sirven de ayuda a la auto regeneración, a menudo también actúan como barrera del proceso fisiológico de auto-remodelación ósea al requerir un tiempo de reabsorción demasiado largo.

Estudios en humanos usando hueso desmineralizado (Becker²²¹ 1994, Brugnamì²²² 1996, Froum²²³ 2002), hueso bovino desproteínizado Bio-Oss (Dies²²⁴ 1996, Becker²²⁵ 1998, Artzi²²⁶ 2000 y Carmagnola²²⁷ 2001 muestran la presencia de partículas del material de injerto a los 6-9 meses de la inserción.

Existe algún estudio en el que incluso cinco años después de la colocación del ácido poliláctico (PLA) para reconstrucción del suelo de la órbita no se había completado su reabsorción¹⁶⁵. Incluso remanentes de ácido poliláctico puro se han encontrado ocho años después de su implantación¹⁴². Por el contrario en nuestro estudio únicamente se pudieron identificar partículas del biomaterial en los animales que se sacrificaron al mes de la intervención.

Estas grandes diferencias de tiempo de reabsorción pueden deberse a que los polímeros de ácido poliláctico y poliglicólico se pueden constituir en diferentes proporciones que muestran distintos tiempos de reabsorción que pueden oscilar entre dos y treinta y seis meses como se muestra en el artículo de Hutmacher¹²⁰ cuyos resultados resumimos a continuación:

- ⇒ D, L-láctico y poliglicólico (50:50), de 2 a 3 meses
- ⇒ Poliglicólico, de 3 a 4 meses
- ⇒ D, L-láctico y poliglicólico (85:15), de 2 a 4 meses
- ⇒ Poli (D,L-láctico), de 4 a 6 meses

⇒ Poli (L-láctico), de 18 a 36 meses

En nuestro estudio hemos empleado un copolímero de ácido D,L-poliláctico y poliglicólico y sólo hemos encontrado partículas del material de relleno al mes de la intervención en aquellas cavidades que se rellenaron con el copolímero en forma de gel y quedaron recubiertos por una membrana. o en las rellenadas con el material en forma de esponja con independencia de si además se colocó o no una membrana.

Lo obtenido en nuestro estudio coincide con lo expuesto por Holland²²⁸ 1986, quien obtuvo que el polímero se degradaba en 50-60 días, lo que explicaría que no hubiésemos encontrado presencia del biomaterial en ninguno de los grupos de estudio a partir de los dos meses de la intervención.

Según el estudio de Pierre y cols.¹⁸⁴ realizado en seis perros beagle adultos en los que se evaluaba el uso de tres tipos de membranas de ácido D/L-poliláctico observamos que se puede modificar el tiempo de reabsorción del ácido poliláctico con variar el porcentaje de monómeros de bajo peso molecular (oligómeros) contenidos en el polímero. Así, si lo que deseamos es un tiempo de reabsorción comprendido entre 3-4 meses se usarán aquellos que contengan un 30% de oligómeros, mientras que si lo que queremos es una tasa de reabsorción más lenta recurriremos a aquellos que contengan entre el 0% y el 10% de oligómeros.

Por tanto Fisiograft[®], compuesto en el 50% por ácido L-D poliláctico y en el otro 50% por ácido poliglicólico presenta la más rápida tasa de reabsorción de los polímeros láctico/glicólicos. Esto se debe a que su densidad es mucho más reducida que la que presentaban las placas óseas, tornillos de síntesis e hilos para suturas empleados para cirugía maxilofacial ya que todos ellos estaban destinados a cumplir una función mecánica precisa. Sin embargo, Fisiograft tanto en esponja como en gel tiene una densidad mucho más reducida ya que sólo tiene que cumplir la función de “espaciador” reabsorbible y, por tanto, permeable a las células óseas.

En la degradación biológica del ácido poliláctico-poliglicólico entran en juego muchas variables relacionadas con el sitio de implantación, la edad del receptor, su

reactividad linfocitaria y la tolerancia de los tejidos. La degradación final lleva a anhídrido carbónico y agua y depende de la capacidad del material de dejarse invadir, hidratar y lesionar enzimáticamente.

Todos los compuestos de ácido poliláctico-poliglicólico tienen la capacidad de reabsorberse en el lugar donde han sido colocados. Dicha característica, unida a la capacidad de regeneración del tejido óseo, permite tener un elemento que proporciona la ayuda temporal que el hueso requiere durante su reparación; una vez ha finalizado su misión, desaparece espontáneamente, incorporándose los productos de degradación a las rutas metabólicas del huésped, lo que supone que estos compuestos no sólo son biodegradables, sino también biorreabsorbibles¹²⁸.

A menudo es complicado comparar exactamente los tiempos de degradación y reabsorción empleados por los distintos polímeros ya que, además de variar según el modelo experimental pueden estar influenciados por distintos factores como se muestra en el artículo de Vert y cols.²²⁹:

1. Estructura química
2. Composición química
3. Distribución de los monómeros que forman el polímero
4. Presencia de grupos iónicos
5. Peso molecular
6. Distribución del peso molecular
7. Presencia de monómeros de bajo peso molecular (oligómeros)
8. Método y condiciones de procesado
9. Diseño
10. Método de esterilización
11. Morfología (amorfa, semicristalina...)
12. Calentamiento para reducir stress interno
13. Condiciones de almacenamiento
14. Lugar de implantación
15. Componentes de absorción y adsorción (agua, lípidos, iones...)
16. Factores fisicoquímicos (intercambio iónico, dureza iónica, pH)

17. Factores físicos (cambios de forma y tamaño, variación de los coeficientes de difusión, stress mecánico, fracturas...)
18. Mecanismos de hidrólisis

Además de la influencia que tienen todos los factores anteriormente citados no podemos obviar la diferente velocidad de reabsorción mostrada en los distintos trabajos experimentales con animales. La influencia del modelo experimental en la velocidad de reabsorción del biomaterial queda de manifiesto en el trabajo publicado por Kronenthal²³⁰ citado en^{new fill} donde la velocidad de eliminación del L-PLA en la rata es de un 63% en veinticuatro semanas. En el perro, la desaparición del L-PLA es total en treinta y dos semanas y en el mono, la reabsorción es incompleta en treinta y ocho semanas.

6.2.4.2 En relación con la biocompatibilidad del material:

La biocompatibilidad hace referencia a la capacidad del material para producir una respuesta apropiada del huésped en una aplicación específica del mismo.

En el campo de los materiales no reabsorbibles, como era el caso de los aparatos de osteosíntesis de titanio que se han comparado en numerosos estudios con las miniplacas reabsorbibles de ácido poliláctico-poliglicólico, el objetivo principal es minimizar y ajustar las interacciones entre el material y el tejido que deben ser aceptables y estables durante largos periodos de tiempo. Por el contrario, en el campo de los materiales biodegradables y biorreabsorbibles la situación es la contraria porque se van degradando en productos que pueden interaccionar fuertemente con el organismo.

Acerca de las reacciones a cuerpo extraño producidas por el poli L-láctico se ve en el estudio de Bos y cols.²³¹ en el que emplearon mini-placas y tornillos de PLLA para fijar diez fracturas del hueso zigomático que no se observaron signos clínicos de inflamación o reacción a cuerpo extraño a los dos años de la intervención, mientras que sí que apareció un exudado intermitente en cuatro de los pacientes en el lugar de la cirugía a los tres años de la intervención.

En el artículo publicado por los Bergsma y cols.²³² ocurre algo parecido a lo expuesto por los autores anteriores seis años antes. En esta ocasión se trataron al mismo número de pacientes con fracturas del hueso zigomático que en el artículo anterior. Uno de los pacientes falleció por un accidente cerebrovascular al año de la intervención. Los nueve pacientes restantes mostraron exudado en el lugar de la cirugía también a los tres años de la intervención. Este exudado es característico al microscopio óptico de una reacción a cuerpo extraño aunque el origen de esta reacción no es del todo explicable.

Algunos autores coinciden pensando que durante los primeros tres años la degradación del material es hidrolítica^{233,234}. En algún momento de esta degradación hidrolítica el PLLA se desintegra en pequeños fragmentos de varios tamaños que se pueden visualizar a microscopio electrónico. Estas pequeñas partículas que pueden ser captadas por distintos tipos celulares pueden provocar la reacción a cuerpo extraño²³⁵.

La degradación de los materiales absorbibles puede ocasionar una respuesta inflamatoria no infecciosa denominada absceso estéril que puede requerir drenaje en más del 26% de los pacientes, sobretodo cuando se usan el ácido poliglicólico o sus copolímeros¹⁴⁴.

Se han desarrollado distintas teorías para tratar de explicar esta reacción inflamatoria. La mayoría de los investigadores coinciden en que ésta reacción se deba a la imposibilidad que presentan los tejidos adyacentes para aclarar los productos de desecho metabólico del PGA¹⁴⁵. Ésta teoría se basa en el hecho de que el ácido glicólico se ha encontrado dentro del tejido inflamatorio y además, éstas reacciones son mucho menos comunes cuando éstos materiales son derivados principalmente del ácido poliláctico, cuya degradación es mucho más lenta¹⁴². Por ello, se han creado copolímeros de 70% PLA y 30% PGA que presentan una tasa de degradación tal que permiten fijar la fractura ósea hasta que consolida sin el riesgo de formación de un absceso estéril como veíamos que ocurría con los homopolímeros de PGA puro¹⁴⁶.

Edwards y cols.¹⁵⁸ trataron a veinte pacientes usando miniplacas y tornillos de ácido poliláctico-poliglicólico sin encontrar problemas ni de infección o dehiscencia, ni

de inestabilidad ni de maloclusión durante los doce o veinticinco meses que duró el seguimiento postoperatorio.

En la actualidad, con los polímeros reforzados se consiguen aparatos de osteosíntesis maleables y fuertes incluso con polímeros de ácido poli- D/L-láctico (PLDLA). Con las técnicas no reforzadas además de necesitar calentar las miniplacas antes de modelarlas, se necesita un mayor tamaño de las mismas, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones a cuerpo extraño²³⁶.

La biodegradación y biocompatibilidad de los polímeros reforzados de ácido poliglicólico (PGA) se examinó por Böstman y cols.²³⁷ en un estudio histopatológico de las biopsias obtenidas en varios de sus pacientes. En un artículo de este mismo autor¹⁴³ se resumen un gran número de estudios clínicos que abarcan un total de quinientos dieciséis pacientes tratados con Biofix[®] (tornillo de ácido poliglicólico reforzado) de los que seis (1.2%) tuvieron que ser reintervenidos por fallo del aparato, nueve (1.7%) sufrieron infección bacteriana. Se vio acumulación local de fluido en cuarenta y un pacientes (7.9%) que requirió drenaje y se manifestó como supuración, enrojecimiento de la piel y en algunos casos incluso con dolor. El autor comenta en este artículo que esta acumulación de fluido localizada puede derivar en una sinusitis si no se trata adecuadamente. Cabe destacar que este tornillo de osteosíntesis no se aprecia con claridad en las radiografías convencionales por lo que no permite controles radiográficos postoperatorios.

Claes y cols.²³⁸ desarrollaron otro tornillo bioreabsorbible para intentar minimizar las desventajas anteriormente descritas del Biofix[®]. Seleccionaron un polímero L-D,L-láctico 70:30 con una resistencia de 123.7 Mpa cuyas propiedades mecánicas empezaban a disminuir a los nueve meses y no finalizaban hasta los dieciocho meses. Este tornillo de osteosíntesis tenía una marca radiopaca que permitía localizarlo radiográficamente y poder observar así el proceso de degradación y reabsorción. En comparación con el Biofix[®] no se observaron signos de reacción inflamatoria ni reacciones a cuerpo extraño durante todo el proceso de reabsorción del mismo.

Sailer y cols.¹⁵³ mostraron su experiencia en veintidós pacientes pediátricos en los que emplearon como material de osteosíntesis polímeros reforzados de PDLLA y PLA/ PGA tanto extra como intra-cranealmente. Según los investigadores no hubo ningún caso que mostrase intolerancia al material, ni infecciones ni desplazamientos del mismo. El tiempo de reabsorción estimado para PDLLA estaba entre uno y dos años mientras que para PLA/ PGA era menor de un año.

Los estudios de toxicología y de biocompatibilidad de tejidos “in vitro” e “in vivo” en diferentes especies animales (ratón, rata, conejo, cordero, perro) han puesto en evidencia la inocuidad de las diferentes formas quirales del PLA así como la del PGA. Se observan unas reacciones de ligeras a moderadas, de tipo de reacción inflamatoria de cuerpo extraño. Todo ello fue confirmado en estudios “in vivo” en el hombre²³⁹.

En nuestro estudio, en aquellos animales que sacrificamos al mes de la intervención no encontramos reacción inflamatoria cuando empleamos el Fisiograft® en forma de gel pero sí se vio una importante reacción a cuerpo extraño cuando a éste se le unía una membrana, lo que hacía pensar que dicha reacción era debida a la presencia de la misma y no al biomaterial en sí. No ocurría lo mismo cuando empleamos el Fisiograft® en forma de esponja ya que tanto con membrana como sin ella se observaba reacción a cuerpo extraño al mes de la intervención. No se volvieron a identificar signos de inflamación ni de reacción a cuerpo extraño en ninguna de las cavidades durante los nueve meses que duró nuestro estudio. Probablemente esto se deba a que el polímero empleado se reabsorbe rápidamente y sólo se han identificado partículas del biomaterial en aquellos animales que se sacrificaron al mes de la intervención.

6.2.5 En relación con las características histomorfométricas analizadas:

Uno de los problemas que la revisión de la literatura nos ha planteado es el hecho de que la mayoría de los estudios clínicos realizados lo que analizan principalmente es el contenido celular existente en las muestras, generalmente tomadas en una segunda cirugía antes de insertar los implantes y muy pocos autores valoran la densidad ósea existente.

En el estudio de Proussaefs y cols.⁵³ se realizó un aumento del reborde alveolar en ocho pacientes con una mezcla de hueso autógeno intraoral de rama ascendente y Bio-Oss[®]. A los ocho meses se tomaron las muestras que indicaban un 34.33% de densidad ósea. Estos resultados son muy inferiores a los obtenidos en nuestro estudio a los nueve meses (entre el 72% y el 85%) y podrían deberse al menor tiempo de reabsorción presentado por nuestro biomaterial ya que según se muestra en este estudio el 23.5% del área estudiada estaba compuesta aún por Bio- Oss[®].

Resultados inferiores a los anteriores (18.9% de densidad ósea) son los mostrados por Yildirim y cols.⁹² en un estudio realizado en doce pacientes mezclando hueso autógeno intraoral y Bio- Oss[®] a los siete meses de la colocación del injerto. El área ocupada por el biomaterial era del 29.6%, parecido a lo mostrado en el estudio anterior.

En los estudios experimentales es más fácil obtener las muestras ya que el animal se sacrifica y el problema radica en que no podemos hacer una comparación directa de la densidad ósea encontrada en animales de orden inferior con la de animales de orden superior como el de nuestro estudio y además, los autores que han empleado animales de orden superior o utilizaban cantidades muy pequeñas de los mismos que no pueden dar significación estadística en sus resultados o empleaban tiempos de espera muy inferiores a los nuestros.

En el artículo publicado por MacNeill y cols.²²⁴ realizado en conejos se hallaron densidades óseas del 40% en aquellas cavidades que quedaron sin rellenar a los veintiocho días de la intervención. Este 40% alcanzado en la cavidad control al mes de la intervención es superior al 32,75% alcanzado en nuestro estudio, lo que demuestra que el remodelado óseo del conejo es más rápido que el del minipig y justificaría que los autores que han empleado este modelo animal no necesiten hacer estudios de tan larga duración.

Schliephake y cols.²¹⁹ emplearon quince minipigs con un tiempo de evolución de cinco meses, lo que nos permite comparar los resultados obtenidos con los nuestros. Estos autores crearon defectos de dos y cuatro centímetros en la mandíbula de los

animales que rellenaron con ácido poliláctico y hueso bovino. Encontraron densidades óseas del 43.9% en los defectos de dos centímetros y del 36,2% en los de cuatro centímetros. Estos porcentajes son muy inferiores a los obtenidos en nuestro estudio incluso a los tres meses de la intervención por lo que podríamos pensar que la combinación del ácido poliláctico y poliglicólico obtiene mejores resultados que el empleo de ácido poliláctico y hueso bovino. Si nos fijamos en los resultados obtenidos en las cavidades control observamos también porcentajes muy inferiores a los nuestros (35.1% en los defectos de dos centímetros y 26.4% en los de cuatro centímetros frente al 51.7% de nuestro estudio a los tres meses).

Estos datos sugieren que los diferentes resultados podrían deberse más al tamaño de la cavidad que al biomaterial en sí, ya que la regeneración ósea se produce desde los márgenes del defecto hacia el interior del mismo y es mayor cuanto más pequeño sea éste.

Buser y cols.²⁰³ evaluaron cinco materiales de relleno en defectos óseos creados en doce minipigs que se sacrificaron al mes, a los tres meses y a los seis meses de la intervención. Los materiales empleados fueron: esponjas de colágeno, hueso autólogo, fosfato tricálcico, hueso liofilizado desmineralizado e hidroxiapatita coralina todos cubiertos por una membrana.

Los resultados obtenidos al mes de la intervención en la cavidad control son muy similares a los obtenidos en nuestro estudio (33.8% frente al 32.75%). El mayor valor para este tiempo lo mostraban los autoinjertos con un 39.1% de densidad ósea, seguidos de las esponjas de colágeno con un 30.1%, Fisiograft gel con membrana con un 26.34%, Fisiograft gel y fosfato tricálcico con valores similares en torno al 23%, el hueso liofilizado desmineralizado y la hidroxiapatita coralina con valores aproximados del 21%. Los peores resultados se observan con el Fisiograft esponja tanto con membrana como sin ella (6.57% y 15.9% respectivamente).

A los tres meses de la intervención el valor de densidad ósea de la cavidad control en nuestro estudio es algo inferior al obtenido por dichos autores (51.7% frente a 62.2%) pero cualquiera de las cavidades rellenas con Fisiograft de nuestro estudio

muestra resultados muy superiores a los mostrados por Buser y cols. para cualquiera de los cinco materiales (del 70 al 82.45%) con Fisiograft al 42-62.2% con los otros materiales).

Algo muy parecido es lo que sucede en el grupo de seis meses de evolución en el que los mejores resultados serían los obtenidos por el Fisiograft gel tanto con como sin membrana, seguidos del Fisiograft esponja con membrana. Resultados muy similares presentan tanto el fosfato tricálcico como el Fisiograft esponja y todos los otros materiales obtuvieron resultados muy inferiores.

Por tanto, a la vista de estos resultados teniendo en cuenta que el modelo animal es el mismo que el empleado en nuestro estudio al igual que el número de los mismos y el tiempo de experimentación podemos considerar que nuestro material posee más capacidad de formación de nuevo hueso que el resto de materiales empleados en este estudio tanto a los tres como a los seis meses de la intervención. Pero no podemos afirmarlo con rotundidad ya que el tamaño de los defectos y la localización de los mismos difiere de la nuestra.

Losee y Karmacharya¹⁰⁴ realizaron un estudio experimental en seis minipigs de tres semanas de edad en el que comparan la formación ósea de cuatro defectos de 10mm creados en el cráneo. El primer defecto se dejó como cavidad control, al segundo se le colocó una membrana de ácido 70/30 L/ DL poliláctico, el tercer defecto se rellenó con un cemento Norian CRS[®] de la casa Synthes compuesto por fosfato de calcio, fosfato tricálcico y carbonato cálcico. El cuarto defecto se rellenó con ese mismo cemento cubierto por la membrana de ácido poliláctico.

Se sacrificaron tres animales al mes obteniéndose un crecimiento óseo mínimo en la primera y segunda cavidad, algo de aposición ósea en la periferia de la tercera, que era la que estaba rellena con el cemento de fosfato cálcico y mayor cantidad de remodelación y crecimiento óseo únicamente en la periferia de la cuarta cavidad. No se aprecia reabsorción de la membrana en ningún caso.

A los seis meses se sacrificaron otros tres animales observándose un crecimiento óseo progresivo en todas las cavidades. En la cavidad control y en la que sólo se colocó una membrana se aprecia una zona de tejido fibroso en la zona central y crecimiento óseo en la periferia. En las otras dos cavidades se ve casi reemplazado el fosfato cálcico por hueso. La membrana aparece incompletamente reabsorbida en este tiempo.

Estos autores lo que persiguen es estudiar las interacciones entre el cemento de fosfato cálcico y las membranas de ácido poliláctico en pacientes pediátricos, por eso eligen un modelo animal con de tres semanas de edad reconociendo que el potencial osteogénico de un modelo esqueléticamente inmaduro es mayor que el de un modelo esqueléticamente maduro donde cabría esperar una menor remodelación ósea en ese periodo de tiempo.

Serino y cols¹⁹⁸ muestran su experiencia en el empleo de Fisiograft[®] en esponja para reducir la reabsorción de la cresta alveolar tras la extracción dentaria. Tomaron las muestras en diez pacientes pertenecientes al grupo experimental y en tres del grupo control a los seis meses de las extracciones empleando para ello una fresa de trefina de 3mm de diámetro a 6mm de profundidad y procesaron las muestras de manera muy similar a nuestro estudio (en metacrilato, sin descalcificar). La histomorfometría reveló que el hueso estaba maduro y bien estructurado, con un porcentaje de mineralización ósea del 67% en ocho de las diez muestras tomadas del grupo experimental y del 43% y 38% en las otras dos. No se pudieron identificar partículas del material de relleno en ninguna de las diez biopsias.

Los resultados de nuestro estudio experimental son muy similares a los obtenidos por dichos autores siendo en nuestro caso el porcentaje de mineralización ósea del 68% (frente al 67% obtenido en ocho de las diez muestras de este estudio clínico) y, al igual que estos investigadores, tampoco pudimos identificar partículas del material de relleno a los seis meses de la intervención. Dado que el estudio de Serino y cols.¹⁹⁸ se realizó en pacientes aprovechando el momento de la inserción de implantes para tomar las muestras histológicas sólo se tienen datos a los seis meses de la colocación del biomaterial con lo que no podemos hacer muchas más comparaciones con lo obtenido en nuestro estudio.



VII. CONCLUSIONES.

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. El biomaterial utilizado en el estudio no presentó efectos adversos ni complicaciones en ninguno de los casos constatándose además su facilidad de manejo y excelente adaptación a los defectos óseos.
2. El análisis histológico mostró actividad remodeladora ósea en aumento progresivo según se incrementó el tiempo experimental hasta lograr “restitutio ad integrum” transcurridos nueve meses de la intervención
3. El empleo de membranas junto con el ácido poliláctico-poliglicólico no mejoró la respuesta ósea ni aceleró el tiempo de tratamiento.
4. La aplicación de ácido poliláctico-poliglicólico favoreció un incremento en el porcentaje de densidad ósea durante las primeras fases de nuestro estudio.
5. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el Fisiograft esponja con o sin recubrimiento de membrana transcurridos tres meses tras la intervención quirúrgica.



VIII. BIBLIOGRAFÍA.

¹ Baladrón J, Colmenero C, Elizondo J, González Lagunas J, Hernández Alfaro F, Monje F, y cols. Cirugía Avanzada en Implantes. Ed Ergón. 1ª edición 2000:18-25.

² De Vicente Rodríguez JC. Implantología bucal en situaciones límite en los maxilares. Aplicaciones extrabucles. Tratado de odontología. Ed Trigo 1998;4:3887-93.

³ Jaffin RA, Berman C. The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone. A five year analysis. J Periodont 1991;62:2-4.

⁴ Friberg B, Jemt T, Lekholm U. Early failures in 4641 consecutively placed Branemark dental implants: A study from stage 1 surgery to the connection of completed prostheses. Int J Oral Maxillofac Implants 1991;6:142-6.

⁵ Tolman DE, Keller EE. Management of mandibular fractures in patients with endosseous implants. Int J Oral Maxillofac Implants 1991;6:427-36.

⁶ Mason ME, Triplett RG, Van Sickets JE, Parel JM. Mandibular fractures through endosseous cylinder implants. Report of five cases and review. J Oral Maxillofac Surg 1990; 48:311-7.

⁷ Feinberg SE, Helman JJ. Injertos óseos en implantología. Atlas de Cirugía Oral 2001;8:97-100.

⁸ Del Balso AM. Role of diagnostic imaging in evaluation of the dental implant patient. Radiographics 1994;14(4):699-719.

⁹ Cullum P, Frost D, Newland T, Keane T, Ehler W. Evaluation of hidroxyapatite particles in repair of alveolar clefts in dogs. J Oral Maxillofac Surg 1998;46:290-6.

¹⁰ Vega del Barrio JM^a. Materiales para implantes. Tratado de odontología. Ed Trigo 1998;2:1735-41.

- ¹¹ Smiler D, Johnson P, Lozada J. Sinus lift graft and endosseous implants: Treatment of the atrophic posterior maxilla. *Dent Clin North Am* 1992;36:151-86.
- ¹² Yukna R A. Clinical evaluation of coralline carbonate as a bone replacement graft material in human periodontal osseous defects. *J of Periodont* 1994;65:177-85.
- ¹³ Nada Bou-Abboud Naaman JP. Bone formation with disc or particules of natural coral skeleton plus polyglactin 910 mesh: Histologic evaluation in rat calvaria. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13(1):115-20.
- ¹⁴ Pinto M, Faria RA, Afonso A, Peres F. Regeneración ósea asociada a la colocación inmediata de un implante después de la extracción dentaria 1998;10:135-8.
- ¹⁵ Froum SJ, Tarnow DP, Wallace SS. Sinus floor elevation using anorganic bovine bone matrix (Osteograft[®]) with and without autogenous bone: A clinical ,histologic, radiographic, and histomorphometric analysis. *Int J Periodont Res Dent* 1998;18:529-43.
- ¹⁶ Haas R, Donath K, Födinger M, Watzer G. Bovine Hidroxylapatite for maxillary sinus grafting. Comparison of histomorphometric findings en sheep. *Clin Oral Implant Res* 1998;9:107-16.
- ¹⁷ Daculsi G, Le Geros RZ, Heughebaert M, Barbieus N. Formation of carbonate-apatite crystals after implantation of calcium phosphate ceramics. *Calcif Tissue Int* 1990;24:471-88.
- ¹⁸ Hench LL. Bioceramics from concept to clinic. *J Am Cera Soc* 1991; 74: 1487-510.
- ¹⁹ Ohgushi H, Okumura M, Yoshikawa T, Inoue K. Bone formation process in porous calcium carbonate and hidroxyapatite. *J Biomed Mater Res* 1992; 26:885-95.

- ²⁰ Santamaria Zuazua J, Martínez Conde R, Goiriena de Gandarias FJ. Materiales implantarios de uso mas frecuente en el territorio oro-máximo-facial. Rev Europea Odont 101-4.
- ²¹ Piecuch JF, Ponichtera A, Nikoukari H. Long term evaluation of porous hidroxyapatite blocks for alveolar ridge augmentation. Int J Oral Maxillofac Surg 1990;19:147-50.
- ²² Tashiro H, Sassagun M, Shiratsuchi M. Mandibular reconstruction using hidroxyapatite granules, autogenous bone and a cervical island skin flap. J Oral Maxillofac Surg 1993;51:1327-32.
- ²³ Hench LL, Wilson J. Bioactive glasses and glass ceramics: A 25 year retrospective. Ceramic Trans 1995;48:11.
- ²⁴ Fetner AE, Hartigan M, Low SB. Periodontal repair using Perioglass in non human primates: clinical and histologic observations. Compend Cont Educ Dent 1994;5:932-8.
- ²⁵ Schepers E, Ducheyne P. Bioactive glass particles of narrow size range for the treatment of oral bone defects: A 1-24 month experiment with several materials and particle size ranges. J of Oral Rehabilitation 1997;24: 171-81.
- ²⁶ Vega del Barrio JM^a. Polímeros naturales y artificiales utilizados en el campo dentobucal: Características y propiedades generales. Materiales en Odontología.12:219-31 y 19:346-8.
- ²⁷ Ashman A, Bruins P. Prevention of alveolar bone loss postextraction with HTR grafting material. J Oral Surg 1985;60:146-53.
- ²⁸ Ashman A. The Use of Synthetic Bone Materials in Dentistry. Compend Contin Educ Dent 1992;13:1020-34.

- ²⁹ Bousquet PH, Pignol JF, Gilbert PH. Remodelado de la cresta edéntula mediante la implantación de bloque de metacrilato (I). *Avances en Periodoncia* 1993;5:83-90.
- ³⁰ Crain AN, Simons A, Klein M, Sirakian A. The use of a polymeric bone substitute material in the repair. *ORIS* 1994;4:89.
- ³¹ Leake D. HTR Polymer: Present and Future applications. *Compend Contin Educ Dent* 1988;10:328-9.
- ³² Gatti A, Monari E, Tanza D, Betti V. Evaluation of the biocompatibility of grafts for bone defects. *Minerva Stomatol* 1999;48(6):47-52.
- ³³ Lotitio M, Facchini S, Negri P. GBR and Fisiograft. Evaluation of dehiscence and post-extraction implants.
- ³⁴ www.implantologiadental.net/
- ³⁵ www.esiargentina.com.ar/trab-implantes.htm
- ³⁶ Blanco Carrión J, Sanz Alonso. Regeneración ósea post-extracción de caninos incluidos previa a la colocación de implantes. *Periodoncia* 1999;9(1):41-52.
- ³⁷ Peñarrocha Diago M, Sánchez Garcés MA, Guarinos Carbó J. Regeneración ósea. *Implantología Oral*. Ed Ars Médica 2001;8:129-65.
- ³⁸ Baladrón Romero J. Reconstrucción de los maxilares con injertos óseos e implantes dentales. Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina del Principado de Asturias. Sesión celebrada en Oviedo el 11 de Marzo de 2004.
- ³⁹ Misch CE, Sotereanos G, Dietsh F. Injertos de hueso autógeno para implantes endoóseos. Indicaciones, éxitos y fracasos. *Ed Implantología Contemporánea* 1995; 596-614.

⁴⁰ Anitua E. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento. Ed Puesta al día publicaciones SL 2000; 55.

⁴¹ www.encolombia.com/ortopedivol197-revidion10-2.htm

⁴² Rojas Dotor S, Domínguez Hernández VM. Alternativas para obtener un injerto óseo. Acta Ortopédica Mexicana 2002; 16(4):225-30.

⁴³ Feinberg SE, Helman JI. Injertos óseos en implantología. Atlas de Cirugía Oral 2001;8:97-100.

⁴⁴ Salagaray V, Lozada. Injerto subantral de inducción ósea. Técnica de elevación sinusal: injerto subantral de inducción ósea. Ed Salagaray Lozada 1993.

⁴⁵ Blay A, Tunchel S, Sendyk WR. Viability of autogenous bone grafts obtained by using bone collectors: histological and microbiological study. Pesqui Odontol Bras 2003; 17(3).

⁴⁶ Widmark G, Ivanoff CJ. Técnicas de aumento sobre roscas de implante expuestas con fragmentos de hueso autólogo: Un estudio clínico prospectivo. Clin Implant Dent Rel Res 2000;2:178-83.

⁴⁷ Vallecillo-Capilla M, Saiz P, Romero-Olid MN. Empleo del hueso autógeno como injerto a nivel de los maxilares: seguimiento clínico y radiológico. Injerto autógeno: estudio de 17 casos clínicos. An Odontoestomatol 1998;1:11-6.

⁴⁸ Rissolo AR, Bennett J. Bone grafting and its essential role in implant dentistry. Dental Clinics North Am 1998;42:91-116.

- ⁴⁹ Matsumoto MA, Filho HN, Francischone E, Consolaro A. Microscopic analysis of reconstructed maxillary alveolar ridges using autogenous bone grafts from the chin and iliac crest. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17(4):507-16.
- ⁵⁰ Muñoz-Muñoz C, Romero Olid M, Vallecillo Capilla M. Cinco casos de elevación del seno maxilar con autoinjertos. Estudio clínico, radiológico y análisis con MEB. *RCOE* 2002;7(2):177-85.
- ⁵¹ Sethi A, Kaus T. Ridge augmentation using mandibular block bone grafts: Preliminary results of an ongoing prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:378-88.
- ⁵² Rocuzzo M, Ramieri G, Spada MC, Bianchi SD, Berrone S. Vertical alveolar ridge augmentation by means of a titanium mesh and autogenous bone grafts. *Clin Oral Implants Res* 2004;15(1):73-81.
- ⁵³ Proussaefs P, Lozada J, Kleinman A, Rohrer MD. The use of ramus autogenous block grafts for vertical alveolar ridge augmentation and implant placement: A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17(2):238-48.
- ⁵⁴ Veis AA, Tsirlis AT, Parisi NA. Effect of autogenous harvest site location on the outcome of ridge augmentation for implant dehiscences. *Int J Periodont Res Dent* 2004;24(2):155-63.
- ⁵⁵ Misch CM. Comparison of intraoral donor sites for onlay grafting prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:767-76.
- ⁵⁶ Uribe R, Peñarrocha M, Sanchís JM, García O. Periimplantitis marginal por sobrecarga oclusal. A propósito de un caso. *Med. Oral* 2004;9(2):159-62.
- ⁵⁷ Erpenstein H, Diedrich P, Borchard R. Preparation of autogenous bone grafts in two different bone mills. *Int J Periodont Res Dent* 2001;21(6):609-15.

- ⁵⁸ Arday W. Reconstruction of mandibular discontinuity defects using autogenous grafting and a mandibular reconstruction plate. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:125-30.
- ⁵⁹ Taylor GI, Townsend P, Corlett R. Superiority of the deep circumflex iliac vessels as the supply for free groin flaps: experimental work. *Plast Reconstr Surg* 1979;64:595-604.
- ⁶⁰ Burgueño García M, Montesdeoca García N. Osteosíntesis Craneomaxilofacial. Ed. Ergón 2002;15:162-94.
- ⁶¹ Shpitzer T, Neligan PC, Gullane PJ, Boyd BJ, Gur E, Rotstein LE. The free iliac crest and fibula flaps en vascularized oromandibular reconstruction: comparison and long-term evaluation. *Head Neck* 1999;21:639-47.
- ⁶² Acero Sanz J, Fernández García A, De Paz Hermoso V, Cuesta Gil M, Navarro Vila C. Osteosíntesis Craneomaxilofacial 2002;16:196-208.
- ⁶³ Cricchio G, Lundgren S. Donor site morbidity en two different approaches to anterior iliac crest bone harvesting. *Clin Implant Dent Rel Res* 2003;5(3):161-9.
- ⁶⁴ Calderón J, Valdazo M, Fernández Alba J, Ochandiano S, Galan P, Diosdado LM, Díez Gil I. Isokinetic análisis of donor site morbidity following free iliac crest transfer. Comunicación. XV Congreso de la Asociación Europea de Cirugía Craneo-Maxilofacial 5-9 Septiembre. Edimburgo.
- ⁶⁵ Maiorana C, Santoro F. Maxillary and mandibular bone reconstruction with hip grafts and implants using Frialit-2 implants. *Int J Periodont Res Dent* 2002;22(3):221-9.
- ⁶⁶ www.corsario.org.ar/revista/blanco/B.HTM

- ⁶⁷ Koole R. Ectomesenchymal Mandibular symphysis bone grafts: An improvement in alveolar cleft grafting?. *J Cleft Palate Craniofac* 1994;31(3):351-7.
- ⁶⁸ Clavero A, Clavero B. Regeneración del proceso alveolar: Injertos óseos. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2002;24:285-97.
- ⁶⁹ Lizuca T, Smolka W, Hallermann W, Mericske-Stem R. Extensive augmentation of the alveolar ridge using autogenous calvarial split bone grafts for dental rehabilitation. *Clin Oral Implants Res* 2004;15(5)607.
- ⁷⁰ Rodríguez Ruiz JA, Rendón Infante I, Torres Garzón L, Modelo Pérez A, Budiño Carbonero S, Fortis Sánchez E. Reconstrucción oral mediante colgajos microvascularizados basados en la arteria subescapular. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2001;23: 284-93.
- ⁷¹ Kuriloff D, Sullivan M. Mandibular reconstruction using vascularized bone grafts. *Otolaryngol Clin North Am* 1991;24:1391-418.
- ⁷² Espinosa- Gutierrez A, Reynoso- Campo R, Gomez VF, Olmeda Chávez JL. Transplante de peroné vascularizado. Reconstrucción de pérdidas óseas segmentarias mayores de 6 cm. Informe de 11 casos. *Rev Mex Orthop Traum* 1996;10(5):214-9.
- ⁷³ Hidalgo DA, Rekow. A review of 60 consecutive fibula free flap mandible reconstructions. *Plast Reconstr Surg* 1995;96:585-96.
- ⁷⁴ Ferry J, Piot B, Ruhin B, Mercier J. Advantages and limitations of the fibula free flap in mandibular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:440-8.
- ⁷⁵ Ochandiano S, Navarro –Vila C, López de Atalaya FJ, Cuesta M, Verdaguer JJ, Barrios JM, Acero J, Salmerón JI. Reconstrucción mandibular: pasado, presente y futuro. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2002; 24:75-91.

- ⁷⁶ Nocini PF, Wangerin K, Albanese M, Kretschmer W, Cortelazzi R. Vertical distraction of a free vascularized fibula flap en a reconstructed hemimandible: case report. *J of Cranio Maxillofac Surg* 2000;28:20-4.
- ⁷⁷ Genden E, Buchbinder D, Chaplin JM, Lueg E, Funk GF, Urken ML. Reconstruction of the pediatric maxillae and mandible. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:293-300.
- ⁷⁸ Omokawa S, Tamai S, Takayura Y, Yajima H, Kawanishi K. A long term study of the donor ankle after vascularized fibula flaps in children. *Microsurgery* 1996;17:162-6.
- ⁷⁹ Reddi AH, Weintraub S, Muthukumaran N. Biologic principles of bone induction. *Orthoped Clin NA* 1987;18:207-12.
- ⁸⁰ Pansegrau KJ, Fridrich KL, Lew D, Birbe J. La osteointegración de los implantes de titanio es mayor en autoinjertos que en injertos de hueso desmineralizado. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 1998;20(4):181-7.
- ⁸¹ Barrachina - Mataix M, Cabello Domínguez G, Olmos Sanz G, González- Fernández D. Tratamiento implantológico de la zona posterior del maxilar superior. Elevación del seno maxilar. *RCOE* 2002;7(1):91-100.
- ⁸² Sánchez MA, Berini L, Gay Escoda C. Los diferentes tipos de hidroxiapatita y sus aplicaciones en la cirugía bucal. *Av Odontoestomatol* 1993;9:633-8.
- ⁸³ Shors EC. Coraline bone grafts substitutes. *Orthop Clin North Am* 1999;30:599-613.
- ⁸⁴ Hernández Alemán Y, Riesgo Lovaina N, Rodríguez Méndez G, Alfonso Betancourt N. Uso de osteocoral como material de implante en bolsas infraóseas de dientes monorradiculares. *Rev Cubana Estomatol* 1999;37(3):203-11.

- ⁸⁵ Li S, Vert M. Hydrolytic degradation of the coral/ poly DL-lactic acid bioresorbable material. *J Biomater Sci Polym* 1996;7:817-27.
- ⁸⁶ Martínez-González JM, Barona Dorado C, Furió-Bacete V, Baca Pérez- Bryan R, Donado Azcárate A. La hidroxiapatita en el relleno de los defectos óseos. En www.coem.org/revista/anterior/07_97/articulo.html
- ⁸⁷ Berglundh T, Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implant Res* 1997;8(2):117-24.
- ⁸⁸ Van Steenberghe D, Callens A, Geers L, Jacobs R. The clinical use of deproteinized bovine bone mineral on bone regeneration in conjunction with immediate implant installation. *Clin Oral Implant Res* 2000;11(3):210-6.
- ⁸⁹ Valentini P, Abensur D. Maxillary sinus floor elevation for implant placement with bovine bone (Bio-Oss) . A clinical study of 20 patients. *Int J Periodont Res Dent* 1997;17:233-41.
- ⁹⁰ Norton MR, Odel EW, Thompson ID, Cook RJ. Efficacy of bovine mineral for alveolar augmentation: a human histologic study. *Clin Oral Implant Res* 2003;14(6):775-83.
- ⁹¹ Hising P, Bolin A, Branting C. Reconstruction of severely resorbed alveolar ridge crests with dental implants using a bovine bone mineral for augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16(1):90-7.
- ⁹² Yildirim M, Spiekermann H, Handt S, Edelhoff D. Maxillary sinus augmentation with the xenograft Bio-Oss and autogenous intraoral bone for qualitative improvement of the implant site: A histologic and histomorphometric clinical study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16: 23-33.

- ⁹³ Cornelini R, Cangini F, Martuscelli G, Wennstrom J. Deproteinized bovine bone and biodegradable barrier membranes to support healing following immediate placement of transmucosal implants: a short term controlled clinical trial. *Int J Periodont Res Dent* 2004;24(6):555-63.
- ⁹⁴ Kasperk C, Ewers R, Simons B, Kasperk R. Hidroxiapatita derivada de algas (ficógena). Un estudio histológico comparativo. *Av Period* 1990;2:103-10.
- ⁹⁵ Gil Albaroba J, Garrido Lahiguera R, Gil Albarova R, Melgosa Gil M. Materials for bone healing and substitution. Growth factors and gene therapy en *Orthopaedic Surgery and Traumatology*. *Mapfre Medicina* 2003;14(1):51-64.
- ⁹⁶ Proubasta Y, Gilmur J, Planell JA. *Fundamentos de Biomecánica y Biomateriales*. Ed Ergon SA, 1997.
- ⁹⁷ www.bvs.sld.cu/revistas/est/vol36-3-99/est03399.htm
- ⁹⁸ White E, White S. Biomaterial aspects of Interpore 200 porous Hidroxyapatite. *Dent Clin NA* 1988;30(1):49-67.
- ⁹⁹ Shetty V, Han TJ. Alloplastic materials in reconstructive periodontal surgery. *Den Clin North Am* 1991;35:521.
- ¹⁰⁰ www.tdx.cesca.es/tesis-UAB/available/tdx-1030103-174623/gpv
- ¹⁰¹ Dal Monte D'Amico M, Fagúndez Soares E. Biomateriales hoy. *Rev Esp Odontoestomatol Implants* 1995;3:55-7.
- ¹⁰² Gauthier O, Boix D, Grimandi G, Aguado E, Bouler JM, Weiss P, Daculsi G. A new injectable Calcium Phosphate biomaterial for immediate bone filling or extraction sockets: A preliminary study in dogs. *J Periodont* 1999;70(4):375-83.

¹⁰³ Boix D, Gauthier O, Guincheux J, Pilet P, Weiss P, Grimandi G, Daculsi G. Alveolar bone regeneration for immediate implant placement using an injectable bone substitute: An experimental study in dogs. *J Periodont* 2004;75:663-71.

¹⁰⁴ Losee JE, Karmacharya J, Gannon FH, Slem AE, Ong G, Hunenko O, Gorden AD, Bartlett S. Reconstruction of the immature craniofacial skeleton with a carbonated calcium phosphate bone cement: Interaction with bioresorbable mesh. *J of Craniofacial Surg* 2003;14(1):117-24.

¹⁰⁵ Härle F. Augmentation with Hidroxylapatite and vestibuloplasty in the atrophic maxila with a flabby ridge. *J Maxillofac Surg* 1985;13:209-12.

¹⁰⁶ Rivera JA, Riaño CH, Echevarria A, Monsalve P, Alzate GJ, Restrepo LF, Jaramillo CD. Injertos óseos-Nueva alternativa. Fase III. Obtención , caracterización y evaluación de la Hidroxiapatita sintética porosa-Proteínas Morfogenéticas Óseas en un modelo experimental Lapino. *Rev Col Cienc Pec* 2004;17(1):20-8.

¹⁰⁷ Rodríguez R, Gomez J, Torrent J, Boix T, Fraile J. Precipitation of stoichiometric hydroxyapatite by a continuous meted. *Cryst Res Technol* 2001;36(1):15-26.

¹⁰⁸ Mik T, Imai Y. Osteoinductive potencial of freezed dried, biodegradable, poly (glycolic acid-colactic acid) disks incorporated with bone morphogenetic protein en skull defects of rats. *Int J Oral and Maxillofac Surg* 1996;25:402-6.

¹⁰⁹ Aguilar-Cuevas MA, Vega Zapata R, Abrego-Ayala CE, Junco-Carrera JM. Antuna-Bizarro S, Torán Sierra J. Osteorregeneración: Coagulite versus hidroxiapatita versus coagulitehidroxiapatita en lesiones maxilares de rata, con tomografía axial computerizada y microscopía electrónica de barrido. *Rev Mex Ortop Traum* 2000;14(4):289-96.

- ¹¹⁰ Mac Neill SR, Cobb CM, Rapley JW, Glaroa AG, Spencer P. In vivo comparison of synthetic osseous graft materials. A preliminary study. *J Clin Periodont* 1999;26(4):239-45.
- ¹¹¹ Vallecillo-Capilla M, Romero-Olid MN, Saiz Pardo AJ, Valencia-Laseca JA. La hidroxiapatita en reconstrucción de defectos óseos de los maxilares: Estudio y seguimiento de 15 casos clínicos. *RCOE* 1999;4(2)137-43.
- ¹¹² Le Geros RZ, Graig RG. Strategies to affect bone remodeling: Osteointegration. *J Bone Mineral Res* 1993;8:583-96.
- ¹¹³ Schmitt JM, Buck DC, Joh SP, Lynch SE, Hollinger JO. Comparison of porous mineral and biologically active glass en critical sized defects. *J Periodont* 1997;68:1043-53.
- ¹¹⁴ Furusawa T, Mizunuma K, Yamashita S, Takahashi T. Investigation of early bone formation using resorbable bioactive glass in the rat mandible. *Int J Oral and Maxillofac Implants* 1998;13(5):672-6.
- ¹¹⁵ Furusawa T, Mizunuma K. Osteoconductive properties and efficacy of resorbable bioactive glass as a bone-grafting material. *Implant Dent* 1997;6:93-101.
- ¹¹⁶ Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Klokkevold R, Kenney B, Dimitrijevic B, Nedic M, Jancovic S, Orsini M. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:581-6.
- ¹¹⁷ Nakamura T. Interactions between bioactive ceramics and tissue: A review of A-W glass ceramics. *J Jpn Soc Biomater* 1995;13:29-38.

¹¹⁸ Martínez-González JM, Barona Dorado C, Furió Vacete V, Gómez Font R, Sanz Arias R. Estudio de la neoformación ósea tras la aplicación de polímero HTR. Avances en Periodoncia 1997;3:121-31.

¹¹⁹ www.tdx.cesca.es

¹²⁰ Hutmacher D, Hürzeler MB, Schliephake H. A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications. Int J Oral Maxillofac Implants 1996;11:667-78.

¹²¹ Robert P, Mauduit J, Frank RM, Vert M. Biocompatibility and resorbability of a polylactic acid membrane for periodontal guided tissue regeneration. Biomaterials 1993; 14:353-8.

¹²² Polson AM, Southard GL, Dunn RL. Periodontal healing after GTR with Atrisorb barrier in beagle dogs (abstract 2226). J Dent Rest 1994; 73: 380.

¹²³ Rosen PS, Reynolds MA, Bowers GM. A technique report of the in situ application of Atrisorb as a barrier for combination therapy. Int J Periodont Rest Dent 1998; 18: 249-55.

¹²⁴ Polson AM, Southard GL, Dunn RL. Periodontal healing after GTR with Atrisorb barriers in beagle dogs. Int J Periodont Rest Dent 1995; 15: 575-89.

¹²⁵ Rose PS, Reynol MA, Bowers GM. Technical report of in situ application of Atrisorb in combined GTR therapy. Int J Periodont Rest Dent 1998; 18: 249-55.

¹²⁶ De la Rosa Garza M, Cepeda Bravo JA. Regeneración ósea guiada de cara al año 2000. Consideraciones clínicas y biológicas. Rev ADM 2000;57(4):147-53.

¹²⁷ Prokop A, Jubel A, Helling HJ, Eibach T, Peters C, Baldus SE, Rehm KE. Soft tissue reactions of different biodegradable polylactide implants. *J of Biomaterials* 2004;25:259-67.

¹²⁸ García Novalvos A. Clavel-Sainz M, Meseguer J, Gabardo A, Santoja F. Poliésteres (PLA/PGA) biodegradables en Cirugía Ortopédica: Estudio de su degradación y sustitución por tejido óseo: *Rev Ortop Traumatol.* 1996;40:500-10.

¹²⁹ Kimura H, Ogura Y, Moritera T, Honda Y, Tabata Y. In vitro phagocytosis of polylactide microspheres by retinal pigment epithelial cells and intracellular drug release. *Curr Eye Res* 1994;13(5):353-60.

¹³⁰ www.sukol.us/suturas/tipos/acido_poliglicolico.html

¹³¹ www.repromedica.com/APG.htm

¹³² www.dilesa.es/html/suturas.htm

¹³³ www.coec.net/catgut.htm

¹³⁴ Bostman ON. Clinical biocompatibility and degradation of polylevolactide screws in the ankle. *Clin Orth* 1995;320:101-9

¹³⁵ Bucholz RW. Fixation with bioabsorbable screws for the treatment of the ankle. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:319-24.

¹³⁶ Juutilainen T, Vihtonen K, Patiala H, Rokkanen P, Tormala P. Reinsertion of the ruptured lunar collateral ligament of the metacarpophalangeal joint of the thumb with an absorbable self-reinforced polylactide mini tack. *Atin Chir Gynaecol* 1996;85:364-8.

¹³⁷ Behravesh E, Yasko AW, Engel PS, Mikos AG. Synthetic biodegradable polymers for orthopaedic applications. *Clin Orthop* 1999;367:118-25.

- ¹³⁸ Hollinger JO, Brekke J, Gruskin E, Lee D. Role of bone substitutes. *Clin Orthop* 1996;324:55-65.
- ¹³⁹ Lane JM, Tomin E, Bostrom MP. Biosynthetic bone grafting. *Clin Orthop* 1999;367:107-17
- ¹⁴⁰ Tormala P, Vasenius J, Vainionpaa S, Laiho J, Pohjonen T, Rokkanen P. Ultra-high strength absorbable self reinforced polyglycolide (SR-PGA) composite rods for internal fixation of bone fractures: In vitro and in vivo study. *J Biomed Mater Res* 1991;25:1-22.
- ¹⁴¹ Vasenius J, Vainionpaa S, Vihtonene K. Comparison of in vitro hydrolysis, subcutaneous and intramedullary implantation to evaluate the strength retention of absorbable osteosynthesis implants. *Biomaterials* 1990;11:501-4.
- ¹⁴² Matsusue Y, Hanafusa S, Yamamuro T, Shikunami Y, Ikada Y. Tissue reaction of bioabsorbable ultra-high strength poly (L-lactide) rod: A long-term study in rabbits. *Clin Orthop* 1995;317:246-53.
- ¹⁴³ Bostman OM. Current concepts review: Absorbable implants for the fixation of fractures. *J Bone Joint Surgery* 1991;73:148-53.
- ¹⁴⁴ Voche P, Merle M, Membre H, Fockens W. Bioabsorbable rods and pins for fixation of metacarpophalangeal arthrodesis of the thumb. *J Hand Surg* 1995;20:1032-6.
- ¹⁴⁵ Hoffman GO. Biodegradable implants in traumatology.: A review on the state of the art. *Arch Orthop Trauma Surg* 1995;114:123-32.
- ¹⁴⁶ Gogolewski S, Mainil-Varlet P. Effect of thermal treatment on sterility, molecular and mechanical properties of various polylactides. Poly (L/D-lactide) and poly (L/DL-lactide). *Biomaterials* 1997;18:257-66.

¹⁴⁷ www.orthojournalhms.org/volume1/html

¹⁴⁸ Tonino AJ, Davison CL, Klopper PJ, Linelau LA. Protection from stress in bone and its effects. Experiments with stainless steel plastic plates in dogs. *J Bone Joint Surg* 1986;58:107-13.

¹⁴⁹ Prein J. *Manual of Internal Fixation in the Cranio-Facial Skeleton*. Ed Springer;1998.

¹⁵⁰ Eppley B. Resorbable plate fixation in pediatric craniofacial surgery. *Clin Plast Surg*. 1994;21(4).

¹⁵¹ Sánchez Aniceto G, Ismael García Recuero I, Romance García AI, Gutiérrez Díaz R, Esparza J. Osteosíntesis Craneomaxilofacial. *Ed Ergón* 2002;12:159-68.

¹⁵² Romance A, Miera C, Salvan R, Sánchez Aniceto G, Muñoz MJ, Hinojosa J, Esparza J. Bioresorbable systems of bone fixation in Craniomaxillofacial Surgery. *Cranio Max Fac Surg* 2000;28(suppl 3):90.

¹⁵³ Sailer HF, Haers PE. Is resorbable osteosynthesis material “state of art” en paediatric craniofacial surgery?. *Cranio Max Fac Surg* 2000;28(suppl 3):90.

¹⁵⁴ Lades CA, Kriener S, Menzer M, Kovacs AF. Resorbable plate osteosynthesis of dislocated or pathological mandibular fractures: A prospective clinical trial of two amorphous L-DL Lactide copolymer 2mm miniplate systems. *Plastic and reconstructive surgery* 2003;111(2):601-10.

¹⁵⁵ Lades CA, Kriener S. Resorbable plate osteosynthesis of sagittal split osteotomies with major bone movement. *Plastic and reconstructive surgery* 2003;111(6):1828-40.

¹⁵⁶ Chamorro Pons MC, Cebrián Carretero JL, Martín Pérez M, Montesedeoca García N, Muñoz Caro JM, Arias Gallo J, Burgueño García M, Martorell Martínez V.

Osteosíntesis reabsorbible en cirugía ortognática. Utilización del sistema Polimax[®] en la fijación del maxilar superior. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac 2003;25:152-7.

¹⁵⁷ Ashammakhi N, Renier D, Arnauf E, Marchac D, Ninkovic M, Donaway D, Jones B, Serlo W, Laurikainen K, Tormala P. Successful use of Biosorb osteofixation devices in 165 cranial and maxillofacial cases: A multicenter report. J Craniofac Surg 2004;15(4):692-701.

¹⁵⁸ Edwards RC, Kiely KD, Eppley BL. Fixation of bimaxillary osteotomies with resorbable plates and screws: Experience in 20 consecutive cases. J Oral Maxillofac Surg 2001;59:271-6.

¹⁵⁹ www.medigraphic.com/ingles/i-htms/i-circir/i-cc2003/

¹⁶⁰ Athanasiou KA, Niederauer GG, Agrawal CM, Landsman A. Applications of biodegradable lactides and glycolides in pediatry. Implantable Biomaterials 1995;12(3):475-95.

¹⁶¹ Partio EK, Tuompo P, Hinversalo E, Bostman O, Rokkanen P. Totally absorbable fixation in the treatment of fractures of the distal femoral epiphyses. A prospective clinical study. Arch Orthop Trauma Surg 1997;116:213-6.

¹⁶² Vert M, Chabot F. Stereoregular bioresorbable polyesters for orthopaedic surgery. Makromol Chem 1981;5:30-41.

¹⁶³ Vert M, Christel P, Chabot F, Leray J. Bioresorbable plastic materials for bone surgery. Macromolecular biomaterials 1984;6:119-42.

¹⁶⁴ www.secom.org/articulos

¹⁶⁵ Cordewener FW, Bos R, Rozema FR, Houtman WA. Poly(L-Lactide) implants for repair of human orbital defects. J Oral Maxillofac Surg 1996;54:9-13.

¹⁶⁶ Fernández Sanromán J, Goizueta Adame C, Sandoval Gutierrez JM, Buscema C. Reconstrucción de fracturas del suelo de la órbita con láminas de Vicryl (poyglactin 910): Estudio prospectivo de 8 casos. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac 1999;21(6):324-30.

¹⁶⁷ Fernández Mena D, Gómez Carril M, Núñez de la Fuente L, Ramos Picos D, Moya Mirabal A, Ghang Valdés A. Características físico-químicas de las microesferas obtenidas con diferentes polímeros y la liberación del principio activo. Rev Cubana Farm 2003;37(1):1-5.

¹⁶⁸ Maboundou CW, Paintaud G, Ottignon Y, Magnette J, Bechtel Y, Fessi H, Gouchet F. Biodisponibilité et tolerance de l'indometacine sous forme de nanocapsules. Therapie 1996;51:87-9.

¹⁶⁹ Flandroy P, Grandfils C, Collignon J, Thibaut A. Polylactide microspheres as embolic agent. Neuroradiology 1990;32:311-5.

¹⁷⁰ Fournier C, Hecquet B, Bouffard P, Vert M, Caty A, Villain MO. Experimental studies and preliminary clinical trial of vinorelbine-loaded polymeric bioresorbable implants for the local treatment of solid tumors. Cancer Res 1991;51:5384-91.

¹⁷¹ www.conganat.uninet.edu/IVCVHAP/COMUNICACION-E/006/R19.htm

¹⁷² www.ucv.ve/ftproot/Farmacia

¹⁷³ Atzori L, Brundu MA, Orru A, Biggio P. Glycolic acid peeling in the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999;12:119.

¹⁷⁴ www.facmed.unam.mx/bmnd/plm/mex

- ¹⁷⁵ Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF, Sueki H, Telegan B, Jonson VC, Yu RJ, Van-Scott EJ. Effects of alpha hydroxyacids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:187.
- ¹⁷⁶ Kim SJ, Park JH, Kim DH, Won YH, Maibach HI. Increased in vivo collagen synthesis and in vitro cell proliferative effect of glycolic acid. *Dermatol Surg* 1998;24:1054.
- ¹⁷⁷ Díez Sales O, Copoví A, Herráez M. Efecto de los alfa-hidroxiácidos en la permeabilidad de la epidermis humana in vitro. VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF. *Biofarmacia y Farmacocinética* 2004; 345-7.
- ¹⁷⁸ Aspenberg P, Lohmander S, Thorngren KG. Failure of bone induction by bone matrix in adult monkeys. *J Bone Joint Surg* 1998,70:625-7.
- ¹⁷⁹ Aspenberg P, Lindqvist SB. Ethene oxide and bone induction. Controversy remains. *Acta Orthop Scand* 1998;69:173-6
- ¹⁸⁰ www.sesderma.com/vademecum/spanish/
- ¹⁸¹ Woerle B, Hanke CW, Sattler G. Poly-L-lactic acid: a temporary filler for soft tissue augmentation. *J Drugs Dermatol* 2004;3(4):385-9.
- ¹⁸² Stahl SS. Repair potencial of soft tissue-root interface. *J Periodontol* 1977,48:545-52.
- ¹⁸³ Scantlebury TV. 1982-1992: A decade of technology development for guided tissue regeneration. *J Periodont* 1993;64:1129-37.
- ¹⁸⁴ Robert PM, Robert MF. Periodontal guided tissue regeneration with a new resorbable polylactic acid membrane. *J Periodont* 1994;65:414-22.

¹⁸⁵ Mattson JS, Callagher SJ, Jabro MH. The use of two bioabsorbable barrier membranes in the treatment of interproximal intrabony periodontal defects. *J Periodont* 1999;70:510-7.

¹⁸⁶ Polson AM, Garret S, Stoller NH. Guided tissue regeneration in human furcation defects after using a biodegradable barrier: A multicenter feasibility study. *J Periodont* 1995; 66: 377-85.

¹⁸⁷ Garret S, Polson AM, Stoller NH. Comparative study of a bioabsorbable and a non bioabsorbable barrier in class II furcation defects. *J Periodont* 1997; 68: 667-75.

¹⁸⁸ Becker W, Becker B, Handelsman M, Oschenhein C. Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets: A study in dogs. *J Periodont* 1991.

¹⁸⁹ Da Silva Pereira S, Wilson Sallum A, Casati MZ, Caffesse RG, Weng D, Nociti FH, Sallum EA. Comparison of Bioabsorbable and Non-Resorbable membranes in the treatment of Dehiscence-Type Defects. A Histomorphometric Study in Dogs. *J Periodont* 2000;71:1306-14.

¹⁹⁰ Caffesse RG, Nasjleti CE, Morrison EC, Sanchez R. Guided tissue regeneration: Comparison of bioabsorbable and non bioabsorbable membranes. Histologic and histometric study in dogs. *J Periodont* 1994;65:583-91.

¹⁹¹ Polson AM, Southard GL, Dunn RL. Periodontal healing after guided tissue regeneration with Atrisorb barriers in beagle dogs. *Int J Periodont Res Dent* 1995;15:575-89.

¹⁹² www.n.../query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids

¹⁹³ Zucchelli G, Clauser C, De Sanctis M, Calandriello M. Mucogingival versus guided tissue regeneration procedures in the treatment of deep recession type defects. *J Periodont* 1998;69:138-45.

¹⁹⁴ Trejo PM, Weltman R, Caffesse. Treatment of intraosseous defects with bioabsorbable barriers alone or in combination with decalcified Freeze-Dried bone Allograft: A Randomized clinical trial. *J Periodont* 2000;71:1852-61.

¹⁹⁵ Hou LT, Yan JJ, Tsai AY, Lao CS, Lin SJ, Liu CM. Polymer-assisted regeneration therapy with Atrisorb barrier in human periodontal intrabony defects. *J Clin Periodont* 2004;31(1):68-74.

¹⁹⁶ Louis P, Holmes J, Fernandes R. Resorbable mesh as a containment system in reconstruction of the atrophic mandible fracture. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(6):719-23.

¹⁹⁷ www.ghimas.it

¹⁹⁸ Serino G, Biancu S, Iezzi G, Piattelli A. Ridge preservation following tooth extraction using a polylactide and polyglycolide sponge as space filler: a clinical and histological study in humans. *Clin Oral Implants Res* 2003;14(5):651-8.

¹⁹⁹ Beckers A, Schenck C, Klesper B, Koebke J. Comparative densitometric study of iliac crest and scapula bone in relation to osseous integrated dental implantes in microvascular mandibular reconstruction. *J of Cranio Maxillofac Surg* 1998;26:75-83.

²⁰⁰ Frodel J, Funk G, Capper D, Fridrich K, Blumer J, Haller J, Hoffman H. Osseointegrated implants: A comparative study of bone thickness in four vascularized bone flaps. *Plast Recons Surg* 1993;92(3):449-55.

²⁰¹ Moscoso J, Keller J, Genden E, Weinberg H, Biller H, Buchbinder B, Urken M. Vascularized bone flaps in oromandibular reconstruction. A comparative anatomic study of bone stock from various donor sites to assess suitability for endosseous dental implants. *Arch Oto Head Neck* 1994;120:36-43.

- ²⁰² Dalkyz M, Ozcan A, Yapar M, Gokay N, Yuncu M. Evaluation of the effects of different biomaterials on bone defects. *Implant Dent* 2000;9(3):226-35.
- ²⁰³ Buser D, Hoffmann B, Bernard JP, Lussi A, Mettler D, Schenk RK. Evaluation of filling materials in membrane protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. *Clin Oral Implants Res* 1998;9(3):137-50.
- ²⁰⁴ López- Arranz JS, López Arranz-Monge E, De Vicente Rodríguez JC. Regeneración tisular en defectos óseos adyacentes a implantes dentales. Estudio morfológico y ultraestructural. *RCOE* 2000;5(1):15-24.
- ²⁰⁵ Suárez Cunqueiro MM, Jorge Mora MT, Suárez Quintanilla J. Regeneración ósea guiada en implantología: revisión de la literatura. *Av Periodont Implant* 1999;11:173-82.
- ²⁰⁶ Fugazzotto PA, Shanaman R, Manos T, Sheckman R. Guided bone regeneration around titanium implants: report of the treatment of 1.503 sites with clinical re-entries. *Int J Periodont Res Dent* 1997;17:292-9.
- ²⁰⁷ Stentz WC, Mealey BL, Nummikoski PV, Gunsolley JC, Waldrop TC. Effects of guided bone regeneration around commercially pure titanium and hydroxyapatite-coated dental implants. I. Radiographic analysis. *J Periodont* 1997;68:199-208.
- ²⁰⁸ Stentz WC, Mealey BL, Gunsolley JC, Waldrop TC. Effects of guided bone regeneration around commercially pure titanium and hydroxyapatite-coated dental implants. II. Histologic analysis. *J Periodont* 1997;68:933-49.
- ²⁰⁹ Mattout P, Nowzari H, Mattout C. Clinical evaluation of guided bone regeneration at exposed parts of Branemark dental implants with and without bone allograft. *Clin Oral Implant Res* 1995;6:189-95.
- ²¹⁰ Hallman M, Zetterqvist L. A 5-year prospective follow-up study of implant-supported fixed prostheses in patients subjected to maxillary sinus floor augmentation

with an 80:20 mixture of bovine hydroxyapatite and autogenous bone. Clin Implant Dent Relat Res 2004;6(2):82-9.

²¹¹ Artzi Z. Qualitative and Quantitative expresión of bovine bone mineral in experimental bone defects. Part I: Description of a dog model and histological observations. J Periodont 2003;74(8):1143-52.

²¹² www.gacetadental.com

²¹³ Sartori S, Silvestri M, Forni F, Icaro A, Tesei p, Cattaneo V. Ten year follow-up in maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. Clin Oral Implant Res 2003;14(3):369-72.

²¹⁴ Alpaslan C, Alpaslan G, Yogur T. Bone reaction to subperiosteally implanted hydroxyapatite/collagen/glycosaminoglycans and coral in the guinea pig. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;77(4):335-40.

²¹⁵ Al Ruhaimi KA. Bone graft substitutes: a comparative qualitative histologic review of current osteoconductive grafting materials. Int J Oral Maxillofac Implants 2001;16(1):105-114.

²¹⁶ Marco Español JR. Estudio histológico, morfométrico y microanálisis químico del tejido óseo neoformado por regeneración inducida tras la incorporación de diferentes materiales de relleno. Tesis Doctoral 2004;263.

²¹⁷ Quereshy FA, Goldstein JA, Goldberg JS, Beg Z. The efficacy of bioresorbable fixation in the repair of mandibular fractures: an animal study. J Oral Maxillofac Surg 2000;58(11):1263-9.

²¹⁸ Schliephake H, Jamil MU, Knebel JW. Experimental reconstruction of the mandible using polylactic acid tubes and basis fibroblast growth factor in alloplastic scaffolds. J Oral Maxillofac Surg 1998;56:616-26.

- ²¹⁹ Hollinger JO. Animal models for assessing bone repair with emphasis on polyhydroxy acid delivery systems. En: Brighton CT, Friedlaender G, Lane JM., eds: Bone Formation and Repair. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) Symposium;1994;341-53.
- ²²⁰ Macneill SR, Cobb CM, Rapley JW, Glaros AG, Spencer P. In vivo comparison of synthetic osseous graft materials. A preliminary study. J Clin Periodont 1999;26:139-245.
- ²²¹ Becker W, Becker BE, Caffese R. A comparison of desmineralized freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction socket. J of Periodont 1994;65:1128-33.
- ²²² Brugnami F, Then PR, Moroi H, Leone CW. Histologic evaluation of human extraction socket treated with desmineralized freeze-dried bone allograft (DFDBA) and cell occlusive membrane. J of Periodont 1996; 67:821-5.
- ²²³ Froum S, Cho SC, Rosenberg E, Rohner M, Tarnow D. Histological comparison of healing extraction socket implanted with bioactive glass or demineralized freeze-dried bone allograft: A pilot study. J of Periodont 2002;73:94-102.
- ²²⁴ Dies F, Etienne D, Bou Abboud J, Ouhayoun JP. Bone regeneration en extraction sites after immediate placement of an e-PTFE membrane with or without a biomaterial. A report of 12 consecutive cases. Clinical Oral Implants Res 1996; 7:277-85.
- ²²⁵ Becker W, Clokie C, Sennerby L, Urist MR, Becker BE. Histological findings after implantation and evaluation of different grafting materials and titanium micro screws into extraction sockets: case reports. J of Periodont 1998;69:414-21.
- ²²⁶ Artzi Z, Tal H, Dayan D. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction socket. Part I. Histometric evaluation at 9 months. J of Periodont 2000;71:1015-23.

- ²²⁷ Carmagnola D, Andriaens P, Berglundh T. Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss. In : Bone Tissue Reaction at sites grafted with bio-oss. Thesis 2001, Göteborg, Sweden: Göteborg University.
- ²²⁸ Holland SJ, Tighe BJ, Gould PL. Polymers for biodegradable medical device. The potential of polyesters as controlled macromolecular release system. *J of Controlled Rel* 1986; 4:155-80.
- ²²⁹ Vert M. Bioresorbable polymers for temporary therapeutic applications. *Angew Makrom Che* 1989;167:155-68.
- ²³⁰ Kronenthal RL. Biodegradable polymers in medicine and surgery. *Polym Sci Technol* 1975;8:120-37.
- ²³¹ Bos RR, Rozema FR, Boreing G. Resorbable poly(L-Lactide) plates and screws for the fixation of unstable zygomatic fractures. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:751.
- ²³² Bergsma EJ, Rozema FR, Bos RR, Bruijn WC. Foreign body reactions to resorbable Poly (L-Lactide) bone plates and screws used for the fixation of unstable zygomatic fractures. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:666-70.
- ²³³ Miller RA, Brady JM, Cutright DE. Degradation rates of oral resorbable implants (polylactides and polyglycolides): Rate modification with changes in PLA/ PGA copolymer ratios. *J Biomed Mater Res* 1977;11:711.
- ²³⁴ Chu CC, Campbell ND. Scanning electron microscopic study of the hydrolytic degradation of polyglycolic acid suture. *J Biomed Mater Res* 1982;16:417.
- ²³⁵ Maguire JK, Coscia MF, Lynch MH. Foreign body reaction to polymeric debris following total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1987,216:213.

²³⁶ Peltoniemi H, Ashammakhi N, Kontio R, Waris T, Salo A, Lindquis C, Suuronen R. The use of bioabsorbable osteofixation devices in craniomaxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:5-14.

²³⁷ Böstman O, Hirvensalo E, Mákinen J, Rokkanen P. Foreign-body reactions to fracture fixation implants of biodegradable synthetic polymers. *J Bone Joint Surg* 1990;72:592-6.

²³⁸ Claes L, Rehm KE, Hutmacher D. A new biodegradable pin for the refixation of bony fragments. *World Scientific*. 1994:36.

²³⁹ www.new-fill.com