



PRINCIPIOS BÁSICOS EN REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA.

Dubraska Suárez

Centro de Investigaciones Odontológicas. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes.
Mérida, Venezuela.

Correspondencia: Od. Dubraska Suárez. Edificio del Rectorado. Calle 24, entre Avenidas 2 y 3, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Mérida (5101), Venezuela.

Tel/Fax. 00(58) 274-2402438.

E-mail: dubraskitasuarez@gmail.com.

RESUMEN

En el ser humano la capacidad regenerativa de los tejidos es limitada, por tanto existen injurias bajo las cuales se deben idear terapéuticas, que promuevan la regeneración cuyo producto sea un tejido anatómico y funcionalmente idéntico al anterior. El uso de biomateriales reabsorbibles como andamios o scaffolds, ha sido el pilar fundamental de las prácticas regenerativas contempladas en la ingeniería de tejidos, pues permiten guiar ese proceso de regeneración, aislando las células que no deben participar en éste, fungiendo como una matriz en la que las células encuentran un lugar para adherirse, proliferar, y especializarse para formar tejido óseo. Ésta práctica clínica aplicada al tejido óseo se conoce como regeneración ósea guiada (ROG), y requiere del conocimiento de los mecanismos biológicos y moleculares que rigen la reparación del tejido; las situaciones en las cuales es realmente necesario indicar la técnica; los biomateriales disponibles para ser implantados en el sitio del defecto óseo; y las maniobras clínicas a necesarias para procurar el éxito en la regeneración ósea. El siguiente artículo tiene por objetivo describir los principios básicos que deben considerarse para aplicar la regeneración ósea guiada en odontología.

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012



Palabras claves: Regeneración Ósea Guiada, Biomateriales, Biología ósea, Andamios

BASIC PRINCIPLES IN GUIDED BONE REGENERATION.

ABSTRACT

In humans the regenerative capacity of tissues is limited. Therefore, there exist damages under which therapeutics must be designed, that promote the regeneration which product is an anatomical and functionally identical to the previous one. The use of resorbable biomaterials as scaffoldings or scaffolds, it has been the fundamental prop of the regenerative practices contemplated in the engineering of tissues, since they allow to guide this process of regeneration, isolating the cells that must not take part in this one, serving as a matrix in which the cells find a place to stick fast, to proliferate, and to specialize itself to form bone-tissue. This clinical practice applied to bone tissue is known as guided bone regeneration (GBR) and requires knowledge of biological and molecular mechanisms that govern tissue repair, the situations in which it is really necessary to indicate the technique, the biomaterials available for implantation in the bone defect site, and clinical techniques necessary to ensure success in bone regeneration. The following article aims to describe the basic principles to be considered in applying guided bone regeneration in dentistry.

Keywords: Guided Bone Regeneration, Biomaterials, bone biology, Scaffolding

INTRODUCCIÓN

Entre todos los seres vivos, el humano es el único ser cuya tasa de regeneración es inversamente proporcional a su filogenia evolutiva, siendo el hueso el único tejido (a excepción del tejido embrionario) en

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

constante renovación que posee integra su capacidad de regenerar a integridad. Sin embargo, dependiendo del tipo de defecto y los factores causales de las lesiones óseas, existen situaciones en las cuales la regeneración ósea puede verse truncada y



es necesario hacer mano de técnicas que estimulen una correcta reposición del tejido.

Esta constante renovación ósea, caracterizada por una homeostasis entre reabsorción y aposición ósea, renueva un 5% del hueso cortical y un 20% del trabecular al año, lo que representa una renovación de un 5-10% del hueso total al año (1,2). El remodelado óseo existe toda la vida, pero sólo hasta la tercera década el balance es positivo. A partir de aquí, existe un predominio de la reabsorción y la masa ósea empieza a disminuir. También participan en este proceso factores mecánicos o traumáticos cuya energía física provoca una zona de deformación y por ende de reabsorción; así como algunos procesos infecciosos, alteraciones hormonales, genéticas, vasculares, nutricionales, neoplasias, pueden llegar a establecer una pérdida ósea que supera la capacidad de respuesta regenerativa del sistema.

En relación a esto, en el macizo craneofacial, los defectos óseos pueden derivarse de diferentes enfermedades unas

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

más complejas y de mayor cronicidad y extensión que otras. Por ejemplo, algunas pueden deberse a la instalación de patologías algunas de origen genético y otras congénito, que afectan a los maxilares como la agenesia de los maxilares, micrognatia, hendiduras labiopalatinas, osteogénesis imperfecta, disostosis cleidocraneal, osteoesclerosis; o bien a enfermedades de osteofibrosas distróficas de los maxilares (displasias ósea fibrosa, querubismo, fibroma osificante, osteítis deformante, granuloma central de células gigantes) (2).

También algunas enfermedades metabólicas como la osteoporosis, osteomalasia y el tumor pardo por hiperparatiroidismo provocan defectos óseos por desbalance en la tasa de regeneración. Otras patologías más circunscritas a boca tienen un papel en la génesis de defectos en hueso como las del grupo de patologías inflamatorias infecciosas (osteítis alveolar, periostitis, osteomielitis, osteonecrosis) así como las de origen quístico (quistes odontogénicos inflamatorios, del desarrollo, no



odontogénicos, pseudoquistes). Los más agresivos suelen ser los tumores ya sean de origen odontogénico o no, los cuales pueden ser benignos o malignos (ameloblastomas, odontomas, osteomas, osteosarcomas y mielomas) (3,4).

Entonces ante la diversidad de patologías que pueden ocasionar defectos óseos que varían en localización, magnitud y estructuras que involucra, la premisa es evaluar los antecedentes clínicos, imagenológicos e histológicos completos, con la finalidad de establecer un diagnóstico definitivo certero y establecer un correcto plan de tratamiento, que además incluya la regeneración ósea guiada de dichos defectos residuales.

En relación a ello, la regeneración ósea guiada (ROG), actualmente es una de las terapias con gran auge y éxito en el ámbito biomédico, pues ha contribuido a solventar alteraciones odontológicas consideradas como un problema de salud pública (5) como la insuficiencia ósea de los huesos maxilares, que es una situación clínica comúnmente observada en los pacientes portadores de prótesis, o bien

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

defectos óseos de grandes magnitudes, en donde la ROG acelera el tiempo de curación de las heridas óseas, traducándose en una mejora en la calidad de salud del ser humano.

Pero la utilización de diferentes métodos regenerativos en defectos óseos ha sido, en los últimos años, un tema controvertido en la literatura y desvirtuado, convirtiéndose la elección de un biomaterial o la aplicación de la técnica como una receta universal, utilizada según lo dictamine una moda, marcada muchas veces por las preferencias personales de cada clínico, sin tomar en cuenta que para el éxito de la técnica cobran importancia temas como la composición química y mecanismo de acción de los biomateriales a usar, los verdaderos requerimientos del paciente, su condición sistémica, los mecanismos biológicos y moleculares que subyacen a la técnica, la relación costo-beneficio y los procedimientos mínimamente invasivos. El interés de éste artículo es hacer una revisión bibliográfica sobre la regeneración ósea guiada, haciendo un



especial énfasis en las consideraciones biológicas, en sus indicaciones, biomateriales disponibles y requerimientos que deberían cumplir para su elección, y algunos principios quirúrgicos generales de la técnica. Con el desarrollo de éste artículo se persigue contribuir con información científica, para que cualquier profesional del área de la odontología en el país disponga de información básica al alcance de su mano que le oriente al momento de comprender y aplicar la técnica de ROG siempre que ésta sea un tratamiento de elección para los pacientes que lo requieran.

BREVE HISTORIA DE LA REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA

Los primeros reportes que mencionan la idea de rellenos de defectos óseos datan del siglo XIX. El principio conocido como regeneración ósea guiada fue descrito por primera vez en 1959 por Hurley y cols., en el tratamiento de la fusión espinal. En la década de los '60 Boyne y otros colaboradores (6) probaron la utilidad de filtros microporosos de

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

acetato de celulosa, en la reconstrucción de defectos óseos corticales de huesos largos y del esqueleto facial, los cuales utilizaron para excluir el tejido conectivo del defecto óseo, estableciendo un medio favorable para la osteogénesis. Sin embargo, no fueron estos estudios los que dieron lugar a la amplia aplicación clínica. Dos décadas después, Nyman y cols., examinaron sistemáticamente el método de barrera de membranas en varios estudios clínicos y experimentales aplicados a la regeneración periodontal, fijando las bases de un nuevo abordaje terapéutico de la enfermedad periodontal y dando lugar al reconocimiento de su gran potencial como aplicación clínica en odontología. (7,8,9).

A finales de la década de los '80 Dahlin y cols., (10) fueron los primeros en describir esta técnica en cirugía bucal, utilizando membranas en defectos óseos propiciados por extracciones dentales. Consideraron a la ROG una técnica de estimulación, para la formación de hueso nuevo en áreas donde hubiera deficiencias, o como terapia



complementaria a la colocación de implantes.

Aunque existen varios métodos para solventar problemas de deficiencia de hueso, uno de los más comunes ha sido la utilización de hueso autólogo; pero este procedimiento requieren hospitalización, además de un alto riesgo de morbilidad en las áreas donantes (11). Más tarde los injertos óseos autólogos fueron reemplazados por injertos alogénicos. Durante las últimas cuatro décadas se han desarrollado más y más materiales sintéticos y xenogénicos como materiales de sustitución, cada grupo con ventajas y desventajas asociadas al riesgo inmunológico de transmisión de enfermedades sobretodo en los productos de origen animal como el colágeno bovino (12,13).

BIOLOGÍA ÓSEA

Para comprender el principio de la técnica, es imperante comprender los procesos biológicos que se suceden en la fisiología ósea. El hueso es el principal componente del esqueleto que posibilita

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

la acción mecánica de la musculatura, protege órganos vitales y alberga la médula ósea hematopoyética. Su matriz orgánica o sustancia osteoide sirve además de reservorio de calcio, fósforo y otros iones (14) como una reserva de proteínas que participan en la regulación de la diferenciación celular, en la integridad y función del tejido óseo (15,16).

Histológicamente, el hueso es un tejido conjuntivo mineralizado muy vascularizado e inervado, que está formado por osteonas estructurado en laminillas de matriz osteoide mineralizada. La disposición de estas laminillas es la que determina que el hueso sea cortical o esponjoso. El hueso cortical o compacto se estructura en conductos de Havers por donde pasa el paquete vasculonervioso para darle nutrición al tejido. Dichos conductos están recubiertos de laminillas en disposición concéntrica, dejando unas lagunas u osteoplastos donde se sitúan los osteocitos. El hueso esponjoso o trabecular lo constituyen laminillas óseas

en forma de red que delimitan cavidades areolares o canal medular en cuyo interior se encuentra la médula ósea (Figura 1).

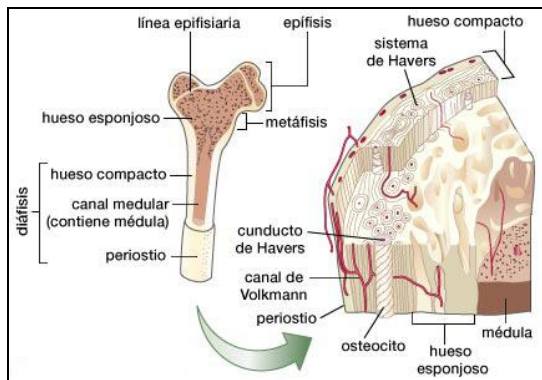


Figura 1. Estructura del hueso. Disponible en: <http://www.ferato.com/wiki/index.php/hueso>.

Tanto el hueso cortical como el esponjoso contienen **células especializadas, matriz orgánica y fase mineral** (17). Dicha matriz orgánica o sustancia osteoide, está conformada principalmente por el **colágeno tipo I (90%)**. La otra porción restante está representada por colágeno tipo III, **proteínas no colágenas** (Proteoglicanos, Proteínas con ácido γ -carboxi-glutámico, Glicoproteínas, Proteínas procedentes del plasma, Factores de Crecimiento) cuya expresión se encuentra marcada durante la

osteogénesis, crecimiento y diferenciación celular.

La **fase mineral** del hueso está constituido principalmente por cristales de Hidroxiapatita (fosfato tricálcico) y carbonato cálcico y otras sales minerales (magnesio, flúor) que se depositan por cristalización en el entramado formado por las fibras de colágeno, luego por acción de la fosfatasa alcalina se induce el proceso de mineralización (18).

Asimismo, el tejido óseo alberga varios tipos de **células** (Tabla 1), bien sea alojadas dentro del propio tejido óseo; o en el estroma de la médula ósea, el cual es rico en células mesenquimales pluripotenciales indiferenciadas (stem cells o mal llamadas “células madres”). Estas stem cells, según sea el mecanismo de señalización molecular específico para que cada tipo de célula se especialice, pueden dar origen a cinco líneas celulares: fibroblastos, osteoblastos, condroblastos, adipocitos y mioblastos. (15).

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

Tabla 1. Células óseas.

ESTROMA MEDULAR	TEJIDO ÓSEO
Stem cells hematopoyéticas	Osteoblastos
Stem cells mesenquimales	Pre-osteoblastos
Adipocitos	Osteocitos
Macrófagos	Osteoclastos
Mastocitos	Pre-osteoclastos
Células endoteliales	Células linfoides

Fuente propia

	precursoras en células osteogénicas
Osteogénesis	Las células osteogénicas forman depósitos de matriz mineralizada
Osteoconducción	Formación de hueso sobre la superficie de un andamio (matriz colágena fisiología o el andamio implantado)

Fuente propia

PROCESO DE REGENERACIÓN ÓSEA

Una lesión en los huesos maxilares, se recupera siguiendo las etapas del proceso de cicatrización del hueso intramembranoso (19), es decir, formación de hueso sobre las membranas de tejido conectivo fibroso, a partir del mesénquima sin pasar por una etapa cartilaginosa.

Dentro del marco de todo este proceso de osificación existen 3 mecanismos de control óseo que resultan básicos y se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Procesos implicados en la neoformación ósea.

Mecanismo	Descripción
Osteoinducción	Transformación de células

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

Todo ello está regido por una serie de complejas interacciones entre factores de crecimiento, hormonas y citoquinas. De igual modo en este proceso será fundamental el aporte vascular, la síntesis proteica y la mineralización. Se trata de un constante proceso de remodelación ósea que sucede durante toda la vida. A nivel microscópico el remodelado óseo se produce en pequeñas áreas de la cortical o de la superficie trabecular, llamadas Unidades Básicas Multicelulares. En el esqueleto humano existen 35 millones de unidades básicas multicelulares y cada año se activan 3-4 millones, por lo que el esqueleto se renueva totalmente cada 10 años, permitiendo la homeostasis del metabolismo fosfocálcico (20).



Ante un daño que rompe la continuidad del hueso y como solución a ello se implanta un biomaterial, éste debe actuar como **estímulo** biológico para la especialización celular propio del tejido óseo; es decir que logra la osteoinducción. Se indica un biomaterial **osteoinductivo** mientras menor número de paredes óseas tenga el defecto óseo.

En la **osteoconducción** el biomaterial proporciona un **andamio** o **scaffold** en el que se depositan las células progenitoras y todo tiene lugar toda la bioquímica necesaria para el crecimiento óseo y mineralización de la matriz ósea. En el caso de los andamios tridimensionales su función es decisiva en esta fase; mientras que las membranas logran este propósito siempre que sean porosas de forma tal que en dichos poros logren adherirse las células y comenzar desde allí la siguiente etapa.

En la **Osteogénesis**, la deposición de nuevo hueso por parte de estas células osteogénicas se da después de la osteoconducción, y generalmente es un proceso donde solo participa el organismo

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

y no tiene tanto protagonismo el biomaterial. Sin embargo, hay biomateriales que histológicamente han demostrado estimular la osteogénesis, tal como es el caso del plasma rico en plaquetas. Existen dos tipos de osteogénesis: osteogénesis a distancia y osteogénesis de contacto. En la primera, el tejido óseo se forma desde la superficie del hueso circundante. En la segunda, la formación de tejido óseo se produce desde la superficie del implante.

En la osificación es imprescindible el correcto rol de las células, la matriz extracelular y los vasos sanguíneos. La secuencia de procesos biológicos que se suscitan en la regeneración ósea discurre en el siguiente orden:

- Respuesta inflamatoria y formación de hematoma inicial, con eritrocitos, plaquetas y fibrina (sangrado y coagulación).
- Las células del coágulo liberan interleuquinas y factores de crecimiento, originando la migración de linfocitos, macrófagos, precursores de osteoclastos y células mesenquimales pluripotenciales.
- Las señales moleculares anteriores promueven la diferenciación hacia

células endoteliales, fibroblastos, condroblastos y osteoblastos, dando origen a un nuevo tejido fibrovascular, que reemplazará al coágulo inicial (fibroplasia y angiogénesis).

- Degradación del coágulo y limpieza de la herida (incluida la biodegradación parcial o total de la membrana).
- Formación de tejido granular.
- Síntesis proteica y mineralización de nuevo hueso.
- El hueso aparece inicialmente en forma de red constituida por trabéculas (el hueso esponjoso primario).
- El hueso esponjoso primario es sustituido por hueso secundario, posteriormente eliminado para eliminar la médula ósea, o transformado en hueso cortical primario mediante la ocupación de los espacios entre las trabéculas.
- Modelado (modificaciones en el tamaño y forma del hueso en función de reabsorción y aposición ósea) y remodelado óseo (transformación del hueso inmaduro, de tipo esponjoso, en hueso laminar más compacto) (15,21).

FASES DEL REMODELADO ÓSEO

El remodelado óseo se divide en las siguientes fases (15,1):

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

1. Fase quiescente: Se denomina así cuando el hueso se encuentra en condiciones de reposo. Los factores que inician el proceso de remodelado aún no son conocidos.

2. Fase de activación: los factores locales y sistémicos inician la activación del remodelado óseo por células osteoblásticas. En esta fase se activan, migran y se diferencian las células hematopoyéticas precursoras de la estirpe osteoclástica para que de su diferenciación surjan los osteoclastos. También los factores generales (hormona paratiroides, metabolitos de la vitamina D, osteocalcina) y locales (citoquinas: IL-1 y TNF- α) activan el proceso de remodelado por mecanismos variados.

El primer fenómeno que sucede es la activación de la superficie ósea previa a la reabsorción, mediante la retracción de las células limitantes (osteoblastos maduros elongados existentes en la superficie endóstica) y la digestión de la membrana endóstica por la acción de las colagenasas. Al quedar expuesta la superficie mineralizada se produce la

atracción de osteoclastos circulantes procedentes de los vasos próximos (22,23,24).

3. Fase de reabsorción: Posteriormente los osteoclastos comienzan a desintegrar la matriz mineral y a descomponer la matriz osteoide mediante fosfatasa ácida y enzimas proteolítica liberando mineral óseo y fragmentos colágenos quedando unas cavidades llamadas lagunas a las cuales se desplazarán los osteoblastos en la siguiente fase para producir nuevo hueso. También los osteoblastos producen osteoprotegerina, o factor inhibidor de la osteoclastogénesis, cuyo papel es frenar la actividad del osteoclasto. Al finalizar la actividad resortiva, los macrófagos eliminan a los osteoclastos y permiten la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz. Dura de 1-3 semanas.

4. Fase de formación: Simultáneamente en las zonas reabsorbidas se produce el fenómeno de agrupamiento de preosteoblastos, atraídos por los factores de crecimiento que se liberaron de la matriz que actúan como quimiotácticos y

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

además estimulan su proliferación. Los preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se va a adherir el nuevo tejido y expresan proteínas morfogenéticas óseas, responsables de la diferenciación en osteoblastos maduros (osteocitos). A los pocos días, los osteoblastos ya diferenciados van a sintetizar colágeno tipo 1 y otras sustancias (osteocalcina) para formar la sustancia osteoide, de naturaleza orgánica que rellenará las zonas perforadas. Esta fase puede durar hasta 1-3 meses y la aposición de la nueva matriz se realiza por capas de forma ordenada.

5. Fase de mineralización: A los 30 días del depósito de osteoide comienza la mineralización, que finalizará a los 130 días en el hueso cortical y a 90 días en el trabecular. Y nuevamente empieza la fase quiescente o de descanso.

Por lo tanto, la neoformación ósea es un proceso que puede ocurrir alrededor de las 16 semanas, con variaciones asociadas al tipo de defecto y tamaño, así como diferencias individuales en el

metabolismo óseo e inmunocompetencia (Figura 2).

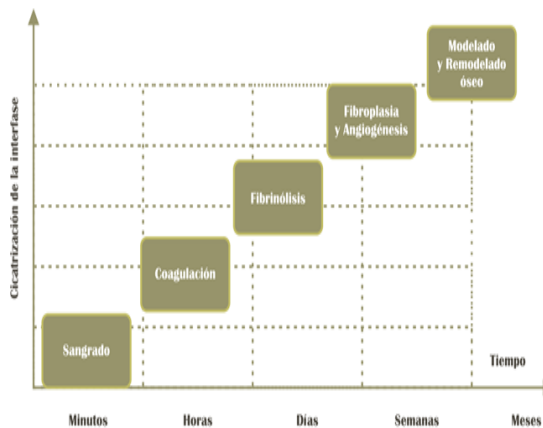


Figura 2. Etapas biológicas que sigue la cicatrización de la interfase hueso-membrana o biomaterial para la ROG. Modificado de Sfeir y cols. (26).

Aunque el organismo está preparado para acudir a este proceso de neoformación ósea constantemente para subsanar las microfallas del sistema óseo, en muchas oportunidades, la influencia de muchos factores ya mencionados con anterioridad, en especial el tamaño del defecto óseo e intensidad de la injuria, retrasan este proceso de cicatrización, pudiendo no consolidarse la herida. Afortunadamente la ingeniería de tejidos en su avance nos presenta un abanico de posibilidades para

estimular la regeneración ósea, alternativas cuyo éxito radica principalmente en los biomateriales usados para tal fin.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ROG

Se entiende por regeneración la respuesta tisular que ante un trauma (mecánico o infeccioso) consigue la restitución a integridad, es decir el nuevo tejido conserva las características idénticas al original; a diferencia de la reparación, donde el tejido que se forma es un tejido cicatricial, con características diferentes al original.

La ROG es una terapia para inducir la regeneración de defectos óseos o mantener el nivel óseo ya existente en zonas edéntulas. Se fundamenta en la utilización de sistemas barrera mediante membranas que aíslan un determinado defecto óseo (Figura 3), excluyendo células provenientes del epitelio gingival y el tejido conectivo en el proceso de cicatrización (27,28).

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

Tradicionalmente los defectos óseos se han tratado implantando tejidos autólogos (**Autoinjertos** de fragmentos de hueso del paciente), alogénicos (o **Aloinjertos** de hueso de cadáver acelular procesado), xenogénicos (o **Xenoinjertos**: porciones de hueso provenientes de animales) o en otros casos implantando **materiales sustitutos** sintéticos o también llamados materiales aloplásticos inertes (metales, plásticos, cerámicos y vitrocerámicos) (29, 30).

Todos tienen ventajas y desventajas asociadas, pero llama poderosamente la atención lo útiles que han resultado los de origen natural como el plasma rico en plaquetas, el plasma rico en fibrina, y otros de origen natural pero provenientes de la geología marina como la hidroxiapatita, y derivados de crustáceos como la quitina, el quitosano, cuyas propiedades superan abismalmente a los tradicionales membranas no reabsorbibles y la mayoría de materiales de relleno óseo.

En la Tabla 3 se resumen los **biomateriales para ROG de acuerdo a su interacción con el tejido receptor** y su papel en la neoformación ósea.

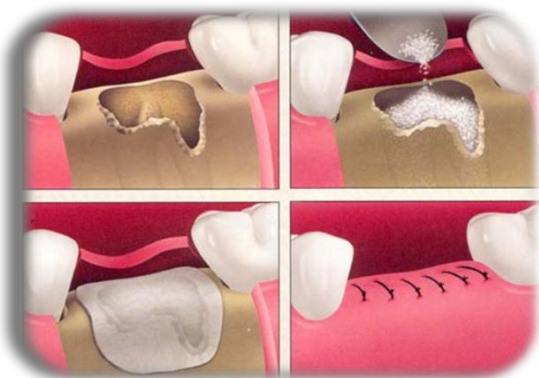


Figura 4. Procedimiento para aplicar la regeneración ósea guiada en herida alveolar. Tomado de: <http://www.procini.com/images/gbr.jpg>.

Tabla 3. Clasificación de los biomateriales para ROG.

Mecanismo de neoformación ósea	Tipo de material según su origen	Ejemplos
	Aloplásticos (cerámicas bioactivas) Cerámicas de vidrio bioactivas	Hidroxiapatita Carbonato de calcio

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

OSTEOCONDUCTORES:	Xenoinjertos (heterólogo u origen animal)	Fosfato tricálcico Sulfato de Calcio Polímeros sintéticos (politetrafluoretileno) Metálicos (oro, titanio, platino) Bifásicos o combinaciones Hueso animal Desproteínizado Colágeno bovino, porcino Cartílago
OSTEOINDUCTORES:	Alloinjertos (homólogos o de donantes fallecidos)	Hueso humano congelado Hueso humano liofilizado
	Autólogos (autoinjertos o tomados del mismo individuo)*	Hueso autólogo Colágeno autólogo Proteínas derivadas del plasma rico en plaquetas (PRP) Proteínas morfogenéticas (BMP) Células madre
	Nuevos biomateriales heterólogos	Derivado de matriz del esmalte Quitosano Transplante de tejidos propios o creados in vitro
OSTEOGÉNICOS:	Autógenos	Hueso autólogo, Plasma Rico en Plaquetas

Fuente propia

Una opción más en boga con fines regenerativos es la ingeniería de tejidos basada en scaffolds o andamios bidimensionales o tridimensionales, tratándose de biomateriales de origen natural o sintético, logrados en meticulosos procesos de laboratorio.

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

Estos dispositivos proporcionan a las células el sostén necesario para su proliferación y un ambiente adecuado para el mantenimiento de sus funciones. (31,32).

La ingeniería de tejidos es una alternativa al transplante de órgano o tejido para reparar una disfunción. Es la disciplina



que se centra en el desarrollo de sustitutos biológicos (biomateriales) que se implantarán en sitio lesionado para restaurar, mantener o mejorar su función. Estos biomateriales deben reproducir la función de los tejidos vivos en sistemas biológicos, pudiendo permanecer de forma temporal o permanente en el cuerpo, para conseguir la restauración de un defecto o suplantar un órgano faltante. Sin embargo, en la bioingeniería se prefiere el uso de sistemas biodegradables, es decir que no permanezcan permanentemente en el organismo. Para la creación de este tipo de implante se pueden cultivar células o bien generar sustratos que estimulen y permitan su proliferación, ya que es bien sabido que las células aisladas no pueden formar tejido por si solas. Estas células dependen del anclaje y requieren medios

específicos, una plantilla, que en caso del tejido óseo asemeje la matriz condral.

Estos sustratos se tratan principalmente de andamios, que para la regeneración ósea debe cumplir con algunos requisitos dependientes tanto de la geometría, composición química del material y las propiedades mecánicas óptimas para que la viabilidad celular, proliferación y regeneración sean posibles. En torno a ello, al momento de seleccionar o diseñar un andamio tridimensional se deben considerar que éste cumpla con ciertos criterios ideales, tales como los propuestos en la Tabla 4.

Tabla 4. Requerimientos en el diseño y elección de un andamio para regeneración ósea guiada.

Biocompatibilidad:	Integración adecuada al tejido hospedero sin presentar efectos genotóxicos, citotóxicos o causar reacciones de hipersensibilidad. Hay 4 tipos de respuestas descritas como biocompatibles: a. Inerte: generan poca o ninguna respuesta. b. Interactivo: generan una respuesta específica y
---------------------------	---

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

	<p>beneficiosa.</p> <p>c. Viable: con incorporación de células vivas, que son reconocidos por el organismo como tejido normal.</p> <p>d. Materiales implantables consistentes de tejido nativo, desarrollado in vitro a partir de células del paciente.</p>
Biodegradabilidad:	<p>Posible solo con los biomateriales de tercera generación o biodegradables. Debe permitir su hidrólisis, decrecimiento del peso molecular, rompimiento de sus enlaces y la reducción de la rigidez del andamio, dando paso a la regeneración ósea mientras se produce la degradación del andamio.</p>
Osteoinductividad:	<p>Sea por su bioactividad o por su configuración física, debe dar alojamiento adecuado para que ocurra la migración y diferenciación celular hacia la línea osteogénica</p>
Propiedades mecánicas similares al tejido óseo:	<p>Dependerán de la configuración del andamio, distribución de los poros, espesor de las interconexiones, rigidez del material, la elasticidad, absorción de líquidos y sustancias del medio, estabilidad dimensional y la tasa de degradación química del andamio.</p>
De fácil procesado, Modificable y reproducible y esterilizable:	<p>Para obtener distintas configuraciones en atención al tipo y tamaño del defecto óseo. Debe permitir la incorporación o el contenido de aditivos o agentes activos.</p>

Fuente propia

En la Figura 5, se observa como el andamio o scaffold actúa en la regeneración ósea. En (a) se muestra el estado de disfunción mecánica del hueso cuando hay una fractura o defecto, que se repara con el emplazamiento de un

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

andamio de similares propiedades mecánicas al hueso sano (b). Durante el proceso de degradación del andamio se producirá la regeneración ósea, por lo que las propiedades mecánicas se verán

compensadas (c) hasta la reparación total del defecto (d).

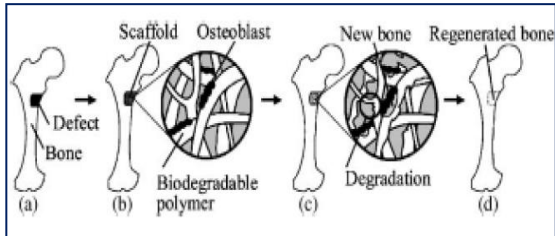


Figura 5. Esquema de la función mecánica del andamio biodegradable hasta la regeneración ósea. Modificado de Adachi y cols. 2006 (33).

Independientemente del biomaterial, la regeneración ósea guiada ha probado ser una técnica fiable tanto en experimentos en modelos animales como en clínicos. Se ha determinado que la neoformación ósea en dicha técnica deriva de dos posibles regiones, o bien se desarrolla a partir del periostio y de células derivadas de la región medular con potencial osteogénico; o la técnica lo que hace es facilitar el reclutamiento de células con potencial osteogénico de las poblaciones celulares de los Canales Haversianos y de Volkmann, y principalmente del endostio (13).

La eficacia de las membranas en conjunción con la regeneración ósea y los

tratamientos reconstructivos es probablemente el resultado de la combinación de distintos mecanismos mecánicos, celulares y moleculares (34,35).

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA ROG

De acuerdo con los protocolos y guías de práctica clínica en cirugía bucal (36,37), las **indicaciones** más comunes para realizar la ROG son:

1. Aumento de reborde alveolar.
2. Defectos óseos de 2 y 3 paredes.
3. Pacientes que presentan atrofia severa en los procesos alveolares (edentulismo parcial o total), con la finalidad de insertar implantes dentales.
4. Con la colocación simultánea de implantes en alvéolos postextracción inmediata.
5. Con la colocación de implantes en alvéolos postextracción no inmediata.

6. Durante el tratamiento implantológico, en caso de fenestraciones.

7. Defectos en dehiscencia.

8. Defectos de resecciones oncológicas.

9. Pérdida de sustancia ósea de etiología traumática.

10. Tras la realización de una quistectomía, apiceptomías.

Del mismo modo, estos autores (36,37) introdujeron las siguientes **contraindicaciones** de la técnica:

- Defectos óseos de 1 pared (salvo que sea extenso el defecto).
- Pacientes con patología sistémica no controlada.
- Pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello.
- Pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos.
- Individuos de edad avanzada donde la intervención quirúrgica pueda comprometer su estado de salud.

- Lesiones tumorales, quistes o lesiones agresivas (luego de su resección quirúrgica, no se puede aplicar Plasma Rico en Plaquetas por su alto contenido en factores de crecimiento).
- Procesos activos, agudos de infección.

PRINCIPIOS QUIRÚRGICOS GENERALES DE LA TÉCNICA

Placencia y cols. (13) establecieron una secuencia de pasos generales que deben considerarse para aplicar la regeneración ósea guiada mediante membranas, independientemente del tipo defecto. En seguida se presenta una modificación de dicha secuencia:

- Llenado de la historia clínica. firma del consentimiento informado.
- Preparación del material e instrumental.
- Asepsia y antisepsia del campo operatorio.
- Técnica anestésica.

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

- Incisión inicial alejada del defecto para que no interfiera en la regeneración de éste.
- Levantamiento del Colgajo mucoperióstico de espesor completo.
- Desbridamiento o curetaje de todo tejido de granulación o fibroconectivo existente en el defecto (por ejemplo, en perimplantitis).
- Lavado y detoxificación del lecho con solución fisiológica o cualquier medicamento antibiótico si se requiere.
- Preparación del biomaterial a injertar.
- Relleno del defecto óseo (opcional).
- Fijación y colocación de la membrana: se recorta para que supere máximo 2 o 3 mm del borde del defecto. Se recomienda hidratar por 5 minutos previo a la adaptación para mejorar la

manejabilidad. Se adapta a la forma del defecto.

- Si es necesario se indica una presutura para estabilizar la entrada y adaptación de la membrana.
- Reposición del colgajo sobre el defecto y sutura.
- Indicaciones y medicación postquirúrgicas.

¿CUÁLES SON LAS CONDICIONES IMPRESCINDIBLES PARA LOGRAR EL ÉXITO TRAS LA APLICACIÓN DE UNA ROG?

En base a los estudios y a juzgar por las evidencias científicas halladas, puede determinarse que se deben dar una serie de condiciones para que la neoformación ósea sea predecible cuando se utilizan técnicas de ROG (38):

- ✓ Debe existir una fuente de células osteogénicas. La ROG se basa en la presencia de hueso en el lugar del defecto o próximo a éste.
- ✓ Resulta asimismo esencial un correcto aporte vascular. Este

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

aporte procede principalmente de la superficie ósea adyacente (Canales Haversianos y de Volkmann y compartimientos medulares).

- ✓ La herida o el defecto debe permanecer prácticamente estable durante el proceso de regeneración.
- ✓ Un apropiado espacio debe ser creado y mantenido entre la superficie ósea y la membrana.
- ✓ Las células de tejido conectivo deben ser excluidas del espacio creado por la membrana que actúa como barrera semioclusiva pues debe poseer poros para la oxigenación del tejido y adhesión celular.
- ✓ Biocompatibilidad del biomaterial implantado.
- ✓ El biomaterial debe ser químicamente estable y/o biodegradable en productos no tóxicos.
- ✓ En caso de actuar como relleno en tejido óseo, el biomaterial debe ser

completamente reabsorbible en un tiempo variable de 6 a 12 meses ya que será completamente sustituido por el hueso neoformado (39).

- ✓ Suficientemente estable para permanecer in situ al menos 16 semanas, tiempo necesario para que el hueso regenerado ocupe el espacio (40).
- ✓ Propiedades mecánicas y físicas (diseño, tamaño, forma) adecuadas a la finalidad que cumplirán.
- ✓ Bajo costo.
- ✓ Fácil manipulación.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La regeneración ósea guiada es una técnica que aplicada con mínima invasión (tratamientos rehabilitadores atraumáticos), y otros procedimientos estéticos le garantizan al paciente su satisfacción y al Odontólogo el éxito sostenido en el tiempo al realizar rehabilitación bucal. Sin embargo, la osteoinducción, es concepto usado bajo

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012



una forma errada, pues se trata del inicio de la regeneración ósea heterotrópica, es decir, en aquellos lugares donde fisiológicamente no existe hueso; y caso contrario frecuentemente se aplica este término al proceso que activa la formación de hueso a partir de superficies óseas preexistentes (13).

La posibilidad de que un defecto óseo cure por sí mismo, está en relación directa con su tamaño. La regeneración ósea espontánea se limita a defectos en los que exista una distancia ósea pequeña. El criterio para la utilización de membranas depende básicamente del tipo de defecto, es decir el número de paredes residuales y tamaño. En este sentido, los defectos de tamaño crítico no son capaces de regenerar espontáneamente; mientras que los de tamaño no crítico curan espontáneamente siempre que tengan intactas 4 paredes (4).

Un defecto con paredes óseas conservadas (defecto cerrado) es decir en el cual solo falta una pared, puede cicatrizar solo o bien realizando un relleno óseo, sin que requiera una

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

membrana para estabilizar el coágulo o el relleno, siempre que el área anatómica donde se ubique disponga de suficiente soporte óseo como para garantizar la estabilidad (20). No obstante, otros autores (9,41,42,43,44,45) afirman que aún en defectos cerrados existen grandes posibilidades de invasión de componentes celulares (células epiteliales y conjuntivas) al defecto óseo, que interfieren con el proceso de regeneración.

Mientras que en los defectos abiertos, en los cuales no existe 2 o más paredes óseas, no es posible mantener la estabilidad del contenido del defecto, pues es fácilmente desplazado por los micromovimientos de los tejidos blandos (20,42) en estos casos se requiere de biomateriales que ayuden en el proceso de regeneración.

Para lograr este propósito los scaffolds o andamios se posicionan en un lugar importante, pues coincidiendo con Agrawal y col. (31) estos bioandamios han demostrado resultados clínica, radiográfica e histomorfológicamente



altamente similares a los procesos fisiológicos de regeneración ósea.

Estos dispositivos actúan de manera activa en el proceso de regeneración del tejido, lo cual induce la liberación de factores de diferenciación y crecimiento mientras que sintetizan su propia matriz extracelular, que proporciona un ambiente y arquitectura específicos del tejido y sirve como reservorio de agua, nutrientes, citocinas y factores de crecimiento, entre otros (32,30).

Existen muchas alternativas de materiales, técnicas de procesamiento y uso en combinación con otras técnicas de ingeniería de tejidos. Lo primordial es entender cuáles son los procesos biológicos, físicos y químicos y cuáles son sus mecanismos dominantes para poder hacer un adecuado desarrollo y selección de materiales y técnicas de fabricación de scaffolds para obtener implantes que sean sustitutos óseos útiles en aplicaciones clínicas.

Sin embargo existen factores que pueden impedir la regeneración ósea, entre los que destacan: fallo en el aporte vascular,

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

inestabilidad mecánica, defectos de considerables magnitudes, invasión del foco por tejidos con alta tasa de proliferación, reacciones adversas por falta de biocompatibilidad. Finalmente no debe dejar de trabajarse en la producción de nuevas alternativas, pues lamentablemente todos los requisitos que debe poseer un biomaterial para que sea elegido al momento de practicar una ROG, han sido difíciles de obtener con las membranas disponibles en el mercado venezolano, puesto que no son totalmente biocompatibles, y las no reabsorbibles deben ser retiradas tiempo después de la cirugía (46), actúan como un apósito pasivo, es decir, tampoco aportan ningún beneficio biológico adicional, sin mencionar el alto costo que implica su uso.

Tomando en cuenta los principios biológicos fundamentales de la regeneración ósea, las técnicas quirúrgicas apropiadas, un diseño adecuado del biomaterial y una selección cuidadosa de los pacientes, la ingeniería de tejidos tiene el reto de desarrollar

scaffolds que cumplan la funcionalidad del hueso e imite sus propiedades y proporcione un soporte temporal que ayude al proceso de regeneración ósea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Compston J. Sex steroids and bone. *Physiol Rev.* 2001; 81(1): 419-47.
2. Doria A, Mancado J. Patologías del sistema estomatognático. [en línea] *Revista Electrónica de PortalesMedicos.com.* 2008. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/1087/1/Patologias-del-sistema-estomatognatico.html>.
3. Martínez B. Tumores óseos y lesiones fibro-óseas. [en línea] Chile: Martínez, B. S/F. Disponible en: <http://patoral.umayor.cl/tumolef/tumolef.html>.
4. Raspall G. *Cirugía oral e implantología.* 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A; 2007.
5. Gómez D. Normas oficiales venezolanas del programa nacional de salud oral. [en línea]. Cuba. 2000. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/uvs/saludbucal/normasvenez.pdf>.
6. Boyne P. Regeneration of alveolar bone beneath cellulose acetate filter implants. *J Dent Res.* 1964; 43: 827.
7. Nyman S, Lindhe J, Karring T. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1982; 9(4): 290-6.
8. Hammerle C, Karring T. Guided bone regeneration at oral implants sites. *Periodontology* 2000. 1998; 17: 151-75.
9. Nyman S, Lang N, Buser D. Bone regeneration adjacent to titanium dental implants using guided tissue regeneration: a report of two cases. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1990; 5(1): 9-14.

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

10. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg.* 1988; 81(5): 672-6.
11. Goulet J, Senunas L, DeSilva G, Greenfield M. Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment. *Clin. Orthop Relat Res.* 1997; 339: 76-81.
12. Schwartz Z, Weesner T, Van Dijk S, Cochran D, Mellonig I, Lohmann C, et al. Ability of deproteinized cancellous bovine bone to induce new bone formation. *J Periodontol.* 2000; 71(8): 1258-69.
13. Plasencia J, Cuesta M, Fernández-Alba J, Calderón J. Regeneración ósea guiada en implantología. En: Navarro C, García F, Ochandiano S. *Cirugía oral.* Madrid: Arán Ediciones; 2008: 207-24.
14. Roach H. Bone anatomy and cell biology. 2000. Disponible en: http://www.ectsoc.org/reviews/011_roac.htm.
15. Fernández I, Alobera M, del Canto M, Blanco L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. Histología y fisiología del tejido óseo. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal [en línea].* 2006; [consulta el 12 noviembre de 2011]; 11(1): 47-51. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/medicorpa/v11n1/11.pdf>.
16. Young M. Bone matrix proteins: more than markers. *Calcif Tissue Int.* 2003; 72(1): 2-4.
17. Weather P, Burkitt H, Daniels V. *Functional histology.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1990: p. 248-52.
18. Canalis E, Economides A, Gaggero E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev.* 2003; 24(2): 218-35.
19. Canfield A, Doherty M, Ashton B. Osteogenic potential of vascular pericytes. En: Davies J. *Bone*

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

- Engineering. Toronto: Em Squared Inc; 2000: p. 143-51.
20. Vanden L. Rigenerazione ossea guidata con membrane riassorbibili. Dent Cadmos. 2000; (4): 37-55.
21. Davies J, Hosseini M. Histodinamics of endosseous wound healing. En: Davies JE. Bone Engineering. Toronto: Em Squared Inc; 2000: p. 1-14.
22. Contreras M, Lleras M. Uso de la clorhexidina al 0,12% como método preventivo de la osteítis alveolar en pacientes con extracción indicada del tercer molar inferior incluido [tesis de pregrado]. Mérida: Universidad de Los Andes, Facultad de Odontología; 2005
23. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. J Clin Periodontol. 2003; 30(9): 809-18.
24. Ohnishi H, Fujii N, Futami T, Taguchi N, Kusakari H, Maeda T. A histochemical investigation of the bone formation process by guided bone regeneration in rat jaws. Effect of PTFE membrane application periods on newly formed bone. J Periodontol. 2000; 71(3): 341-52.
25. Fernández I, Alobera M, Canto M, Blanco J. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006; 11(2): 151-157.
26. Sfeir C, Ho L, Doll B, Azari K, Hollinger J. Fracture Repair. En: Lieberman J, Friedlaender G. Bone regeneration and repair. Biology and clinical applications, Totowa: Humana Press; 2005: p. 21-44.
27. Simion M, Fontana F, Rasperini G, Maiorana C. Vertical ridge augmentation by expanded-polytetrafluoroethylene membrane and a combination of intraoral

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

- autogenous bone graft and deproteinized anorganic bovine bone (Bio Oss). Clin Oral Implants Res. 2007; 18(5): 620–9.
28. Dinatale E, Guercio E. Regeneración ósea guiada (GBR). Revisión de la literatura. Acta Odontol Venez. 2008; 46(4): 554-61.
29. Estrada C, Paz A, López L. Ingeniería de tejido óseo: consideraciones básicas. Rev EIA. 2006; 5: 93-100.
30. Braddock M, Houston P, Campbell K, Ashcroft P. Born again bone: tissue engineering for bone repair. News Physiol Sci. 2001; 16: 208-213.
31. Agrawal C, Ray R. Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. J Biomed Mater Res. 2001; 55(2): 141-50.
32. Kim B, Baez C, Atala A. Biomaterials for tissue engineering. World J. Urol. 2000; 18(1): 2-9.
33. Adachi T, Osako Y, Tanaka M, Hojo M, Hollister S. Framework for optimal design of porous scaffold microstructure by computational simulation of bone regeneration. Biomaterials. 2006; 27(21): 3964–72.
34. Tonetti M, Pini-Prato G, Cortellini P. Effects of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in intrabony defects. A preliminary retrospective study. J. Clin. Periodontol. 1995; 22(3): 229-34.
35. Tonetti M, Pini-Prato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. J. Periodontol. 1993; 64(10): 934-40.
36. Ardila C, Martín C. Regeneración Tisular Guiada: bases biológicas y clínicas. Rev Fed Odontol Colomb. 2003; 205: 26-37.
37. Galindo P, Sánchez E, Ávila G. Protocolo en sustitutos óseos. Protocolos y guías de práctica

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012

- clínica en cirugía bucal. [en línea] Sociedad Española de Cirugía Bucal. (SECIB).2005. Disponible en:
<http://es.scribd.com/doc/59299207/PROTOCOLOS-Y-GUIAS-DE-PRACTICA-CLINICA-EN-CIRUGIA-BUCAL-SECIB-2005>
38. de la Rosa M, Cepeda J. Regeneración ósea guiada de cara al año 2000. Consideraciones clínicas y biológicas. Rev ADM 2000; 57(4): 147-53.
39. Leghissa G, Boticelli A, Zaffe D. GBR in cirugía impiantare inmediata post-estrattiva. Dent Cadmos. 2000; 3: 37-44.
40. Salama R, Burwell R, Dickson I. Recombined grafts of bone and marrow. The beneficial effect upon osteogenesis of impregnating xenograft (heterograft) bone with autologous red marrow. J Bone Joint Surg. 1973; 55(2): 402-17.
41. Jovanovic S, Schenk R, Orsini M, Kenney E. Supracrestal bone formation around dental implants: an experimental dog study. Int J Oral Maxillofac Implants. 1995; 10(1): 23-31.
42. Shenk R, Buser D, Hardwick W, Dahlin C. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. Int J Oral Maxillofac Implants. 1994; 9(1): 13-29.
43. Dahlin C, Lekholm U, Linde A. Membrane-induced bone augmentation at titanium implants. A report of ten fixtures followed from 1 to 3 years after loading. Int J Periodontics Restorative Dent. 1991; 11(4): 273-81.
44. Becker W, Becker B, Handlesman M, Celletti R, Ochsenein C, Hardwick R, et al. Bone formation at dehiscid dental implant sites treated with implant augmentation material: a pilot study in dogs. Int J Periodontics Restorative Dent. 1990; 10(2): 93-101.

Recibido: 23-01-2012

Aceptado: 14-3-2012



-
45. Jovanovic S, Spiekermann H, Richter E. Bone regeneration around titanium dental implants in dehiscenced defect sites: a clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1992; 7(2): 233-45.
46. Simion M, Baldoni M, Rossi P, Zaffe D. A comparative study of the effectiveness of e-PTFE membranes with and without early exposure during the healing period. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1994; 14(2): 166-80.