

UNIVERSIDAD DE PANAMÁ
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

**LA TETRACICLINA COMO AGENTE EN LA DEGRADACIÓN DE
LAS MEMBRANAS DE COLÁGENO USADAS EN LA
REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA PRACTICADA A PACIENTES
DE LA MAESTRÍA DE PERIODONCIA DE LA FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE PANAMÁ DURANTE
EL PERÍODO DE MARZO A SEPTIEMBRE DEL AÑO 2016.**

DRA. PRISCILLA MERIZALDE DOBLES

PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ 2020

DEDICATORIA

A mis hijos Luis Dani y Sofi por su apoyo y ánimo. Gracias por confiar en mí.

A mis padres por siempre estar ahí dispuestos a todo.

A toda mi familia y amigos, gracias.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradecerle a la vida, por todas sus enseñanzas durante cada ciclo concluido.

A todas las personas que directa o indirectamente han colaborado en la realización de la presente tesis, personal docente, administrativos, compañeros y pacientes.

Al Dr. Luis Campana, por confiar en mí y apoyarme en este trabajo, por transmitirme sus conocimientos, por su constancia, su absoluta disponibilidad y por aconsejarme siempre positiva y correctamente.

A la Dra. Griselda Degracia por ser un apoyo incondicional con la realización de esta investigación.

Índice

ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
LISTA TABLAS.....	8
RESUMEN	9
ABSTRACT.....	10
INTRODUCCIÓN	11
CAPITULO I	14
1.1. Objetivo general:.....	14
1.2. Objetivos específicos:	14
1.3. Justificación	15
CAPITULO II	16
2. Base teórica y conceptual.....	16
2.1. Regeneración ósea guiada.....	16
2.2. Membrana	20
2.2.1. Membrana no reabsorbible	22
2.2.2. Membrana reabsorbible	24
2.2.1.2. Membrana de colágeno (Bio Gide).....	27
3. Tetraciclina	30
3.1. Mecanismo molecular de la Tetraciclina	30
3.2. Efectos no antimicrobianos de las tetraciclinas	32
4. Principios de cicatrización de heridas quirúrgicas.....	34
4.1. Etapa inflamatoria.....	34
4.1.1. Vasoconstricción y vasodilatación.....	35
4.1.2. Leucocitos polimorfonucleares/ neutrófilos	36
4.1.3. Macrófagos	36
4.2. Fase proliferativa	38
4.2.1. Angiogénesis.....	39
4.2.2. Fibroplasia y formación del tejido de granulación	40
4.2.3. Depósito de colágeno.....	41
4.2.4. Epitelización	41
4.2.5. Contracción.....	44

4.3. Fase de remodelación.....	45
5. Cicatrización por primera intención.....	46
6. Cicatrización por segunda intención.....	47
7. Proceso de cicatrización post extracción dentaria	49
CAPITULO III.....	51
3. MARCO METODOLÓGICO.....	51
3.1. Tipo y diseño de investigación	51
3.2. Variables	52
3.3. Hipótesis de la investigación	53
3.4. Población.....	53
3.5 Muestra	54
3.6. Criterios de inclusión	54
3.7. Criterios de exclusión	54
3.8. Materiales, instrumental y equipo.....	55
3.9. Técnica de recolección de datos	56
3.9.1 Documentación de la ficha clínica.....	57
3.9.2. Método clínico	57
3.9.3. Técnica e instrumento de recolección de datos.....	59
3.10. CASO 1	60
3.11. CASO 2.....	67
3.12. CASO 3.....	74
CAPITULO IV.....	80
PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	80
CAPITULO V.....	82
DISCUSIÓN	82
CAPITULO VI.....	85
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	85
BIBLIOGRAFIA CITADA	86

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Ilustración 1. Técnica de regeneración ósea guiada (ROG) para cubrir el lecho óseo con hueso bovino de matriz mineralizada (3A) y aposición de membrana de colágeno porcina con remodelación lenta (3B). Tomada del artículo Lemos y cols. 2017</i>	19
<i>Ilustración 2. Clasificación de las membranas</i>	21
<i>Ilustración 3. Membranas no reabsorbibles de PTFE</i>	23
<i>Ilustración 4. Marca comercial de Membrana de colágeno</i>	26
<i>Ilustración 5. Estructura química de la tetraciclina</i>	30
<i>Ilustración 6. Esquema de mecanismo molecular de la Tetraciclina sobre la fracción 30S del ribosoma bacteriano</i>	31
<i>Ilustración 7. Diagrama que ilustra los componentes de la fase inflamatoria</i>	38
<i>Ilustración 8. Representa esquema de la fase proliferativa de la cicatrización. Fuente Porras Musbe. Cicatrizacion: conceptos actuales,2000.</i>	38
<i>Ilustración 9. Esquema de la fase de remodelación de una herida (Greenhalgh, 1998).</i>	46
<i>Ilustración 10. Representación esquemática de cicatrización por primera intención. Chiapasco 2010</i>	47
<i>Ilustración 11. Representación esquemática del proceso de cicatrización por segunda intención. Chiapasco 2010</i>	49
<i>Ilustración 12. Etapas del proceso de cicatrización alveolar. (Gilligan y cols. 2014)</i>	51
<i>Ilustración 13. Estado clínico inicial de arcada inferior. Caso 1</i>	61
<i>Ilustración 14. Estado clínico inicial de hemiarcada superior derecha. Caso 1</i>	61
<i>Ilustración 15. Estado clínico inicial de hemiarcada superior izquierda. Caso 1</i>	62
<i>Ilustración 16. Estado clínico del alveolo inferior y superior derecho. Caso 1</i>	64
<i>Ilustración 17. Estado clínico del alveolo. Caso 1</i>	65
<i>Ilustración 18. Estado clínico de cicatrización. Caso 1</i>	66
<i>Ilustración 19. Estado clínico inicial. Caso 2</i>	67
<i>Ilustración 20. Grupo de fotografías intrabucales del estado inicial. Caso 2</i>	68
<i>Ilustración 21. Vista Lingual. Estado clínico post extracción de primeros premolares inferiores. Caso 2</i>	70
<i>Ilustración 22. Vista palatina. Estado clínico post extracción de primeros premolares superiores. Caso 2</i>	70
<i>Ilustración 23. Fotografía que muestra la colocación de la membrana colágeno Kontour® sin tetraciclina en el alveolo control y el injerto óseo de BioResorb ® Caso 2</i>	71
<i>Ilustración 24. Fotografía que muestra la colocación de la membrana colágeno Kontour® con tetraciclina en el alveolo experimental y el injerto óseo de BioResorb ®. Caso 2</i>	71
<i>Ilustración 25. Vista palatina. Estado clínico del alveolo posterior a la colocación de la membrana de colágeno Kontour®, injerto óseo de BioResorb ® y sutura. Caso 2</i>	72

<i>Ilustración 26. Vista lingual. Estado clínico del alveolo posterior a la colocación de la membrana de colágeno Kontour®, injerto óseo de BioResorb ® y sutura. Caso 2</i>	72
<i>Ilustración 27. Serie de fotografías de arcada superior e inferior posterior al corte de puntos y retiro de muestra. Caso 2</i>	73
<i>Ilustración 28. Estado clínico inicial. Caso 3</i>	74
<i>Ilustración 29. Fotografía A y B muestra el momento de la exodoncia de los incisivos inferiores.</i>	75
<i>Ilustración 30. Capsula de Tetraciclina 500 mg</i>	76
<i>Ilustración 31. A. Dappen esteril con membrana de colágeno Kontour® y suero fisiológico. B. Dappen esteril con membrana de colágeno Kontour® sumergida en solución de tetraciclina.</i>	76
<i>Ilustración 32. Colocación de injerto Óseo y membrana de colágeno Kontour® sin tetraciclina</i>	77
<i>Ilustración 33. Colocación de injerto óseo y membrana de colágeno Kontour® con tetraciclina</i>	77
<i>Ilustración 34. Estado clínico de las membranas de colágeno Kontour® con y sin tetraciclina</i>	78
<i>Ilustración 35. Vista lingual de sutura del área en estudio. Caso 3</i>	79
<i>Ilustración 36. Vista lingual de cita para toma de muestra. Caso 3</i>	79

LISTA TABLAS

Tabla 1. Resultados histológicos suministrados por la degradación de la membrana reabsorbible de colágeno con Tetraciclina y sin tetraciclina.....	80
---	----

RESUMEN

LA TETRACICLINA COMO AGENTE EN LA DEGRADACIÓN DE LAS MEMBRANAS DE COLÁGENO USADAS EN LA REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA PRACTICADA A PACIENTES DE LA MAESTRÍA DE PERIODONCIA DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE PANAMÁ DURANTE EL PERÍODO DE MARZO A SEPTIEMBRE DEL AÑO 2016.

El uso de membranas de colágeno para la regeneración ósea guiada ha sido objeto de muchos estudios incluyendo evaluar el nivel de degradación al unirse con otros agentes y así permitir que la membrana este estable estructuralmente durante el proceso de regeneración. **Objetivo:** Evaluar el efecto de la tetraciclina como agente químico retardador en la degradación de las membranas reabsorbibles de colágeno usadas en la regeneración ósea guiada. **Materiales y métodos:** se seleccionaron 3 pacientes que cumplieron con los parámetros de inclusión y exclusión del estudio, de la maestría de periodoncia de la Universidad de Panamá; siendo un estudio clínico controlado que evaluará histológicamente el grado de degradación de la membrana. **Resultados:** no se encontraron diferencias histológicas significativas en ninguno de los casos de este estudio. **Conclusión:** en el presente estudio el uso de la Tetraciclina como agente retardador de la degradación de la membrana de colágeno no parece ser una técnica que apoye al proceso de regeneración ósea guiada.

Palabras claves: Regeneración ósea guiada, membrana reabsorbible, membrana de colágeno, tetraciclina

ABSTRACT

TETRACYCLINE AS AN AGENT IN THE DEGRADATION OF COLLAGEN MEMBRANES USED IN THE GUIDED BONE REGENERATION PRACTICED TO PATIENTS OF THE PERIODONTICS MASTER OF DENTISTRY OF DURING THE PERIOD FROM MARCH TO SEPTEMBER 2016

The use of collagen membranes for guided bone regeneration has been the subject of many studies including assessing the level of degradation when binding with other agents and thus allowing the membrane to be structurally stable during the process regenerative.

Objective: To evaluate the effect of tetracycline as a chemical retardant agent on the degradation of the reabsorbible collagen membranes used in guided bone regeneration.

Materials and methods: 3 patients were selected who met the inclusion and exclusion parameters of the study, from the Master's degree in periodontics at the University of Panama; being a controlled clinical study that will histologically evaluate the degree of membrane degradation. **Results:** No significant histological differences were found in any of the cases in this study. **Conclusion:** in the present study the use of Tetracycline as a collagen membrane degradation retardant does not appear to be a technique that supports the process of guided bone regeneration.

Keywords: Guided bone regeneration, reabsorbible membrane, collagen membrane, tetracycline.

INTRODUCCIÓN

El hueso sano conserva siempre su capacidad de regeneración; sin embargo existen pérdidas por procesos traumáticos o infecciosos que requieren tratamiento de regeneración. La extracción dental provoca una pérdida de hueso alveolar de 40 al 60% en los dos a tres primeros años de realizada, y continua a través de la vida sin tener en cuenta sexo, edad ni condición social. (Garcia-Roco, cols. 2013)

En lo posible, un tratamiento periodontal óptimo debe considerar la regeneración del periodonto perdido en el local de una periodontitis marginal preexistente, es decir, la regeneración de los tejidos de soporte del diente incluyendo el hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento radicular (Orozco y cols, 1997). Es por ello, que la terapia periodontal de tipo regenerativo ha sido uno de los campos últimamente más investigados en periodoncia. Existen varias técnicas usadas en la regeneración periodontal, como son: injertos para recuperar tejidos periodontales (injertos aloplásticos, injertos óseos); regeneración tisular guiada (RTG); procedimientos combinados, entre otros.

En relación a los injertos óseos, éstos se han usado para promover la regeneración periodontal aplicando biomateriales de varias fuentes. Los mismos se diferencian por su origen, procesado, costo y efecto sobre el hueso adyacente (Wang y cols 2004), por lo que pueden utilizarse autoinjertos, xenoinjertos, aloinjertos o materiales aloplásticos.

En cuanto al uso de las barreras o membranas que se utilizan en los procedimientos de regeneración tisular guiada (RTG) y regeneración ósea guiada (ROG), éstas deben permitir que las células óseas desarrollen su potencial regenerativo y puedan llegar a restablecer el

tejido óseo tanto en grosor como en altura, es decir su densidad ósea, excluyendo a los tejidos epiteliales y conectivos gingivales. Con el uso de las membranas se observa una mayor ganancia en cuanto al nivel de inserción y una diferencia significativa en cuanto a su densidad ósea.

En relación a las membranas, existen membranas reabsorbibles y no reabsorbibles (Wolf y cols. 2005). La ventaja más significativa de las membranas reabsorbibles es que se elimina la necesidad de realizar una segunda cirugía para retirarlas. Se han realizado muchas investigaciones donde se aplican los procedimientos combinados, los cuales aprovechan las capacidades de la membrana para excluir la migración del epitelio gingival sobre la raíz o la cresta ósea alveolar en el momento de la cicatrización y estimular las propiedades osteogénicas del injerto, creando un efecto potencial de sinergismo en la regeneración periodontal de acuerdo a Anderegg (1991), citado por Orozco y cols, (1997). Experimentalmente se ha demostrado que al utilizar un injerto óseo en combinación con una membrana daba como resultado una mayor reparación del tejido duro.

La degradación del colágeno de la membrana está guiada por fibroblastos, colagenasas bacteriana y por las metaloproteinasas (Friedmann y cols, 2001; Zohar y cols. 2004). La integridad de la membrana en el área de regeneración ósea durante un tiempo suficiente es esencial para el éxito biológico del procedimiento. Así, el inconveniente de este tipo de membrana es su tiempo de reabsorción.

Tomando en consideración todas estas limitaciones, y con el fin de solventar estas dificultades con el uso de las membranas; se han realizado diversas investigaciones en las cuales se propone como estrategia el uso de la tetraciclina. La tetraciclina posee

propiedades antimicrobianas siendo un bacteriostático efectivo contra las bacterias Gram+ y varias especies Gram -. Algunos estudios demuestran que la tetraciclina tiene una propiedad anticolagenolítica, que interactúa bloqueando los radicales reactivos de oxígeno, capaces de activar las colagenasas latentes.

La presente investigación se plantea evaluar el efecto de la tetraciclina en la degradación de las membranas de colágeno usadas en la regeneración ósea guiada (ROG) como agente retardador de dicha degradación (Baglivo y cols 2011).

CAPÍTULO I

1.1. Objetivo general

- Evaluar el efecto de la tetraciclina como agente químico retardador en la degradación de las membranas reabsorbibles de colágeno usadas en la regeneración ósea guiada en pacientes atendidos en la Maestría de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Panamá, en los meses de marzo – septiembre 2016.

1.2. Objetivos específicos

- Determinar histológicamente el efecto de la tetraciclina como agente retardador en la degradación de las membranas reabsorbibles de colágeno colocadas en la regeneración ósea guiada en pacientes atendidos en la Maestría de Periodoncia de la Facultad de Odontología.
- Comprobar el efecto de la tetraciclina en la degradación de las membranas reabsorbibles de colágeno usadas en la regeneración ósea guiada en pacientes atendidos en la Maestría de Periodoncia de la Facultad de Odontología, a través del nivel de tejido óseo, mediante el uso de la radiografía.
- Cuantificar los grados de influencia del uso de la tetraciclina en la degradación de las membranas reabsorbibles de colágeno usadas en la regeneración ósea guiada en pacientes atendidos en la Maestría de Periodoncia de la Facultad de Odontología, mediante la técnica de la fotografía en el proceso de cicatrización del tejido .

1.3. Justificación

El presente estudio tiene como justificación incrementará el nivel investigativo de la Facultad de Odontología de la Universidad, ya que permitirá evaluar el uso de la tetraciclina como agente retardador de la degradación de las barreras de colágeno y lograr que estos procedimientos o terapias sean más eficientes y efectivos en los pacientes atendidos en la clínica de la Maestría en Periodoncia de la Universidad. De igual manera, esta investigación servirá como aporte básico y de antecedente para futuras investigaciones que vayan a realizar los estudiantes de esta Maestría, de esta universidad y de otras universidades nacionales y foráneas.

Así mismo, el estudio permitirá a los estudiantes de postgrado de la Maestría conocer los beneficios clínicos del procedimiento que se propone y cómo se evidencian estos beneficios en los pacientes que han sido tratados con el mismo.

De igual manera, en el campo laboral y académico, los resultados del estudio serán de utilidad, ya que comprobarán o rechazarán teorías descritas en algunos trabajos realizados anteriormente a nivel nacional e internacional, al igual que confirmar o refutar los resultados de éstos, posterior a la realización del análisis de los resultados de este estudio.

Por su parte, la Universidad elevará el nivel de productividad académica, y de producción intelectual e investigativa, ya que se dispondrá de nuevas investigaciones que van en busca de promover la imagen institucional y de proyectar la misma a nivel nacional e internacional, abriendo oportunidades a los docentes en su rol de investigadores y docentes, elevando su proyección internacional.

CAPÍTULO II

2. Base teórica y conceptual

2.1. Regeneración ósea guiada

La Regeneración Ósea Guiada (ROG) se basa en la formación de nuevo hueso para el relleno de defectos óseos; comprende el uso de membranas con funciones de barrera aptas para evitar la infiltración, en la zona de reparación, de componentes celulares (células epiteliales y conjuntivas) distintos a células osteopromotoras. Los primeros reportes científicos sobre Regeneración Ósea Guiada (ROG) aparecen en la literatura a finales de la década de los años 50, donde se demostró crecimiento de nuevo hueso en fémur, cresta ilíaca y columna vertebral utilizando una barrera para impedir la invasión de tejidos blandos. (Murray y cols. 1957)

La Regeneración Ósea Guiada (ROG) en implantología surge a partir de investigaciones precedentes en el campo de la Periodoncia sobre Regeneración Tisular Guiada (RTG), basada en una técnica quirúrgica que evita la proliferación de células epiteliales no deseadas, mediante la interposición de una membrana semipermeable entre hueso, raíz dentaria y colgajo, de manera de dar tiempo a las células del tejido periodontal (hueso y ligamento) de multiplicarse y colonizar el defecto tisular.

El tratamiento regenerativo del hueso puede estar basado, solamente en la colocación de injertos de hueso autólogo o en combinación con membrana. La escogencia de una de estas dos alternativas va a depender de la morfología del defecto óseo.

Un defecto con paredes óseas conservadas (defecto cerrado) puede cicatrizar con el simple uso de hueso autólogo, siempre que el mismo, conjuntamente con el coágulo de sangre permanezca estable dentro del espacio a regenerar. (Vanden y cols.2000)

En un defecto con ausencia de una o más paredes óseas (defecto abierto), la regeneración puede ser obstaculizada debido a factores como falta de espacio causado por el colapso de tejidos superficiales, o la inestabilidad del coágulo debido a micro-movimientos durante la fase de cicatrización. En estos casos la membrana además de cumplir con la función de barrera mecánica, cumple con la función de mantenedor de espacio, creando a nivel del defecto óseo un ambiente cerrado delimitado por un lado por las paredes óseas residuales y del otro lado por la membrana que sirve de pared provisional durante el período de cicatrización. Este ambiente debe ser espacioso y protegido, de manera que el coágulo sea estable en las primeras fases de cicatrización y de esta forma no se interrumpa el proceso de regeneración ósea. (Vanden y cols.2000)

Mientras menor es el número de paredes óseas residuas, mayor será la necesidad de emplear biomateriales osteoinductivos. Los injertos de hueso autólogo representan la alternativa más adecuada para reparar defectos óseos complejos.

Salama y cols, 1973 y Leghissa y cols, 2000 clasifican los biomateriales de relleno usados en la Regeneración Ósea Guiada (ROG) en tres grupos: Hueso autólogo y homólogo, heterólogo y materiales aloplásticos.

Cualquiera que sea el material usado debe responder a una serie de requisitos tales como:

- Biocompatibilidad
- Bajo costo
- Suficientemente sólido para una mejor maniobrabilidad
- Completamente reabsorbible en un tiempo variable de 6 a 12 meses de manera de ser sustituido completamente por hueso neoformado. (Leghissa y cols, 2000)
- Suficientemente estable para permanecer in situ al menos 16 semanas, tiempo necesario para que el hueso regenerado ocupe el espacio. (Salama y cols, 1973).

Para la obtención de resultados satisfactorios en Regeneración Ósea Guiada (ROG) es necesario tener en consideración los siguientes aspectos: (Moses y cols. 2005)

- Uso de membrana apropiadas
- Procurar una buena estabilización de membrana con una perfecta adaptación al hueso.
- Creación de un espacio por debajo de la membrana
- Obtener una buena cicatrización de los tejidos blandos
- Mantener la membrana, in situ, por el tiempo necesario para obtener la regeneración ósea.

Las membranas usadas como barreras en Regeneración Ósea Guiada (ROG) son de tipo no – reabsorbible y reabsorbible. Dentro del grupo de las reabsorbible podemos citar las membranas de politetrafluoroetileno expandido (e-PTFE) y politetrafluoroetileno denso (d-

PTFE) (Barber y cols. 2007). Las membranas reabsorbible pueden ser naturales o sintéticas. (Hutmacher,1996)

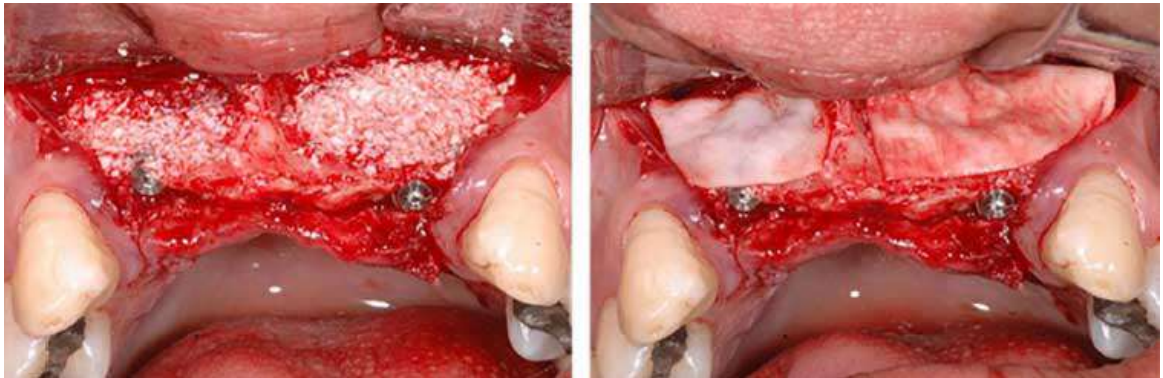


Ilustración 1. *Técnica de regeneración ósea guida (ROG) para cubrir el lecho óseo con hueso bovino de matriz mineralizada (3A) y aposición de membrana de colágeno porcina con remodelación lenta (3B). Tomada del artículo Lemos y cols. 2017*

2.2. Membrana

Se informó sobre las membranas por primera vez de parte de Bjorn en 1964, y ahí se introdujo el concepto de “excluir el epitelio del proceso de sanado” y además, por parte de Melcher en 1976, quien discutió sobre los mecanismo biológicos en el sanado óseo periodontal y quizás fueron ellos quienes establecieron las bases de lo que se llama hoy regeneración tisular guiada (RTG). Nyman en 1982, informó el uso de membranas y se generaron muchos otros reportes que han documentado el uso de membranas, por lo que se desarrolló la regeneración ósea guiada (ROG), utilizando membranas y materiales de injerto óseo combinados. (Vargas J. 2016)

Dimitri 2012, se refería a las características básicas de una membrana ideal son la biocompatibilidad, oclusividad celular, mantención del espacio y la integración de los tejidos.

Rakhmatia 2013, expone que numerosas membranas se han desarrollado para servir a una variedad de funciones en aplicaciones clínicas, que se pueden agrupar en membranas reabsorbibles o no reabsorbibles. Las primeras presentan ciertas ventajas respecto a las segundas. Las membranas reabsorbibles solo requieren un tiempo quirúrgico, son menos traumáticas y menos costosas para el paciente; al no requerir una segunda intervención no traumatizan el tejido neoformado y tienen menos riesgo de exposición. (Carrió y cols. 2008). Las propiedades de los biomateriales y las físicas de las membranas influyen en su función y la selección de un material específico se basa en las propiedades biológicas de la

membrana, así como los requisitos de tratamiento, teniendo ventajas y desventajas inherentes.

Wolf y cols. 2005 menciona que las membranas se pueden clasificar en:

- Sintéticas, no reabsorbible
- Sintéticas, reabsorbible
- Naturales, biodegradables

Las membranas ofrecen soluciones prometedoras en modelos animales; sin embargo, una membrana ideal no se ha establecido todavía para aplicaciones clínicas. Cada tipo de membrana presenta ventajas como desventajas.



Ilustración 2. Clasificación de las membranas reabsorbible y no reabsorbible. Fuente marca comercial CYTOPLAST® <http://salugraftdental.com/productos/cytoplast-rtm-collagen-membrana-reabsorbible-reabsorcion-media-4-6-meses>.

2.2.1. Membrana no reabsorbible

Las membranas no reabsorbibles (MNR) fueron los primeros materiales aprobados para uso clínico, mantienen su integridad estructural y pueden ser dejadas por mucho tiempo sobre los tejidos. Su estabilidad composicional y diseño permiten al operador un completo control en el tiempo de aplicación y así como minimizar las variaciones en la efectividad (Burgos A. 2005).

Las membranas no reabsorbibles de politetrafluoroetileno expandido (e-PTFE) denominadas comercialmente Gore-Tex han sido ampliamente usadas, a pesar de requerir de una intervención quirúrgica adicional para su remoción. La membrana consiste en dos partes contiguas. Un borde coronal o collar con una porción de microestructura abierta permitiendo que el tejido conectivo crezca dentro, diseñado para prevenir la migración apical del epitelio. La parte remanente de la barrera es oclusiva, previniendo que el tejido gingival del exterior interfiera con el proceso de cicatrización de la superficie radicular (Zermeño y cols. 1999). Entre la funciones más importantes que desempeñan estas membranas, se mencionan: soporte y aislamiento de los tejidos blandos, creación de un espacio ocupado por el coágulo, exclusión de células no osteogénicas y acumulación de factores locales de crecimiento y de sustancias que favorecen la formación de hueso (Dinatale y cols. 2008).

Se encuentran con gran variedad de materiales no reabsorbibles, que son utilizados como barreras y que han sido aprobadas para su uso en el tratamiento de defectos óseos; de ellas, una con la que se obtienen mejores resultados es la e-PTFE reforzada con titanio. Esta

puede tomar la forma y dar el espacio deseado debajo de la barrera en defectos óseos donde tal espacio sea imposible de obtener.

Las complicaciones que se pueden presentar son la exposición de la barrera y/o la formación de una bolsa, causando migración epitelial, es un hecho que puede haber contaminación por depósitos bacterianos, los cuales pueden tener un efecto determinante en la capacidad regenerativa de los tejidos periodontales.



Ilustración 3. Membranas no reabsorbibles de PTFE. Fuente casa comercial Osteogenics biomedical. <https://www.osteogenics.com/>

2.2.2. Membrana reabsorbible

En los últimos años, las membranas reabsorbibles han adquirido una gran importancia en el campo de la Regeneración tisular guiada (GTR) y la regeneración ósea guiada (ROG). Se ha demostrado que estos materiales pueden promover la regeneración periodontal y ósea en los defectos periodontales y periimplantares.

Las membranas reabsorbibles son construidas con materiales biocompatibles que no interfieren con los procesos de cicatrización. En estas membranas se lleva a cabo un proceso de reabsorción por hidrólisis y los productos de degradación son absorbidos por los tejidos, siendo metabolizadas en agua y anhídrido carbónico, por lo que no requieren una segunda intervención para ser removidas.

Sandberg y col, 1993, encontraron que la regeneración ósea con las membranas reabsorbibles tiene lugar más precozmente que con las membranas e-PTFE, lo que puede deberse a una mayor estimulación de la osteogénesis o a la liberación de factores de crecimiento por parte de las células inflamatorias que se pueden evidenciar alrededor de las membranas reabsorbibles.

Gotfredsen y col, 1994, demostraron que las membranas constituidas de poliésteres hidrolizables dan lugar a una reacción inflamatoria durante el proceso de biodegradación asociada a una reacción de cuerpo extraño. Estos autores también establecen que el proceso de biodegradación es muy rápido, por lo tanto, es posible que resulte dificultosa la remoción de los productos terminales.

Las membranas reabsorbibles se clasifican en dos tipos: las hechas con polímeros sintéticos y las hechas con materiales naturales.

Los polímeros sintéticos bioabsorbibles, son macromoléculas compuestas por la unión de múltiples unidades repetidas, los monómeros, que a su vez están formados por átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y ocasionalmente, sílice y azufre. Estos se degradan en el interior y se eliminan o metabolizan en el organismo.

En la comparación de las membranas no reabsorbibles y las reabsorbibles, las membranas reabsorbibles están resultando una alternativa positiva, ya que no es necesario realizar una segunda cirugía, además de que este tipo de materiales tiene propiedades de gran potencial biológico, por lo que habrá una mayor integración. De este modo, habrá menos exposiciones y, por tanto, menos infecciones. El efecto barrera es más difícil de conseguir con las membranas reabsorbibles, por lo que al utilizar estas membranas se recomienda colocar material de injerto bajo ellas (Caubet y cols. 2009).

La membrana absorbible (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 granulación, factor que ha podido contribuir a mejores resultados de la membrana absorbible frente a la e-PTFE (Marin y cols. 2009) (Sakallioglu y cols. 2007).

Otra posibilidad es el uso de colágeno, el cual ha sido muy utilizado en el mundo de la medicina, debido a su biocompatibilidad y capacidad para promover la cicatrización. Su

función es mecánica y de soporte, y constituye un componente importante de la matriz extracelular.

En los tejidos humanos se conocen alrededor de 16 tipos de colágeno diferentes; aunque los más abundantes y los más estudiados son los de tipo I (presentes en el hueso), también se reconocen los de tipo II (presente en el cartílago hialino) y los de tipo III (presentes en la piel). Para regeneración periodontal, se suele usar el tipo I.

La mayoría de las membranas de colágeno que están ahora en uso, son derivados de procesos bovinos, porcinos y dura madre humana (Bargiela y cols. 2009)



Ilustración 4. Marca comercial de Membrana de colágeno Fuente tasosol.co.za.

2.2.1.2. Membrana de colágeno (Bio Guide)

La colágena tiene diferentes propiedades que la hacen útil para usarla como un material de membrana. Es un producto natural de los tejidos periodontales lo que la hace ser bien tolerada. Presenta una respuesta tisular favorable debido a una débil respuesta inmunológica, es maleable y puede adaptarse a la forma deseada. Su condición semi-impermeable favorece el paso de nutrientes, posee propiedades hemostáticas por su capacidad de agregar plaquetas y posibilita con esto la estabilización de un coágulo necesario en el proceso de regeneración. Es quimiotáctica para fibroblastos, promueve la migración celular al facilitar un cierre de primera intención y reduce el riesgo de la exposición de la membrana, y por último, es absorbida naturalmente y es reemplazada por tejidos del huésped, lo cual puede aumentar el volumen del tejido regenerado.

Compuestas por fibras colágenas porcinas del tipo I y III, con escasa capacidad inmunogénica y sin algún componente orgánico o químico. Presentan una estructura de doble capa, donde una es compacta y la otra porosa. La capa compacta posee una superficie lisa y condensada que protege contra la infiltración de tejido conectivo, mientras que la capa porosa permite la invasión celular. Cuando estas membranas son usadas en Regeneración ósea guiada (ROG) las dos capas permiten la migración de células osteogénicas y evitan la infiltración de tejido conectivo.

Estudios realizados en animales de experimentación demostraron que las células mesenquimatosas pueden diferenciarse en células osteogénicas bajo circunstancias preferenciales. En ausencia de proteínas óseas específicas, las fibras colágenas en

Regeneración ósea guiada (ROG) pueden servir como estímulo a células osteogénicas en defectos óseos y también como función de barrera contra la infiltración de tejido conectivo. Las fibras colágenas representan el componente más abundante de la matriz ósea y pueden actuar como reservorio de muchos factores locales en la matriz celular de células osteogénicas.

Con este tipo de membrana se han logrado óptimos resultados en el tratamiento de defectos infraóseos, similares a los obtenidos con las membranas e-PTFE, con una reducción en la migración epitelial hasta del 50%.

Yaguachi y col, 2005 presentaron resultados de un estudio en Regeneración ósea guiada (ROG), sobre los cambios histológicos y eventos celulares en la osteogénesis con membranas colágenas Bio-Gide. Estos autores demostraron las propiedades osteoconductoras de la misma, afirmando además que las membranas colágenas como biomateriales naturales pueden ser parcialmente incorporadas en la matriz ósea, representando una alternativa de uso más ventajosa que las membranas a base de polímeros sintéticos.

Las membranas de colágeno se dividen en membranas cross-linked y non cross-linked. (Pintippa, Wang 2001).

La obtención de este proceso químico que se lleva a cabo con diferentes productos químicos depende del fabricante: Formaldehído, Glutaraldehído, difenilfosforilacida, hexametilendisocianato.

El significado de este proceso Cross-Link en la práctica es básicamente la resistencia de la membrana a la exposición en la cavidad oral, y permite entonces el crecimiento epitelial sobre ella misma, mientras en la Regeneración ósea guiada (ROG) se lleva a cabo. Por otro lado este proceso de Crosslinking está asociado con una integración pobre al tejido y retardo en la invasión vascular (Rothamel y cols. 2012)

Estas membranas de colágeno de tendón bovino o de dermis porcina como Bio Gide (Geistlich Pharma) se utilizan hoy mucho más que las membranas de politetrafluoroetileno (PTFE) conocida como Gore Tex (Gore Northamerica, descontinuada) debido a que las primeras se reabsorben en tiempos predeterminados entre 4 y 24 semanas, dependiendo de la membrana que se escoja. Además las membranas PTFE inhiben las síntesis de colágeno extracelular y glicosaminoglican (GAG) que es el mayor componente de la matriz extracelular (ECM), el cual juega un papel primordial en el sanado de la herida. (Quteisch y cols. 1991).

Cuando las membranas están expuestas y/o asociadas con reacciones inflamatorias en el tejido adyacente, la actividad enzimática de los macrófagos y neutrófilos hace que la membrana se reabsorba rápidamente, lo que afecta la integridad estructural de esta, provoca disminución de la función de barrera y menor regeneración ósea.

Hay reportes de reabsorción de membranas no cross-linked (bovina o de dermis porcina como BioGide) en una semana que se explica por la producción de colagenasa por bacterias usuales en la cavidad oral. (Paul y cols.1992). Se ha comentado que las membranas no cross-linked no son aptas para terapia de regeneración por su rápida reabsorción en 3 semanas. (Pfeifer, Ellinger 1988).

3. Tetraciclina

Las **tetraciclinas** constituyen un grupo de antibióticos, unos naturales y otros obtenidos por semisíntesis, que abarcan un amplio espectro en su actividad antimicrobiana. Contienen un anillo de naftaleno de cuatro átomos y químicamente son derivados de la naftacenocarboxamida policíclica, núcleo tetracíclico, de donde deriva el nombre del grupo.

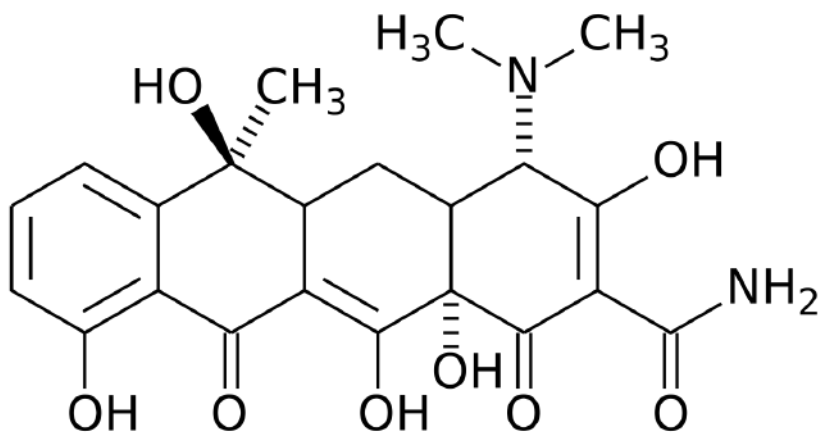
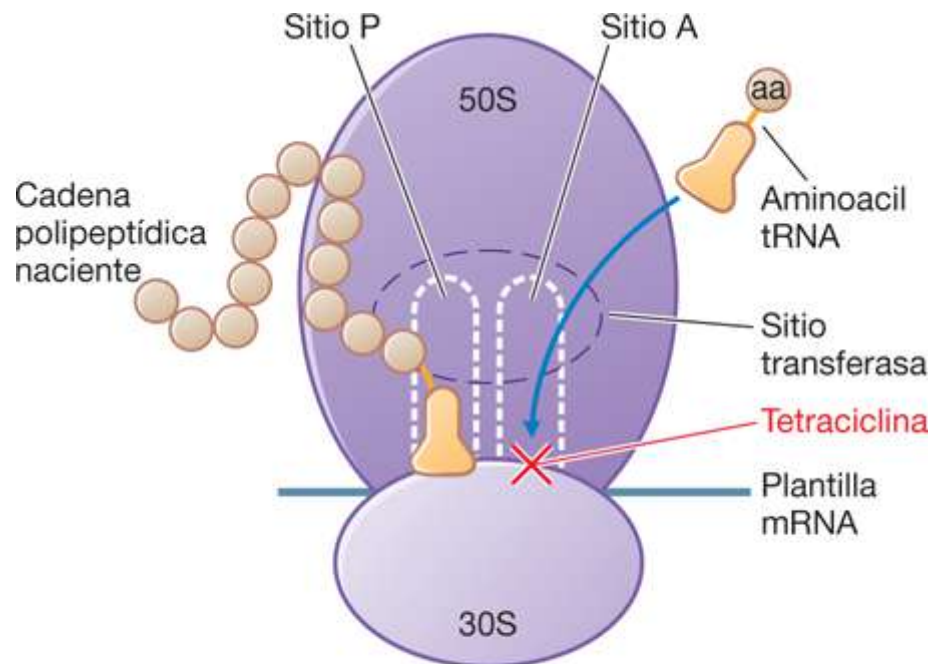


Ilustración 5. Estructura química de la tetraciclina. Fuente www.Wikipedia.com

Es uno de los antibacterianos más experimentados. Ya en 1953 se recoge la aprobación de su nomenclatura en la farmacopea británica. Rápidamente se extendió su uso de tal modo que ya en 1955 se habla de cepas resistentes a la tetraciclina y la clortetraciclina.

3.1. Mecanismo molecular de la Tetraciclina

Las tetraciclinas de uso clínico son bacteriostáticas e inhiben la síntesis de proteínas a nivel ribosomal. El mecanismo molecular típicamente descrito corresponde a la unión reversible entre la tetraciclina y el sitio A de la fracción 30S del ribosoma bacteriano evitando la introducción de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en desarrollo.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e: www.accessmedicina.com*
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Ilustración 6. Esquema de mecanismo molecular de la Tetraciclina sobre la fracción 30S del ribosoma bacteriano.

3.2. Efectos no antimicrobianos de las tetraciclinas

Los complejos que forman las tetraciclinas con cationes metálicos han sido ampliamente estudiados, sobre todo los que se refieren al Mg^{2+} y al Ca^{2+} . Es probable, que esta afinidad con el Ca^{2+} sea responsable de la fijación de las tetraciclinas a los depósitos de calcio en huesos y dientes, lo que puede provocar deformación e inhibición del desarrollo óseo así como manchas permanentes en el esmalte dental. Es posible que el complejo calcio-tetraciclina pueda estar implicado en ciertas interacciones biológicas como división celular, activación de receptores y reacciones metabólicas como gluconeogénesis y glucogenolisis, síntesis esteroidea y metabolismo de ácidos nucleicos, entre otras. La afinidad de estos fármacos con cationes metálicos también supone una explicación al hecho de que las tetraciclinas, por sus propiedades quelantes, se relacionen con mecanismos de transporte proteico y procesos en los que actúan metales como co-factores enzimáticos (metaloenzimas). (Nelson M. 1998). En este ámbito destacan especialmente las metaloproteasas (relacionadas con Zn^{2+} y Ca^{2+}).

Una de las acciones más estudiadas de las tetraciclinas es su capacidad para inhibir las metaloproteasas de matriz (MMPs). Las metaloproteasas de matriz (MMPs) son un grupo de enzimas proteolíticas implicadas en una gran variedad de procesos patológicos. Las metaloproteasas de matriz (MMPs) son una familia de endopetidases zinc- y calcio-dependientes encargadas del remodelado y degradación de la matriz extracelular. Este grupo proteolítico tiene muchas características estructurales y funcionales en común pero pueden diferir tanto en el origen celular como en la especificidad por el sustrato. A modo de ejemplo, las metaloproteasas de matriz (MMPs) sintetizadas en células del tejido

conectivo están implicadas en procesos fisiológicos de cicatrización y resorción ósea (Hidalgo y cols. 2001). Las metaloproteasas de matriz (MMPs) se pueden clasificar de acuerdo a tres grupos estructurales distintos:

- Metaloproteasas de matriz (MMPs) de tipo membrana (MT-MMPs),
- Metaloproteasas de matriz (MMPs) secretadas y
- Metaloproteasas de matriz (MMPs) no clasificadas.

Dentro de las primeras destacan 4 clases distintas que van desde MT1-MMP a MT4-MMP. Las segundas engloban un grupo más amplio y de acuerdo con su especificidad por el sustrato y con su estructura primaria se distinguen las siguientes: colagenasas tipo I (MMP-1: colagenasa 1, MMP-8: colagenasa 2 y MMP-13: colagenasa 3), colagenasas tipo IV o gelatinasas (MMP-2: gelatinasa A y MMP-9: gelatinasa B) y estromielisinas (MMP-3: estromielisina 1, MMP-7: matrilisina, MMP-10: estromielisina 2, MMP-11: estromielisina 3 y MMP-12: metaloelastasa). De las metaloproteasas de matriz (MMPs) no clasificadas podemos destacar: MMP-18 y 19: RAS11 y MMP-20: enamelisina (Hidalgo y cols. 2001) (Collen y cols. 2003).

Las tetraciclinas presentan actividad frente algunas metaloproteasas de matriz (MMPs), pero no frente a todas. Inhiben la actividad de las colagenasas tipo I (MMP-1,8 y 13) de gelatinasas (MMP-2 y 9) y de estromielisina 1 (MMP-3), preferentemente en metaloproteasas de matriz (MMPs) de neutrófilos. Las tetraciclinas no sólo inhiben la actividad de las metaloproteasas de matriz (MMPs) sino que también impiden su producción. Las tetraciclinas implicadas en esta acción son tanto tetraciclinas clásicas, doxiciclina y minociclina, como tetraciclinas químicamente modificadas (CMTs). El

mecanismo de acción por el que actúan a este nivel es múltiple y difiere de aquel relacionado con sus propiedades antimicrobianas. Impiden la producción de metaloproteasas de matriz (MMPs) ya que interfieren en la activación proteolítica de pro-MMP. Mediante quelación de zinc en la zona de unión a la enzima, este grupo de fármacos bloquean la actividad de MMPs (García-Álvarez y cols. 2010).

4. Principios de cicatrización de heridas quirúrgicas

La cicatrización es el proceso normal que se presenta en los seres humanos para regenerar el tejido epidérmico y dérmico. Cuando un individuo presenta una herida (ruptura de un tejido intencional o accidental), una serie de eventos bioquímicos complejos se presenta para reparar el tejido dañado. Estos eventos se superponen entre sí temporalmente, pero para comprenderlos mejor, los explicaremos en pasos separados así: etapa inflamatoria, etapa proliferativa, y fases de remodelación.

4.1. Etapa inflamatoria

En la fase inflamatoria, las bacterias y detritus son fagocitados y removidos, y numerosos factores son liberados para causar la migración y división de las células que están implicadas en la fase proliferativa. Inicialmente, se presenta coagulación para obtener hemostasis (detención o estancamiento de la hemorragia), y varios factores son liberados para atraer las células que fagocitan los detritus (resultado de la descomposición de una masa sólida en partículas), las bacterias y el tejido dañado. Las plaquetas también expresan glicoproteínas en sus membranas celulares, lo que les permite adherirse una a otra y agregarse formando una masa. La fibrina y fibronectina se enlazan y forman un coágulo

que atrapa proteínas y partículas y previene futuras pérdidas sanguíneas. Este coágulo de fibrina-fibronectina es también el principal soporte estructural para la herida hasta que se deposite el colágeno. Las células migratorias usan este coágulo como una matriz para avanzar a través de ella, y las plaquetas se adhieren a esta y secretan factores como citoquinas y factores de crecimiento que estimula a las células a acelerar su tasa de división celular. Eventualmente, el coágulo sufre lisis y es reemplazado por tejido de granulación y posteriormente por colágeno. Las plaquetas también secretan una serie de factores proinflamatorios como la serotonina, la bradiquinina, las prostaglandinas, las prostaciclina, el tromboxano y la histamina, los cuales incrementan la proliferación celular y la migración al área y hacen que los vasos sanguíneos se vuelvan dilatados y porosos (Stadelmann y cols.1998).

4.1.1. Vasoconstricción y vasodilatación

Inmediatamente después de que el vaso sanguíneo es roto, las células liberan factores inflamatorios como tromboxanos y prostaglandinas que hacen que el vaso entre en espasmo para prevenir la pérdida sanguínea y para concentrar células inflamatorias y factores en el área (Stadelmann y cols. 1998). Esta vasoconstricción dura de 5 a 10 minutos y es seguida por vasodilatación, la cual es máxima alrededor de 20 minutos de haberse presentado la herida. La vasodilatación es resultante de factores liberados por las plaquetas y otras células. El principal factor involucrado en la vasodilatación es la histamina. La histamina hace que los vasos sanguíneos se vuelvan porosos, y haciendo que el tejido se ponga edematoso debido a que las proteínas del torrente sanguíneo se fugan al espacio extracelular e incrementan la carga osmótica que atrae agua dentro del área. La porosidad incrementada

de los vasos sanguíneos también facilita el ingreso de las células inflamatorias como los leucocitos en la herida a partir del torrente circulatorio (Dealey, 1999).

4.1.2. Leucocitos polimorfonucleares/ neutrófilos

Alrededor de una hora de haberse presentado la herida, los leucocitos polimorfonucleares o neutrófilos (PMN's), llegan a la herida y se convierten en las células predominantes en la misma durante los tres primeros días después del trauma. Son atraídos por la fibronectina, los factores de crecimiento y sustancias como neuropéptidos y cininas. Los neutrófilos fagocitan los detritus y las bacterias y también matan las bacterias por liberar radicales libres; limpian la herida por secretar proteasas que rompen el tejido dañado; usualmente sufren apoptosis una vez han completado sus tareas y son fagocitados y degradados por los macrófagos (Martin y Leibovich, 2005). Otros leucocitos que entran al área incluyen las células T ayudadoras, que secretan citoquinas para hacer que más células T se dividan y para incrementar la inflamación, la vasodilatación y la permeabilidad capilar; también incrementan la actividad de los macrófagos (Dealey, 1999).

4.1.3. Macrófagos

Los macrófagos son esenciales para la cicatrización (de la Torre & Sholar, 2006). Reemplazan a los leucocitos polimorfonucleares (PMN's) en la herida dos días después del trauma (Experts Reviews in Molecular Medicine, 2003). Son atraídos a la herida por factores de crecimiento liberados por las plaquetas y otras células. El principal papel del macrófago es fagocitar la bacteria y el tejido dañado, y también desbrida el tejido dañado por liberar proteasas (Deodhar y Rana, 1997). Los macrófagos también secretan un número

de factores de crecimiento y otras citoquinas, especialmente durante el tercer y cuarto día luego del trauma. Estos factores atraen las células involucradas en la etapa de proliferación de la cicatrización de la herida. Son además, estimulados por el bajo contenido de oxígeno para producir factores que inducen una rápida angiogénesis y estimulan las células que reepitelizan la herida, crean el tejido de granulación y depositan la matriz extracelular. Por secretar estos factores, los macrófagos son cruciales para el paso a la próxima fase de cicatrización (Greenhalgh, 1998; Mercandetti & Cohen, 2005; Stashak et al., 2004). Ya que la inflamación juega un papel en pelear la infección e inducir la fase de proliferación, es una parte necesaria de la cicatrización; pero, si esta dura demasiado, puede llevar a daño tisular (Midwood y cols. 2004). Así, reducir la inflamación es frecuentemente una meta terapéutica. La inflamación dura tanto como haya detritus en la herida. Entonces, los objetos extraños, el polvo y otras partículas pueden extender la fase inflamatoria demasiado, llevando a una herida crónica.

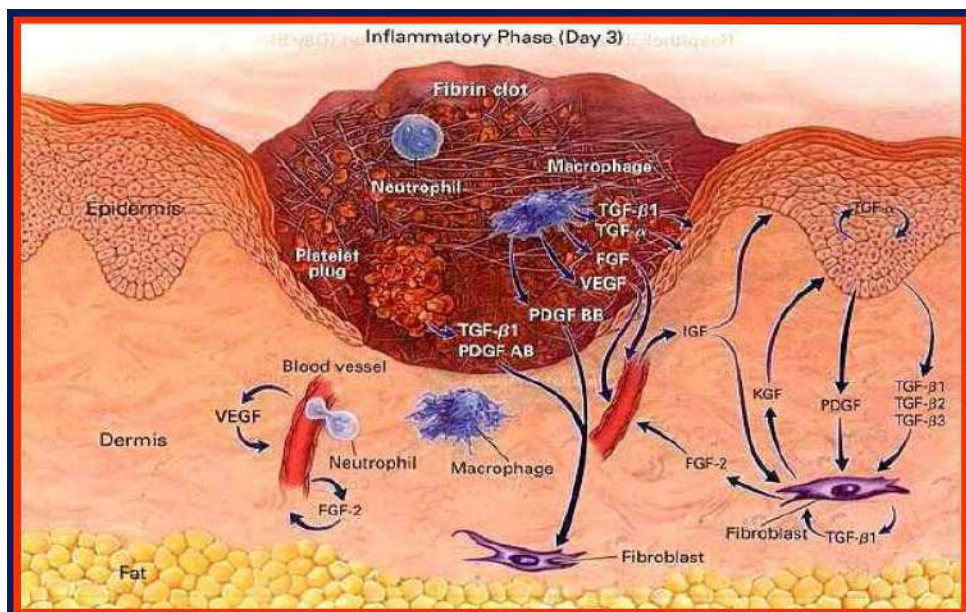


Ilustración 7. Diagrama que ilustra los componentes de la fase inflamatoria. Fuente www.google.com.pa/imaghp.

4.2. Fase proliferativa

Es caracterizada por angiogénesis, depósito de colágeno, formación de tejido de granulación, epitelización y contracción de la herida. En la angiogénesis, nuevos vasos sanguíneos crecen a partir de las células endoteliales. En la formación de tejido de granulación y fibroplasia, los fibroblastos crecen y forman una nueva matriz extracelular por excretar colágeno y fibronectina, la cual es provisional. Alrededor de dos o tres días luego de que se presenta la herida, los fibroblastos empiezan a ingresar a la herida, incluso antes de que la fase inflamatoria haya terminado completamente.



Ilustración 8. Representa esquema de la fase proliferativa de la cicatrización. Fuente Porras Musbe. Cicatrización: Conceptos actuales, 2000.

4.2.1. Angiogénesis

También llamada neovascularización. Ocurre al tiempo que los fibroblastos proliferan; las células endoteliales migran a la herida (Kuwahara y Rasberry, 2007). Ya que la actividad de los fibroblastos y de las células epiteliales requiere oxígeno, la angiogénesis es imperativa para la cicatrización. El tejido en que la angiogénesis ha ocurrido luce típicamente rojo (eritematoso) debido a la presencia de capilares. Para la formación de nuevos vasos sanguíneos, las células endoteliales de los vasos sanguíneos lesionados desarrollan pseudópodos (prolongaciones o falsos pies), y avanzan a través de la matriz extracelular a la herida (Greenhalgh, 1998). Para hacerlo, necesitan colagenasas y activador del plasminógeno que degraden el coágulo y parte de la matriz extracelular. Las metaloproteinasas dependientes del zinc digieren la membrana basal y la matriz extracelular para permitir la proliferación celular y la angiogénesis (Lansdown y cols. 2001). Las células endoteliales también son atraídas por la fibronectina encontrada en la fibrina y por los factores de crecimiento liberados por otras células (Romo y Pearson, 2005). La hipoxia estimula el crecimiento endotelial, así como la presencia de ácido láctico en la herida. En un ambiente bajo en oxígeno, los macrófagos y las plaquetas producen factores angiogénicos que atraen las células endoteliales quimiotácticamente. Cuando el ambiente hipóxico cede, estas células paran de producir factores angiogénicos. Así, cuando el tejido es adecuadamente profundado, la migración y proliferación de las células endoteliales se reduce, y los vasos sanguíneos que no se requieren mueren por apoptosis (Romo y Pearson, 2005).

4.2.2. Fibroplasia y formación del tejido de granulación

Simultáneamente con el tejido de granulación, los fibroblastos se acumulan en la herida; esto sucede, dos a cinco días luego de la herida y cuando la fase inflamatoria está finalizando y alcanza su mayor población una a dos semanas después de la herida. Al final de la primera semana, los fibroblastos son las células más comunes en la herida (Stadelman y cols, 1998); la fibroplasia termina dos a cuatro semanas después de la herida. En los primeros dos días después del trauma, los fibroblastos proliferan y migran desde el tejido normal de los márgenes de la herida; después, se depositan en la matriz colágena en la herida. El tejido de granulación se requiere para llenar una herida grande; comienza a aparecer durante la fase inflamatoria, dos a cinco días luego de la herida y continua creciendo hasta que el lecho de la herida este cubierto. El tejido de granulación consiste en nuevos vasos sanguíneos, fibroblastos, células inflamatorias, células endoteliales, miofibroblastos, y la matriz extracelular, que es diferente en composición de la del tejido normal e incluye fibronectina, colágeno, glicosaminoglicanos y proteoglicanos (Romo y Pearson, 2005). Sus principales componentes son la fibronectina y el ácido hialurónico, el cual crea una matriz muy hidratada y facilita la migración celular (Lorenz y Longaker, 2003). Esta matriz es provisional y luego es reemplazada con otra que se parece más a la del tejido normal. Los fibroblastos depositan moléculas en la matriz extracelular como glicoproteínas, glicosaminoglicanos (GAGs), proteoglicanos, elastina, y fibronectina que usan luego para migrar a través de la herida. Los factores de crecimiento y la fibronectina estimulan la proliferación, la migración al lecho de la herida y la producción de moléculas

extracelulares por los fibroblastos. Los factores de crecimiento secretados por los fibroblastos también atraen a las células epiteliales a la herida. La hipoxia contribuye a la proliferación de fibroblastos y a la excreción de factores de crecimiento, aunque demasiado poco oxígeno inhibirá su crecimiento y el depósito de componentes de la matriz extracelular y puede llevar a la formación de una cicatriz excesiva y fibrótica.

4.2.3. Depósito de colágeno

Una de las más importantes tareas de los fibroblastos es la producción de colágeno (Kuwahara y Rasberry, 2007). Esta producción es notable por el segundo y tercer día pos herida, y es máxima en una a tres semanas. La producción de colágeno continua por dos a cuatro semanas y luego de este tiempo, su destrucción se incrementa cesando así su crecimiento (Greenhalgh, 1998). El colágeno es el que incrementa la fuerza de la herida. Antes del depósito de colágeno, lo que sostiene la herida cerrada es el coágulo de fibrina-fibronectina que no da mucha resistencia al traumatismo. Al tiempo que los fibroblastos producen colágeno, las colagenasas y otros factores lo degradan, pero inicialmente la síntesis excede la degradación y cuando hay un equilibrio entre la síntesis y la degradación, se inicia la fase de maduración. La granulación se detiene, y los fibroblastos disminuyen y empiezan a sufrir apoptosis, convirtiendo el tejido de granulación de uno rico en células a uno que contiene principalmente colágeno. Esto marca el fin de la fase de granulación.

4.2.4. Epitelización

En la epitelización las células epiteliales avanzan lentamente a través del lecho de la herida para cubrirla. En la contracción, la herida se hace más pequeña por la acción de los

miofibroblastos, los cuales establecen una fijación desde los bordes de la herida y los contraen usando un mecanismo similar al de las células musculares lisas. La fase de reepitelización sigue al tejido de granulación. A medida que las células epiteliales migran a través del nuevo tejido, forman una barrera entre la herida y el medio ambiente. Los queratinocitos basales de la piel del borde de la herida y los apéndices dérmicos como los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y sebáceas son los principales responsables de la fase de epitelización. La migración de las células epiteliales desde los bordes cesa una vez se encuentran en la mitad de la herida. La migración puede llevarse a cabo incluso desde horas de producida la herida, pero las células epiteliales requieren tejido viable para migrar a través de él; entonces, si la herida es profunda, primero debe ser llenada con tejido de granulación. Así, el inicio de la migración de las células epiteliales es variable. Si la membrana basal inicial no es rota, las células epiteliales son reemplazadas dentro de tres días por migración hacia arriba de las células en el estrato basal de la misma manera que ocurre en la piel no lesionada (Romo y Pearson, 2005); pero, si la membrana basal es lesionada o la herida es muy profunda, la reepitelización tiene que ocurrir desde los márgenes, únicamente, ya que los apéndices como folículos pilosos y glándulas sebáceas y sudoríparas no pueden colaborar con una dermis que permita que se depositen queratinocitos viables. La migración de queratinocitos es estimulada por ausencia de contacto y por químicos como el óxido nítrico. Para que las células migren deben disolver sus desmosomas y hemidesosomas que anclan las células por filamentos intermediarios en su citoesqueleto a otras células y a la matriz extracelular (Santoro y Gaudino, 2005). Las integrinas (receptores de superficie celular que interactúan con la matriz extracelular y median diversas señalizaciones intracelulares; ellas definen forma, movilidad y regulan el

ciclo celular) normalmente anclan la célula a la membrana basal por su citoesqueleto y son liberadas desde los filamentos intermedios de la célula y reubicadas en los filamentos de actina para servir como fijación a la matriz extracelular para la migración durante la pseudopodia; así, los queratinocitos son hábiles de desprenderse de la membrana basal y entrar al lecho de la herida (Falanga, 2005). Antes de comenzar a migrar los queratinocitos cambian su forma, se hacen más alargados y planos. Durante la migración las integrinas de los pseudópodos se fijan a la matriz extracelular y los filamentos de actina en la proyección halan a la célula a través de la matriz. Las células epiteliales trepan una sobre otra para migrar (Di Pietro y Burns, 2003).

Las primeras células que se fija a la membrana basal forman el estrato basal. Estas células basales continúan migrando a través del lecho de la herida, y las células epiteliales, también se deslizan sobre ella (Bartkova y cols, 2003) Mientras más rápida sea la migración, menor cicatriz quedará (Son y cols, 2005). Las células epiteliales también tienen la habilidad de disolver el coágulo y fagocitar el tejido muerto y bacterias que de otra manera obstruirían su paso. La migración es favorecida en condiciones húmedas ya que la resequedad lleva a una mayor costra que debe ser disuelta por los queratinocitos a su paso. Ellos secretan activador del plasminógeno, el cual activa la plasmita para disolver la costra. Las células solamente migran sobre tejido vivo; así, ellas deben secretar colagenasas y proteasas como las metaloproteinasas de matriz (MMPs) para disolver partes dañadas de matriz extracelular en su camino (Larjava y cols., 2002).

A medida que los queratinocitos migran, nuevas células epiteliales se forman en los bordes de la herida para reemplazarlas, estimuladas por las integrinas y las

metaloproteinasas de matriz (MMPs), en una tasa 17 veces mayor que normalmente. No obstante, los queratinocitos mismos producen y secretan factores de crecimiento y proteínas de membrana basal que ayudan no solo a la epitelización, sino también, a otras fases de la cicatrización. Los queratinocitos migran hasta que se encuentran con los queratinocitos del otro lado de la herida en la parte media de la herida; este mecanismo de inhibición de contacto es el que detiene la migración. Entonces, se generan las proteínas que forman la nueva membrana basal y las células reestablecen los desmosomas y hemidesmosomas para anclarse de nuevo a la membrana basal. Las células basales comienzan a dividirse y diferenciarse de la misma forma que lo hacen en la piel normal para reestablecer el estrato encontrado en la piel reepitelizada (Lorenz y Longaker, 2003).

4.2.5 Contracción

Alrededor de una semana luego de la herida, los fibroblastos se han diferenciado en miofibroblastos y la herida se comienza a contraer (Eichler y Carlson, 2005). El pico máximo de contracción se presenta a los 5 a 15 días de la herida y puede durar varias semanas; incluso, continúa aun cuando la herida ya está re-epitelizada completamente. Si la contracción continua mucho tiempo puede llevar a desfiguramiento y pérdida de la función. La contracción ocurre para disminuir el tamaño de la herida. Puede disminuirlo en un 40 a 80% inclusive; pero la contracción no es simétrica; generalmente tienen un eje de contracción que permite una mayor organización y alineamiento de las células con el colágeno (Eichler y Carlson, 2005). Inicialmente, la contracción ocurre con los fibroblastos; luego, estimulados por el factor de crecimiento se diferencian en miofibroblastos, los cuales, son semejantes a las células del músculo liso e incluso contiene

el mismo tipo de actina que el músculo liso y son totalmente responsables por la contracción (Mirastschijski y cols, 2004). Los miofibroblastos son atraídos por la fibronectina y los factores de crecimiento y se mueven a lo largo de la herida enlazados a la fibrina y a la fibronectina en la provisional matriz extracelular para alcanzar los bordes. Ellos forman múltiples conexiones con la matriz, con los bordes de la herida y entre ellos, a través de los desmosomas, lo que le permite traccionar la matriz cuando ellos se contraen reduciendo el tamaño de la herida, así agilizan el cierre de la herida. Al final, los fibroblastos paran de contraerse y sufren apoptosis (Hinz, 2005). La ruptura de la matriz provisional lleva a disminución del ácido hialurónico y a incremento en el condroitin 13 sulfato que gradualmente hace que los fibroblastos dejen de migrar y proliferar (de la Torre y Sholar, 2006). Estos eventos señalan el inicio del estado de maduración de la cicatrización de la herida.

4.3. Fase de remodelación

En la maduración y fase de remodelación, el colágeno es remodelado y realineado a lo largo de las líneas de tensión; las células que no se requieren más son removidas por apoptosis. La fase de maduración puede durar un año o más, dependiendo del tamaño de la herida y si esta inicialmente fue cerrada o dejada abierta. Durante la maduración, el colágeno tipo III, que es prevalente durante la proliferación, se degrada gradualmente y a cambio se deposita colágeno tipo I, que es más fuerte (Dealey, 1999). Así, la fuerza tensil de la herida se incrementa a un 50% del tejido normal por los tres meses de la herida y al final alcanza una fuerza tensil hasta un 80% del tejido normal (Mercnadetti y Cohen, 2005). Como la actividad se reduce, la cicatriz entonces, pierde su apariencia eritematosa ya que

los vasos sanguíneos son removidos por apoptosis (Greenhalgh, 1998). El proceso de cicatrización es un proceso complejo y frágil; por tanto, es susceptible de ser interrumpido y de fallar llevando a la formación de heridas crónicas que no cicatrizan, o a cicatrización patológica como las cicatrices queloides. La gran mayoría de las heridas cicatrizan sin dificultad, pero algunas están sujetas a factores que impiden la cicatrización, aunque si se detectan y manejan adecuadamente, la herida finalmente cicatrizará. Una minoría de heridas entonces, no cicatrizarán y se harán crónicas. Son muchos los factores que pueden contribuir a esto, entre los que se cuentan la diabetes mellitus, la enfermedad arterial o venosa, la edad avanzada, el tabaquismo y la infección. En los casos en que las heridas se vuelven crónicas y no cicatrizan, la meta es el control de la enfermedad y de los síntomas, y la prevención de las complicaciones, más que la cicatrización de la herida misma.

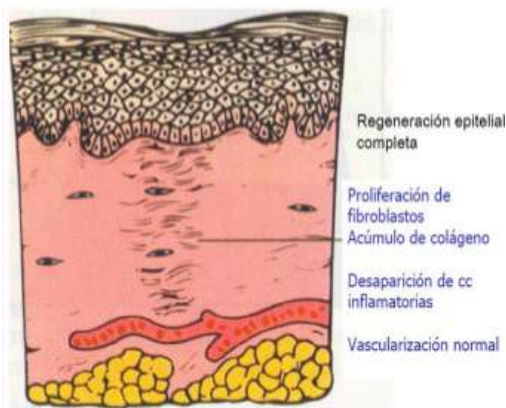
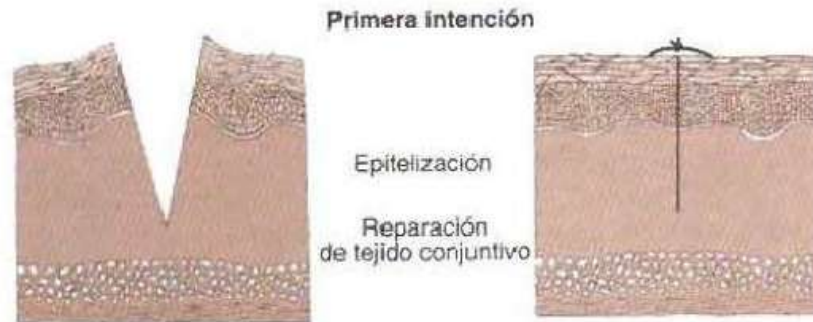


Ilustración 9. Esquema de la fase de remodelación de una herida (Greenhalgh, 1998).

5. Cicatrización por primera intención

La cicatrización por primera intención se produce cuando los colgajos se encuentran sin tensión en contacto directo entre sí. Es la cicatrización más deseada, ya que se produce en tiempos breves y reduce el riesgo de infecciones causadas por la penetración de



gérmenes en los planos submucosos y subcutáneos. Durante la cicatrización por primera intención se recorren las tres fases de cicatrización descritas anteriormente. Después de una primera fase inflamatoria con la formación de una red de fibrina, los cordones celulares provenientes de células basales del epitelio se funden para cerrar la herida. La migración y la proliferación de tejido conjuntivo subyacente conllevan a la formación de un tejido de reparación cicatricial que madura y se reorganiza. (Chiapasco, 2010).

Ilustración 10. Representación esquemática de cicatrización por primera intención. Chiapasco 2010

6. Cicatrización por segunda intención

Este tipo de cicatrización se produce cuando no es posible acercar los márgenes de la herida, que permanecen, por lo tanto, separados (Como por ejemplo, en Casos de álveolos post extracción, laceración o pérdida traumática de tejidos blandos o cuando se verifica una dehiscencia precoz de los márgenes de los colgajos). En este tipo de cicatrización el espacio

que separa los márgenes de la herida será reparado por tejido de neoformación denominado “tejido de granulación”. Este es inicialmente rico en células hemáticas, bien vascularizado y en 24-48 horas se enriquece de fibroblastos provenientes de los tejidos adyacentes, responsables de la formación de tejido de cicatrización. En los días sucesivos, el tejido de granulación evoluciona en un tejido fibroso denso caracterizado por fibras colágenas neoformadas y que, entre sí, aumenta su densidad. El proceso de cicatrización se concluye en la total transformación del tejido de granulación en un tejido de cicatrización en el que los fibroblastos se transforman en miofibroblastos. (Chiapasco, 2010) Sin embargo, es necesario recordar que la cicatrización que se produce en la cavidad oral resiente la colonización bacteriana y de los sometimientos mecánicos a los que son continuamente sometidos los tejidos durante la fonación, masticación y deglución. El proceso de cicatrización de los tejidos puede quedar influenciado por diversos factores diferenciables en general y locales. (Chiapasco, 2010). Entre los factores generales que pueden reducir la capacidad de reparación de los tejidos dañados es necesario considerar las condiciones de salud del paciente, como las enfermedades debilitantes, las infecciones sistémicas, el tratamiento con medicamentos esteroideos, una respuesta inmunitaria alterada, radioterapia, diabetes, etc. Entre los factores locales, la presencia de material extraño y de tejido necrótico, la tensión del colgajo, la isquemia y la infección, la carencia de soporte de los colgajos por parte de un tejido subyacente sano y bien vascularizado representan condiciones que pueden determinar una disminución de la fase de cicatrización. Todos estos factores ya han sido tomados en cuenta individualmente al tratar los colgajos. (Chiapasco, 2010).



Ilustración 11. Representación esquemática del proceso de cicatrización por segunda intención. Chiapasco 2010

7. Proceso de cicatrización post extracción dentaria

Luego de realizada una extracción dentaria, se ponen en marcha una serie de mecanismos a través de los cuales la cavidad alveolar experimenta sucesivos procesos biológicos, cuyo resultado final es su completa cicatrización y su reemplazo por tejido óseo tapizado por mucosa gingival. Al producirse la avulsión de la pieza dentaria, las fibras periodontales y gingivales se rompen y sus vasos sanguíneos lesionados producen hemorragias que llenan la totalidad del alvéolo. En la primera semana post extracción tienen lugar los procesos de organización y formación del coágulo. Este es invadido por fibroblastos y brotes capilares que se encuentran en la parte superior del tejido gingival, y en profundidad por los espacios medulares que se comunican con el alvéolo por medio de

la cortical periodóntica. De esta manera, toda la cavidad originada por la extracción queda ocupada por tejido de granulación, por sobre el cual migra el tejido epitelial desde los bordes gingivales. Esta epitelización de la herida depende del tamaño de ésta y es mínima cuando los bordes son suturados. (Gilligan & Ulfohn, 2014) Durante la segunda semana post extracción la parte superficial del tejido de granulación madura y se produce la formación de fibras colágenas, con la 29 constitución del corion gingival. En la porción ósea más profunda, o sea en los tercios inferiores, se observan en el tejido de granulación procesos de osificación con formación de hueso reticular. Al mismo tiempo se produce una reabsorción osteoclástica a nivel de la cortical periodóntica que formaba parte de la inserción del elemento ya extraído. Durante la tercera y cuarta semanas post extracción, el hueso reticular se va reemplazando por hueso laminar, con lo que quedan constituidos lentamente procesos de aposición y de reabsorción ósea por la actividad de los osteoblastos y osteoclastos, respectivamente, células éstas formadoras de hueso que derivan del periostio y endostio próximos a la lesión. (Gilligan & Ulfohn, 2014).

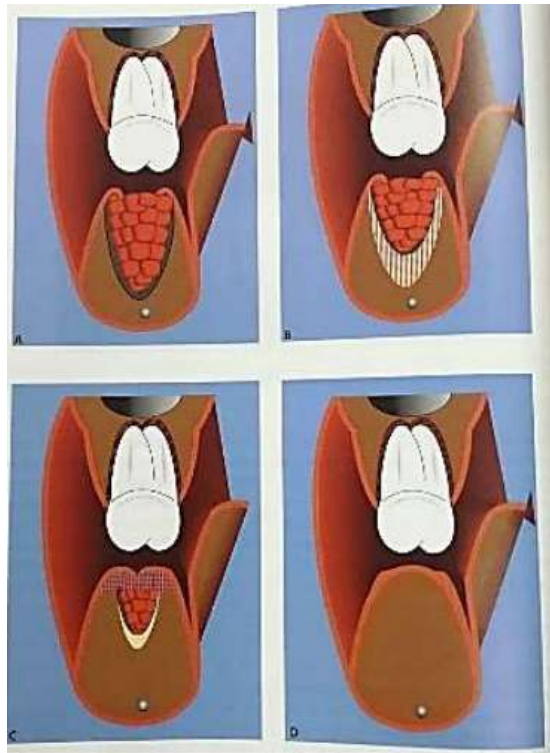


Ilustración 12. Etapas del proceso de cicatrización alveolar. (Gilligan y cols. 2014)

Organización del coagulo, formación de tejido de granulación y proliferación externa de brotes epiteliales. (Gilligan y cols. 2014)

- a. Proliferación vasculoconjuntiva y reemplazo de tejido de granulación por hueso reticular*
- b. Osificación del tejido de granulación*
- c. Remodelado y osificación total del alveolo con hueso esponjoso.*

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Tipo y diseño de investigación

El estudio presenta tres tipos de investigación:

- Tipo descriptiva (Hernández y cols 2010) ya que buscar especificar las características y rasgos importantes acerca de la aplicación y comportamiento de la membrana de colágeno al ser tratada con tetraciclina y que ejerza está como un agente retardante en la degradación de la membrana.
- Tipo experimental comparativa (Hernández y cols 2010) ya que el investigador intervino en el variable tratamiento. Se seleccionó al grupo experimental a los alvéolos de la hemiarcada derecha y el grupo control al alvéolo situado en la hemiarcada izquierda.
- Tipo longitudinal (Hernández y cols 2010) ya que en el estudio se realizaron citas de monitoreo de los pacientes durante las experimentación (antes, durante y después) en donde vamos a realizarla selección de los pacientes cumpliendo los requisitos de exclusión e inclusión, la exodoncia y colocación de las membranas para el estudio y luego retirarla para su evaluación histológica.

3.2. Variables

La variable independiente de la investigación estuvo constituida por la colocación de tetraciclina a la membrana reabsorbible de colágeno que son utilizadas para la regeneración ósea guiada en los alvéolos experimentales.

La variable dependiente estuvo conformada por las características clínicas periodontales: ubicación del diente a extraer en donde se va a colocar las membranas del grupo control y el grupo experimental, nivel de tejido óseo, tiempo de degradación.

3.3. Hipótesis de la investigación

- La tetraciclina aumenta el tiempo de degradación de las membranas reabsorbibles de colágeno usadas en la regeneración ósea guiada en pacientes atendidos en la Maestría de Periodoncia de la Facultad de Odontología.
- El uso de la tetraciclina en las membranas reabsorbibles de colágeno usadas en la regeneración ósea guiada en pacientes atendidos en la maestría de Periodoncia de la Facultad de Odontología, aumenta significativamente el nivel de tejido óseo.
- El uso de la tetraciclina en las membranas reabsorbibles de colágeno usadas en la regeneración ósea guiada en pacientes atendidos en la maestría de Periodoncia de la Facultad de Odontología, no produce un cambio negativo significativo durante su proceso de cicatrización.

3.4. Población

La población estará conformada por todos los pacientes que llegan para ser atendidos durante los meses de Marzo- Septiembre del 2016, que requieran de una Regeneración ósea guiada (ROG) y que cumplan con los criterios de inclusión.

3.5 Muestra

No existirá muestra, ya que se tomará en cuenta a la población completa, es decir a todos los pacientes que lleguen a la Maestría de Periodoncia, que requieran de una regeneración ósea guiada y que cumplan con los criterios de inclusión.

3.6. Criterios de inclusión

Los pacientes incluidos en el estudio debieron presentar:

- Pacientes de la Maestría de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Panamá
- Las edades comprendidas entre 12 y 85 años
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado
- Pacientes que hayan pasado o estén en Fase I higiénica periodontal
- Pacientes que requieran 2 exodoncias por pronóstico desahuciado o tratamiento ortodóntico
- Pacientes no fumadores

3.7. Criterios de exclusión

Fueron excluidos todos los pacientes que presentaban:

- Tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses antes del estudio
- Patologías sistémicas graves como diabetes no controlada, enfermedades cardiovasculares y enfermedades infecciosas

- Pacientes que requieran profilaxis antibiótica
- Pacientes que hayan recibido radioterapia de cabeza y cuello o quimioterapia en los últimos 12 meses antes del tratamiento propuesto
- Pacientes con enfermedades periodontales no tratadas o no controladas
- Pacientes que no cumplan con instrucciones de higiene oral, mal control de placa
- Pacientes con problemas psicomotores
- Pacientes fumadores
- Pacientes embarazadas
- Pacientes que refieran historia de reacción alérgica a la tetraciclina.

3.8. Materiales, instrumental y equipo

Para la obtención de la muestra y aplicación del estudio se necesitó:

- Anestesia (Lidocaína al 2% con epinefrina 1:100,000)
- Anestésico tópico (Benzocaína 20%)
- Hisopo
- Mangos para cuchillas quirúrgicas desechables (Bard-Parker N°3)
- Hojas de bisturí tipo Bard-Parker N°15C
- Aguja de calibre de 30
- Gasa 2 x 2
- Pinza para tejidos

- Pinza porta aguja
- Tijera corta sutura
- Jeringa carpule
- Elevadores y forceps
- Cámara fotográfica
- Servilletas para uso del paciente
- Guantes
- Eyectores
- Dappen
- Espejo intrabucal
- Pinza algodонера
- Explorador
- Injerto Óseo (aloinjerto Direct Gen- Implant Direct)
- Membranas de Colágeno (Kontour – Implant Direct)
- Cápsulas de Tetraciclina, 250 mg /ml.
- Suturas de monofilamento (Teflón o nylon 5-0)

3.9. Técnica de recolección de datos

Para la recolección de los datos de esta investigación se necesitaron cumplir con los siguientes puntos:

3.9.1 Documentación de la ficha clínica

La ficha clínica de los pacientes que cumplen con el criterio de inclusión consta la siguiente documentación:

- Consentimiento informado
- Anamnesis: antecedentes médicos, antecedentes familiares, historia de la enfermedad actual y motivo de la consulta
- Examen extraoral: donde se observará y revisará al paciente físicamente.
- Examen intraoral: revisión bucal y periodontal completa del paciente que incluye, periodontodiagrama, control de higiene bucal, índice de placa e índice gingival.
- Radiografía panorámica
- Tomografía volumétrica de tercera generación
- Fotografías clínicas (iniciales y finales)

3.9.2. Método clínico

El método clínico a realizarse en los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y su ficha clínica consta de lo previamente descrito se procederá de la siguiente manera:

1. Asignación de un número de acuerdo al orden de llegada al estudio.
2. . Asignar de manera constante en cada paciente cual cuadrante pertenecerá al grupo experimental y cual al grupo control.

En el presente estudio se define que el alvéolo derecho pertenecerá al grupo experimental y el alvéolo izquierdo al grupo control. La técnica regeneración ósea guiada (ROG) se realizó con el aloinjerto Direct Gen® de la casa Implant Direct. Para las membranas de colágeno se usará Kontour® de la casa Implant Direct.

3. Se realizará la extracción de las dos piezas dentales de manera atraumática. Si se presenta el caso exodoncia de molares se realizará mediante la técnica quirúrgica de odontosección.
4. Luego de la exodoncia se procede a realizar la técnica de preservación alveolar. Se elevó colgajo vestibular y lingual/palatino de espesor total 2-3 mm más allá de la cresta ósea, y se evaluaron las dimensiones vestibulo-lingual y mesio-distal de los alvéolos para la preparación de la membrana.
5. Se adaptó la primera membrana al alvéolo, extendiéndose esta 2-3 mm en la tabla vestibular y lingual/palatina. La primera membrana de cada alvéolo fue suturada al colgajo vestibular mediante un punto colchonero horizontal con sutura de Nylon 5-0. A continuación se colocó material de injerto óseo (Direct Gen®), previamente hidratado con suero fisiológico, y este fue cubierto por la membrana que se fijó al colgajo lingual/ palatino con el mismo tipo de sutura. Con el objetivo de tomar una muestra de la membrana a los 7 días, se colocó una segunda membrana en el alvéolo

post-extracción. Ésta cubre la primera membrana y se extiende también 2-3 mm más allá de la cresta ósea para una mejor adaptación. Los colgajos fueron suturados mediante punto colchoneros horizontales en cruz y punto simples, sin obtener un cierre primario.

6. En el grupo experimental, ambas membranas se sumergieron previamente 5 minutos en solución de tetraciclina 50 mg/ml. Para ello se utilizaron comprimidos de 500 mg de tetraciclina y 5 ml de suero fisiológico que fueron mezclados en un dappen estéril. De la membrana utilizada en cada alvéolo se conservó una muestra como control negativo.
7. Las instrucciones postquirúrgicas serán: Ibuprofeno 600 mg cada 8 horas durante 7 días, Doxyciclina 100 mg 1 vez al día durante 7 días, no cepillado del área tratada y enjuagues con clorhexidina al 0,20 % durante 30 segundos, 2 veces al día durante 14 días.
8. Se realizó una cita control a los 7 días, y se tomó una muestra de la membrana más superficial de cada alvéolo, sin retirar la sutura. A los 14 días se retiró la sutura. Las muestras fueron fijadas en formol para realizar el análisis histológico.

3.9.3. Técnica e instrumento de recolección de datos.

De cada paciente se analizará una muestra de la membrana grupo experimental y otra del grupo control y una muestra de control negativo. Después de fijar las muestras en formalina al 10%, se realizará un procesado convencional con parafina, tinción con hematoxilina y eosina y se realizará la evaluación histológica en cada una de las muestras.

- Para analizar el nivel de degradación de cada muestra se clasificará en:
 - a) Membrana intacta
 - b) Degradación parcial
 - c) Degradación completa
- Los datos se registrarán en una tabla que será elaborada por la Dra. Itza Rios, Patóloga bucal, con los resultados de cada paciente.

3.10. CASO 1

Paciente: Judith Sánchez

Motivo de la consulta: “Necesito extraerme los premolares para mi tratamiento de ortodoncia”

Enfermedad actual: Paciente femenina de 18 años de edad procedente de Panamá, acudió a la clínica de Postgrado de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Panamá referida de la clínica de Postgrado de Ortodoncia.

Antecedentes médicos: ASA I

Antecedentes odontológicos: la paciente refiere que realiza cepillado dos veces al día y uso de cerda dental ocasionalmente y enjuague bucal en las noches eventualmente. Refiere que no está cómoda con su sonrisa.

Estado inicial



Ilustración 13. Estado clínico inicial de arcada inferior. Caso 1



Ilustración 14. Estado clínico inicial de hemiarcada superior derecha. Caso 1



Ilustración 15. Estado clínico inicial de hemiarcada superior izquierda. Caso 1

Procedimiento quirúrgico

Previo enjuague bucal con clorhexidina al 0.12%, se colocó anestesia troncular para el bloqueo al nervio alveolar superior medio y palatino medio de ambas hemiarcadas y el nervio mentoniano y lingual de ambas hemiarcadas. se realizó exodoncia de los dos primeros premolares superiores e inferiores. Posteriormente, se inició con el procedimiento de preservación del alvéolo. Se elevó colgajo vestibular y lingual/palatino de espesor total 2-3 mm más allá de la cresta ósea. Se adaptó la primera membrana al alvéolo, extendiéndose esta 2-3 mm en la tabla vestibular y lingual/palatina. La primera membrana de cada alvéolo fue suturada al colgajo vestibular mediante un punto colchonero horizontal con sutura de Nylon 5-0. A continuación se colocó material de injerto óseo (BioResorb[®])

previamente hidratado con suero fisiológico, y este fue cubierto por la membrana que se fijó al colgajo lingual/ palatino con el mismo tipo de sutura. En los alvéolos experimentales, los de la hemiarcada derecha, se le colocaron las membranas sumergidas previamente en solución de tetraciclina y los alvéolos de la hemiarcada del lado izquierdo, el grupo control, las membranas que se le colocaron se sumergieron en suero fisiológico.



Ilustración 16. Estado clínico del alvéolo inferior y superior derecho. Caso 1

Donde se observa la membrana de colágeno Kontour® tratada con la solución de tetraciclina.

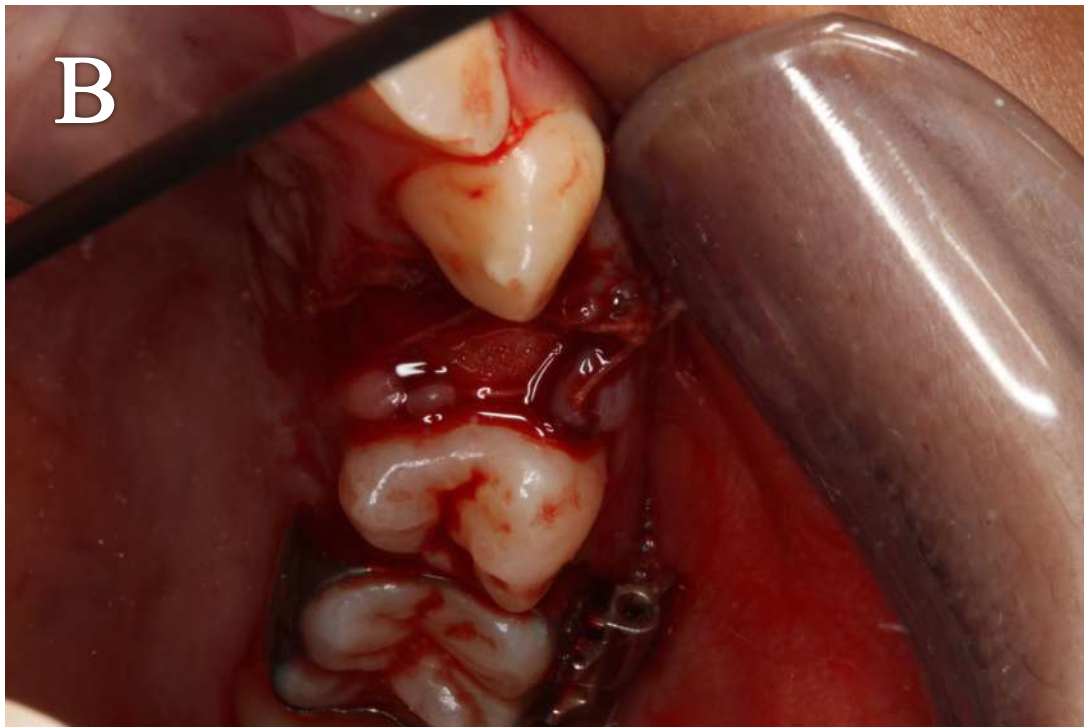
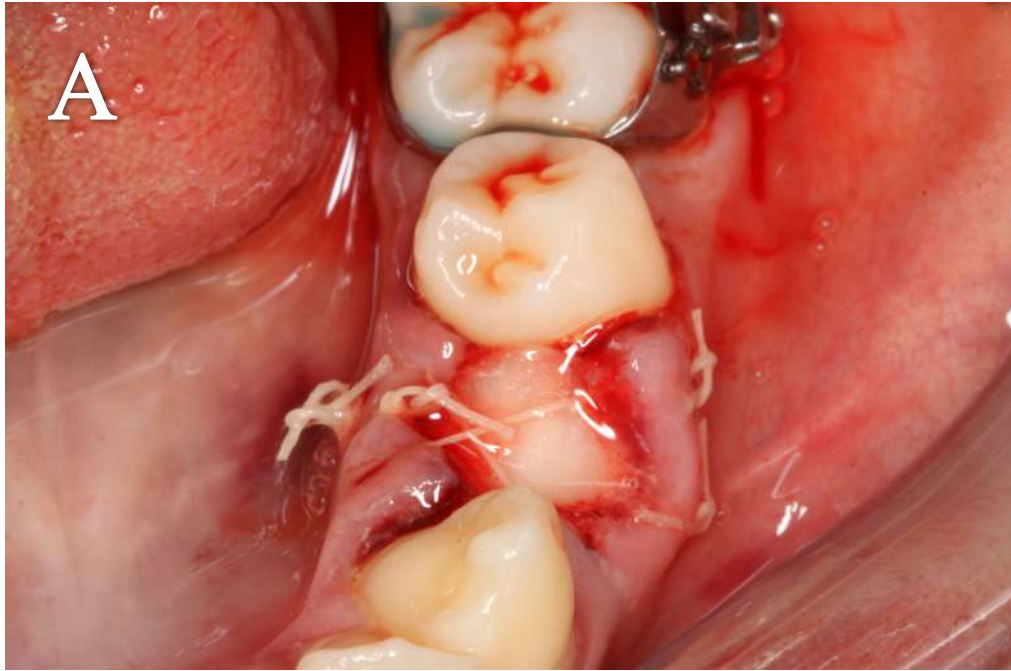


Ilustración 17. Estado clínico del alvéolo. Caso 1

A. alvéolo inferior izquierdo y B. Alvéolo superior izquierdo. Donde se observa la membrana de colágeno Kontour® tratada sin la solución de tetraciclina.

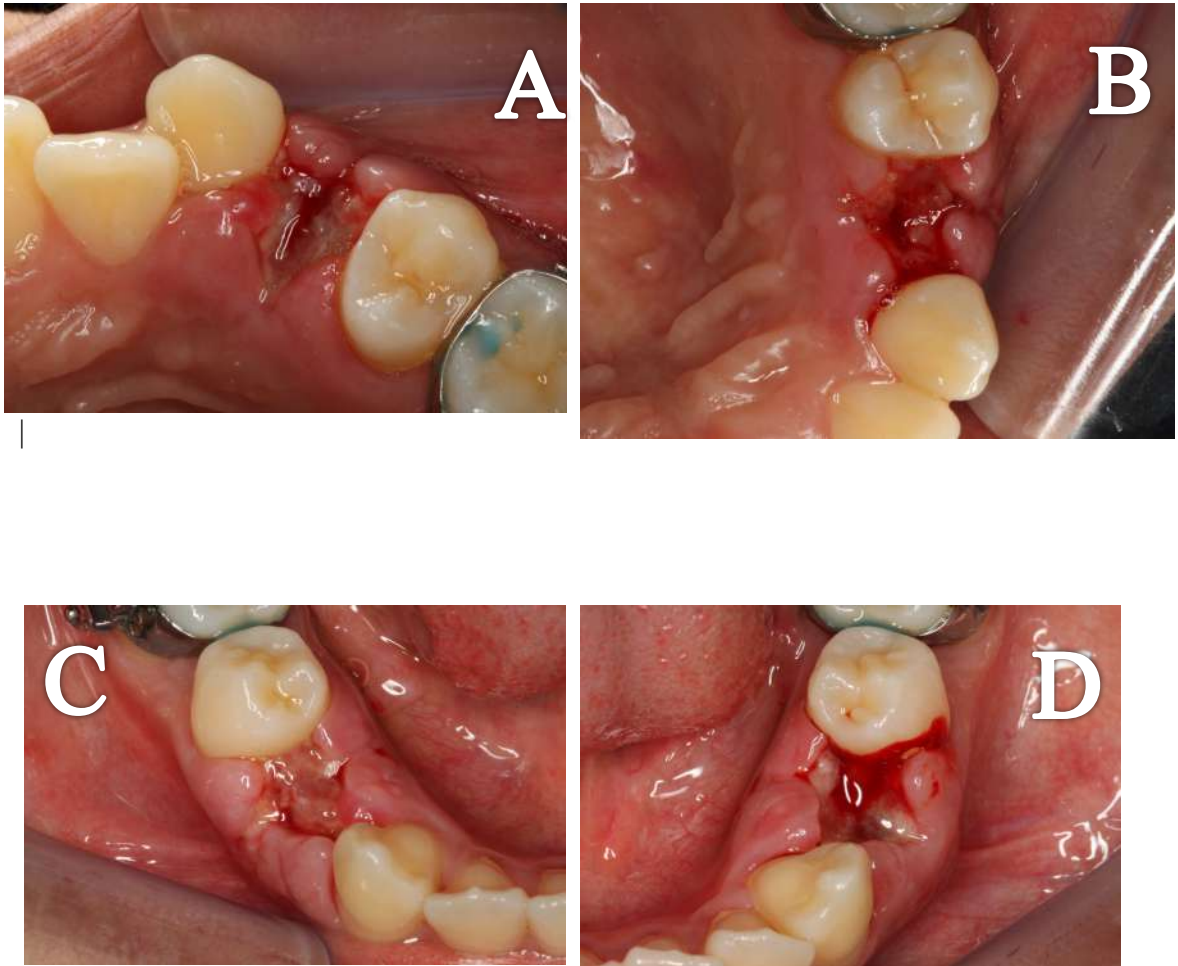


Ilustración 18. Estado clínico de cicatrización. Caso 1

A. alvéolo superior derecho B. alvéolo superior izquierdo. C. alvéolo inferior derecho D. alvéolo inferior izquierdo luego de retirar la muestra que será enviada para el estudio histológico.

3.11. CASO 2

Paciente: Lidia del Carmen Mason

Motivo de la consulta: “Necesito realizarme extracción de los premolares para mi tratamiento de ortodoncia”

Enfermedad actual: Paciente femenina de 12 años de edad que acude con su madre. Procedente de Panamá, acudió a la clínica de Postgrado de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Panamá referida de la clínica de Postgrado de Ortodoncia.

Antecedentes médicos: ASA I

Antecedentes odontológicos: la paciente refiere que realiza cepillado dos veces al día y uso de cerda dental de uso nocturno y enjuague bucal en las noches eventualmente.

Estado clínico inicial:



Ilustración 19. Estado clínico inicial. Caso 2



Ilustración 20. Grupo de fotografías intrabucales del estado inicial. Caso 2

Procedimiento quirúrgico

Previo enjuague bucal con clorhexidina al 0.12%, se colocó anestesia troncular para el bloqueo al nervio alveolar superior medio y palatino medio de ambas hemiarquadas y el nervio mentoniano y lingual de ambas hemiarquadas. se realizó exodoncia de los dos primeros premolares superiores e inferiores. Posteriormente, se inició con el procedimiento de preservación del alvéolo. Se elevó colgajo vestibular y lingual/palatino de espesor total 2-3 mm más allá de la cresta ósea. Se adaptó la primera membrana al alvéolo, extendiéndose esta 2-3 mm en la tabla vestibular y lingual/palatina. La primera membrana de cada alvéolo fue suturada al colgajo vestibular mediante un punto colchonero horizontal con sutura de Nylon 5-0. A continuación se colocó material de injerto óseo (BioResorb®), previamente hidratado con suero fisiológico, y este fue cubierto por la membrana que se fijó al colgajo lingual/ palatino con el mismo tipo de sutura. En los alvéolos experimentales, los de la hemiarquada derecha, se le colocaron las membranas sumergidas previamente en solución de tetraciclina y los alvéolos de la hemiarquada del lado izquierdo, el grupo control, las membranas que se le colocaron se sumergieron en suero fisiológico.



Ilustración 21. Vista Lingual. Estado clínico post extracción de primeros premolares inferiores. Caso 2



Ilustración 22. Vista palatina. Estado clínico post extracción de primeros premolares superiores. Caso 2



Ilustración 23. Fotografía que muestra la colocación de la membrana colágeno Kontour® sin tetraciclina en el alvéolo control y el injerto óseo de BioResorb® Caso 2

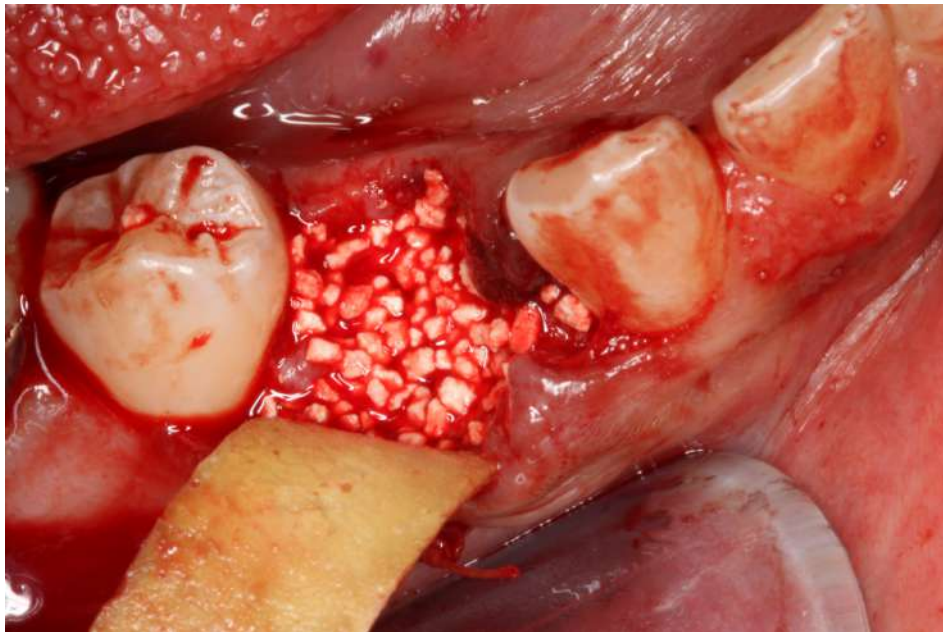


Ilustración 24. Fotografía que muestra la colocación de la membrana colágeno Kontour® con tetraciclina en el alvéolo experimental y el injerto óseo de BioResorb®. Caso 2



Ilustración 25.. Vista palatina. Estado clínico del alvéolo posterior a la colocación de la membrana de colágeno Kontour®, injerto óseo de BioResorb ® y sutura. Caso 2



Ilustración 26.. Vista lingual. Estado clínico del alvéolo posterior a la colocación de la membrana de colágeno Kontour®, injerto óseo de BioResorb ® y sutura. Caso 2

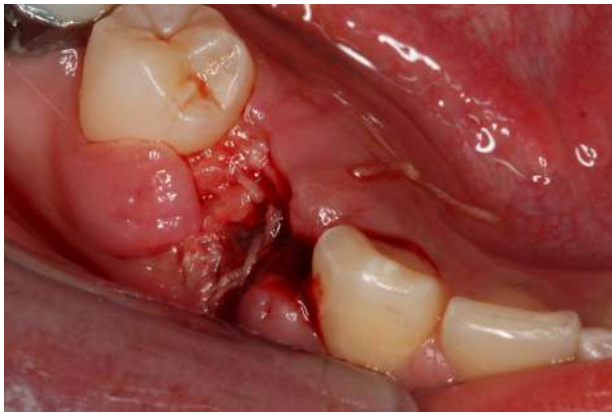


Ilustración 27. Serie de fotografías de arcada superior e inferior posterior al corte de puntos y retiro de muestra. Caso 2

3.12. CASO 3

Paciente: Nelson Castillo

Motivo de la consulta: “quiero revisarme la boca para una prótesis”

Enfermedad actual: Paciente masculino de 68 años de edad procedente de Panamá, acudió a la clínica de Postgrado de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Panamá referida de la clínica integral de Pregrado.

Antecedentes médicos: ASA I

Antecedentes odontológicos: la paciente refiere que no acude al odontólogo hace aproximadamente 3 años en donde se le realizo una limpieza dental. El paciente realiza cepillado dos veces al día, no utiliza cerda dental ni enjuague bucal

Estado clínico inicial:

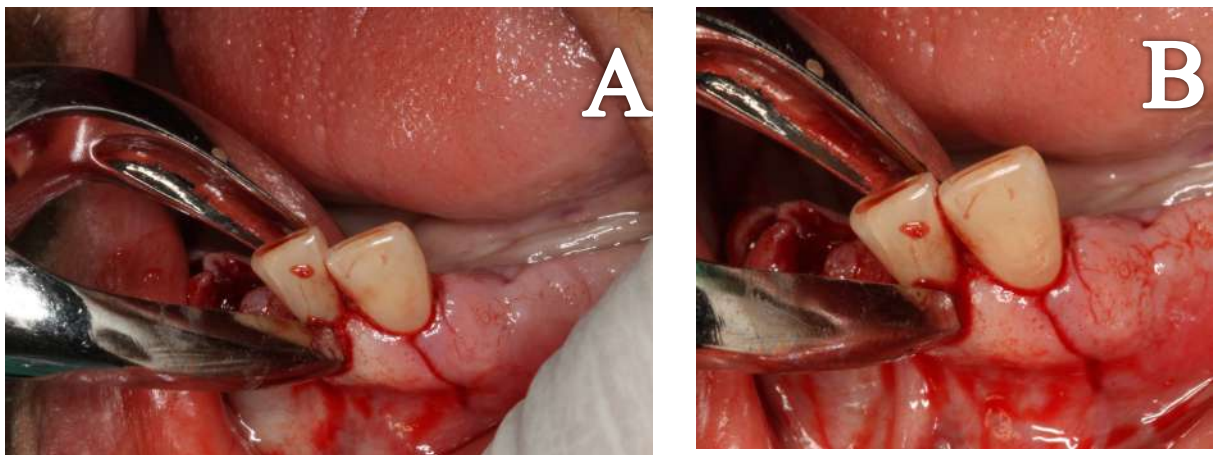


Ilustración 28. Estado clínico inicial. Caso 3

Procedimiento quirúrgico

Previo enjuague bucal con clorhexidina al 0.12%, se colocó anestesia troncular para el bloqueo al nervio incisivo. Se realizó exodoncia de los incisivos inferiores. Posteriormente, se inició con el procedimiento de preservación del alvéolo. Se elevó colgajo vestibular y lingual de espesor total 2-3 mm más allá de la cresta ósea. Se adaptó la primera membrana al alvéolo, extendiéndose esta 2-3 mm en la tabla vestibular y lingual. La primera membrana de cada alvéolo fue suturada al colgajo vestibular mediante un punto colchonero horizontal con sutura de Nylon 5-0. A continuación se colocó material de injerto óseo (BioResorb[®]), previamente hidratado con suero fisiológico, y este fue cubierto por la membrana que se fijó al colgajo lingual con el mismo tipo de sutura. En los alvéolos experimentales, los de la hemiarcada derecha, se le colocaron las membranas sumergidas previamente en solución de tetraciclina y los alvéolos de la hemiarcada del lado izquierdo, el grupo control, las membranas que se le colocaron se sumergieron en suero fisiológico.

Ilustración 29. Fotografía A y B muestra el momento de la exodoncia de los incisivos



inferiores.



Ilustración 30. Cápsula de Tetraciclina 500 mg

B

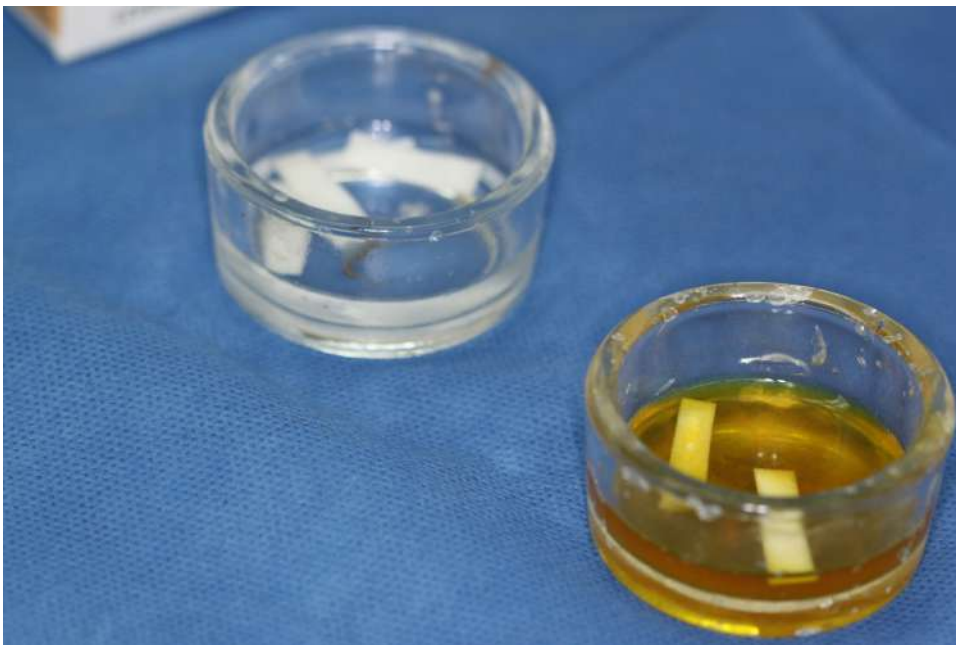


Ilustración 31. A. Dappen esteril con membrana de colágeno Kontour® y suero fisiológico. B. Dappen esteril con membrana de colágeno Kontour® sumergida en solución de tetraciclina.

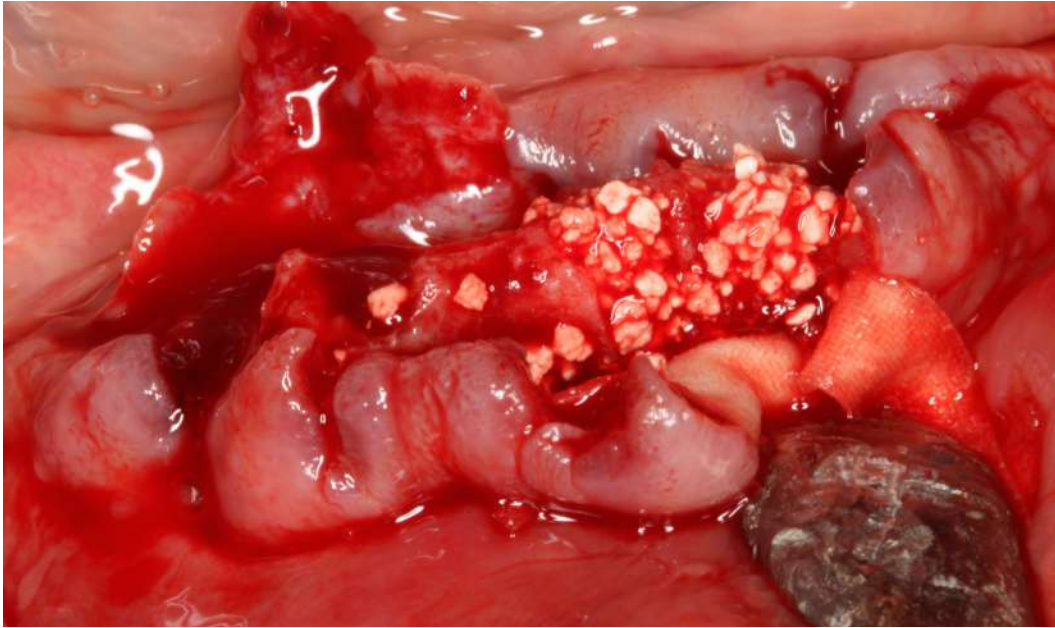


Ilustración 32. Colocación de injerto Óseo y membrana de colágeno Kontour® sin tetraciclina

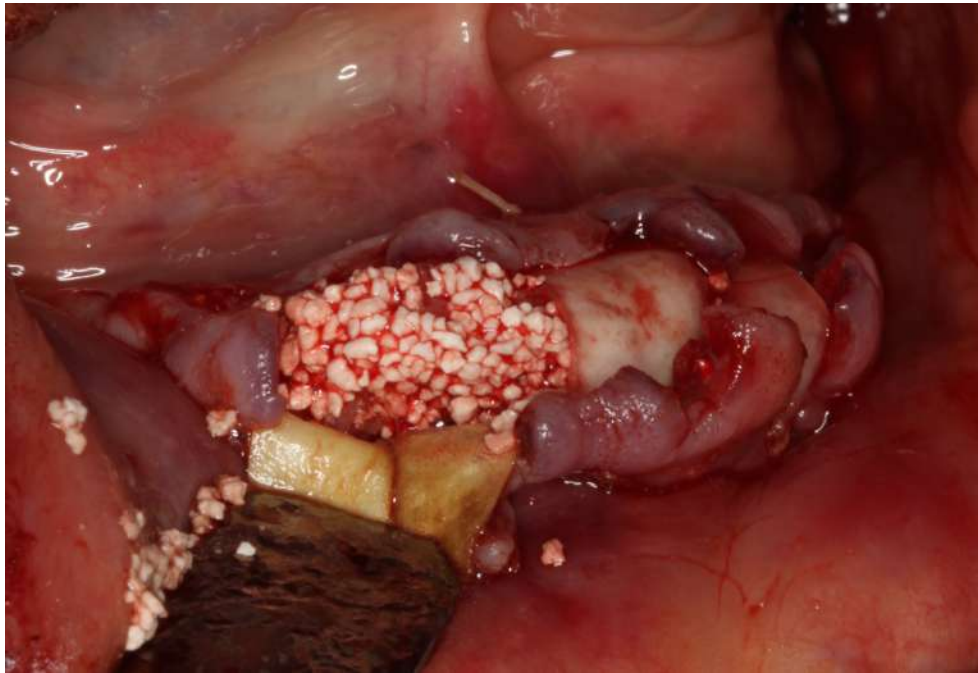


Ilustración 33. Colocación de injerto óseo y membrana de colágeno Kontour® con tetraciclina

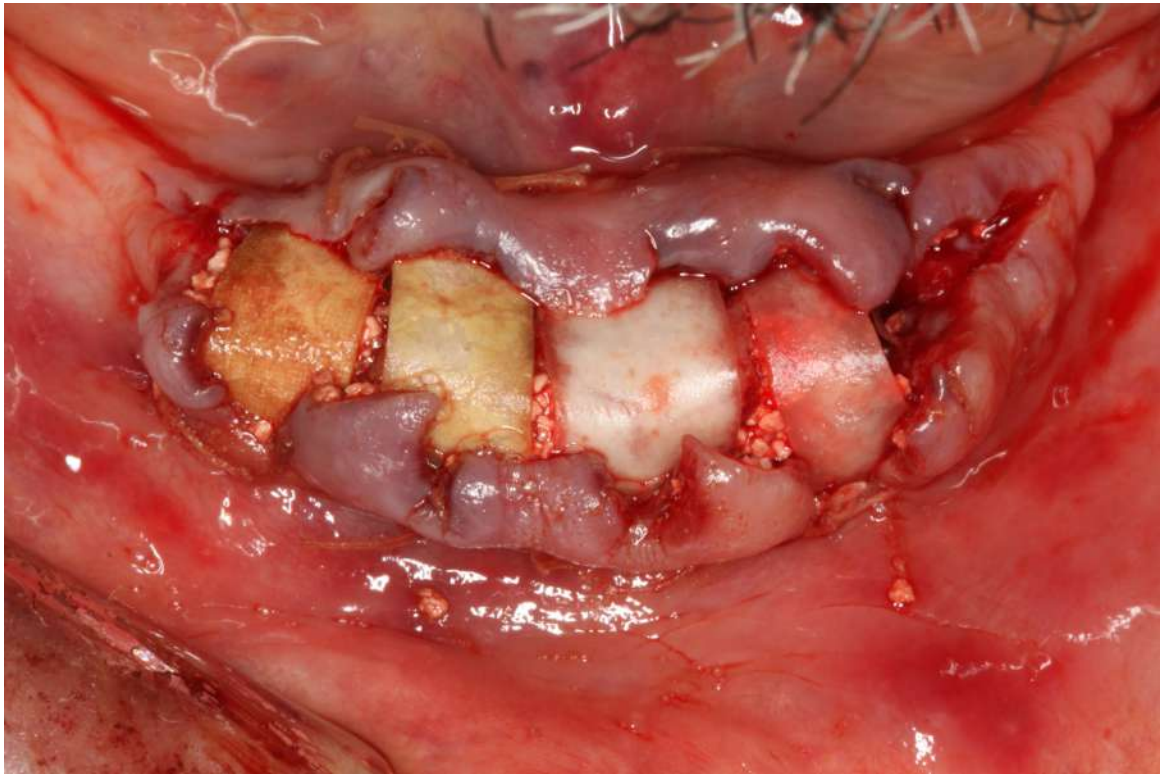


Ilustración 34.. Estado clínico de las membranas de colágeno Kontour® con y sin tetraciclina

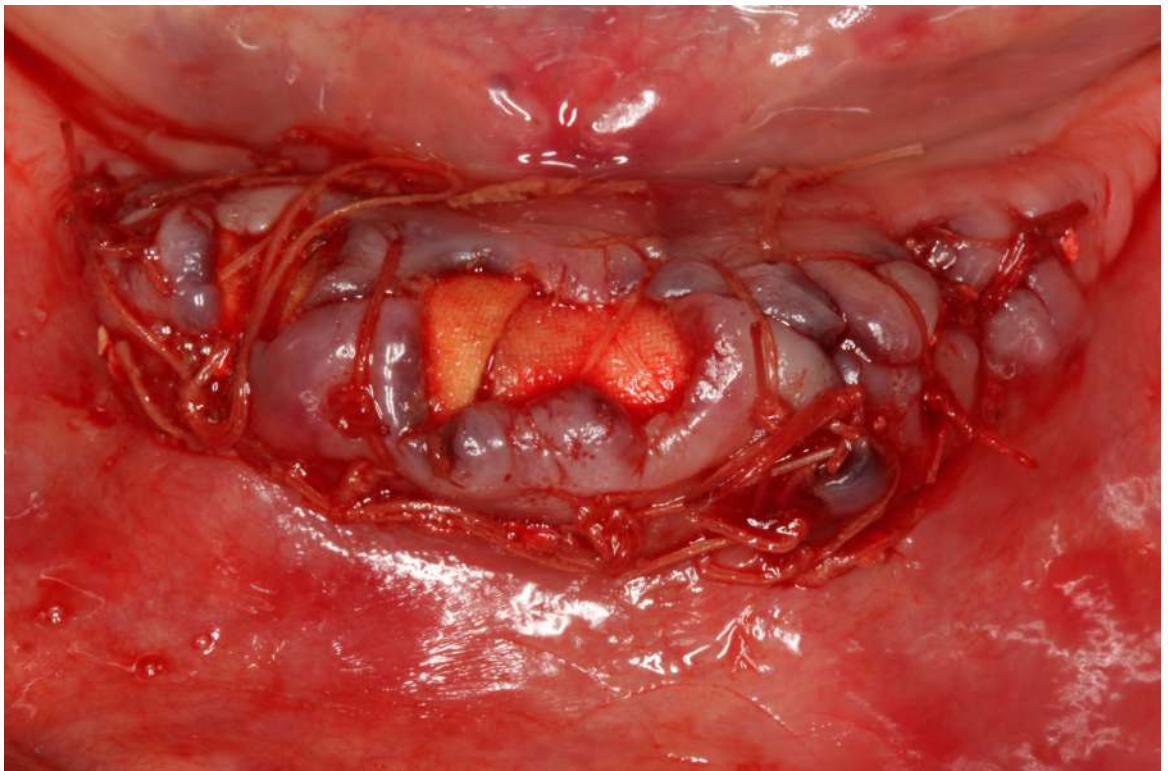


Ilustración 35. Vista lingual de sutura del área en estudio. Caso 3

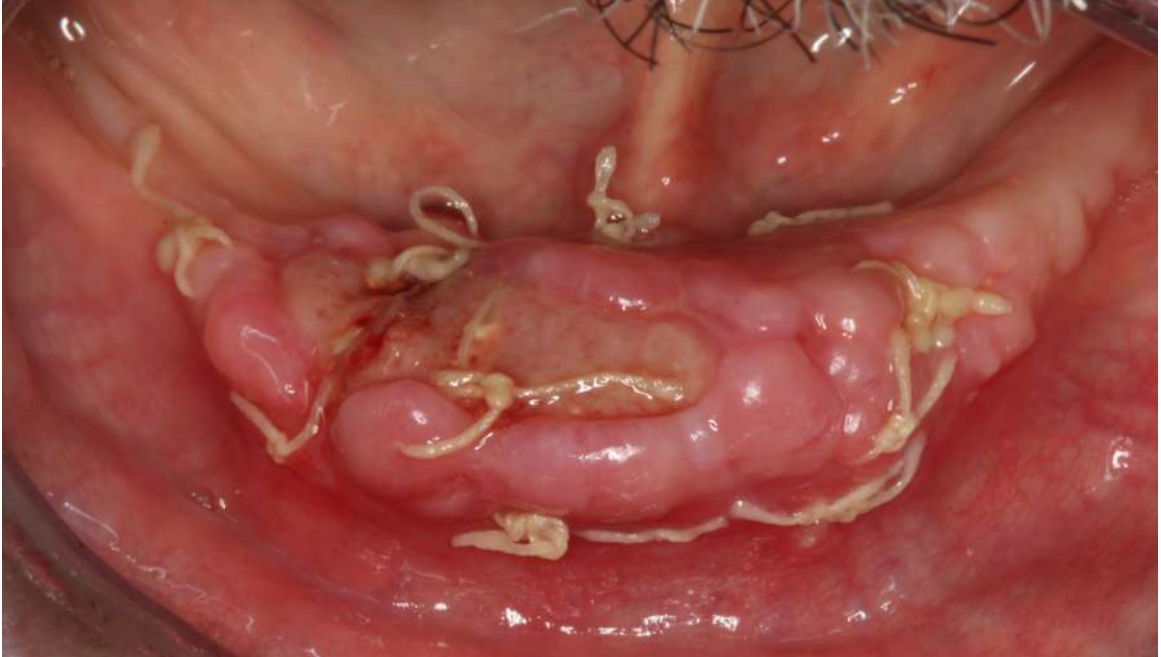


Ilustración 36.. Vista lingual de cita para toma de muestra. Caso 3

CAPITULO IV

PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Para la presentación de los resultados obtenidos de este estudio debemos recordar que cada muestra fue enviada para un estudio histológico donde se evaluará si el efecto de la tetraciclina logro retardar el proceso de degradación de la membrana de colágeno.

- Para analizar el nivel de degradación de cada muestra se clasificará en:
 - d) Membrana intacta
 - e) Degradación parcial
 - f) Degradación completa

Todas las muestras fueron analizadas histológicamente después de la cirugía de preservación alveolar.

En este estudio no realizamos la medición del nivel de tejido óseo a través del uso de radiografías ya que no representaba una diferencia significativa el uso o no de la tetraciclina en las membranas de colágeno.

La cuantificación mediante el uso de fotografías del proceso de cicatrización la influencia del uso de tetraciclina en la degradación de la membrana reabsorbible de colágeno usada en la regeneración ósea guiada no presento una diferencia significativa frente a la membrana reabsorbible de colágeno que estaba sumergida en suero fisiológico.

La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos en el estudio histológico que fue evaluado por la Dra. Itza Rios, presentando una degradación parcial de la membrana en los tres pacientes tanto en las membranas de colágeno que pertenecían al grupo experimental como al grupo control.

Prueba control	Sánchez Judith	Sánchez Judith Degradación	Sánchez Judith	Lidia Mason	Lidia Mason Degradación	Lidia Mason	Nelson Castillo	Nelson Castillo Degradación	Nelson Castillo
Membrana colágena intacta Acelular No homogénea, discontinua	Sin T 24	Degradación parcial	Membrana colágena, Eritrocitos, células inflamatorias	Sin T 2-4	Degradación parcial	Membrana colágena Eritrocitos, células inflamatorias	Sin T 32	Degradación parcial	Membrana colágena, eritrocitos
	Sin T 34	Degradación parcial	Membrana colágena Eritrocitos, células inflamatorias, plasma sanguíneos, tejido conectivo laxo con capilares sanguíneos,	Sin T 3-4	Degradación parcial	Membrana colágena, eritrocitos	Sin T 31	Degradación parcial	Membrana colágena, eritrocitos
	Con T 14	Degradación parcial	Membrana colágena, Eritrocitos, células inflamatorias	Con T 1-4	Degradación parcial	Membrana colágena degradada, células inflamatorias	Con T 41	Degradación parcial	Membrana colágena degradada, tejido de granulación
	Con T 44	Degradación parcial	Membrana colágena, eritrocitos, células inflamatorias,	Con T 4-4	Degradación parcial	Membrana colágena eritrocitos	Con T 42	Degradación parcial	Membrana colágena degradada, tejido de granulación

Tabla 2. Resultados histológicos suministrados por la Dra. Itza Rios detallando los niveles de degradación de la membrana reabsorbible de colágeno con Tetraciclina y sin tetraciclina.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

En las técnicas o terapias donde se usan membranas o barreras, tales como: Regeneración Periodontal Tisular Guiada (RTG) y Regeneración Ósea Guiada (ROG), entre otros, muy pocos investigadores han ampliado sus estudios buscando contrarrestar o solventar las limitaciones que tienen las membranas o barreras al ser usadas en estas terapias, como son: el tiempo de absorción de las mismas que no está controlado con precisión y con ello afecta el funcionamiento de la barrera.

Ahora bien, con los resultados y conclusiones a los que se llegó en los diversos estudios o investigaciones presentadas anteriormente, se puede observar que, a través del tiempo, se ha ido avanzando en las técnicas de los procedimientos tratantes para resolver los problemas relacionados con la terapia periodontal de tipo regenerativo, y como han sido efectivos estos métodos o técnicas. Específicamente, en la Maestría en Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Panamá, se atienden cada día pacientes con problemas periodontales que ameritan ser solucionados. Estos pacientes pasan por terapias de regeneración tisular guiada y regeneración ósea guiada, entre otros procedimientos regenerativos, los cuales se realizan para obtener una salud periodontal y por ende bucal, tratando de lograr un mejor funcionamiento de su dentición.

Clavería Clark y colaboradores (2012), presentaron un caso clínico de Santiago de Cuba, donde aplicaron la combinación terapéutica con biomateriales, al emplear la tetraciclina como acondicionador y el injerto con hidroxiapatita (Apafill-G) y membrana reabsorbible

de colágeno. Concluyeron que el uso de injertos óseos produce mayores beneficios en cuanto a la inserción, la reducción de la profundidad de sondeo y el relleno óseo, que el colgajo convencional. Además, observaron gran variabilidad en los resultados según el material de injerto evaluado y el empleo de estos procedimientos regenerativos.

Un factor clave en la regeneración es la degradación in vivo de las membranas de colágeno, guiada por la actividad enzimática de colagenasas bacteriana y MMP, proceso que puede iniciarse a los 4-28 días después de su colocación (Owens y Yukna 2001).

Uno de los métodos evaluados para enlentecer la degradación de las membranas de colágeno es el tratamiento previo con tetraciclina. Esta posee propiedades antibacteriana y otras propiedades como la inhibición del efecto de las colágenas (Golub y cols. 1994; Ramamurthy y cols. 1993). Por tanto, este antibiótico modifica el grado de degradación del colágeno a partir de un efecto local en los tejidos y en las bacterias colagenasas.

Moses y cols. Realizaron un estudio in vitro con membranas de colágeno reabsorbible sumergidas en diferentes concentraciones de tetraciclina: 5 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Los autores observaron que la concentración de 50 mg/ml fue la más efectiva para enlentecer la degradación de las membranas de colágeno, concluyendo que este hallazgo puede ser importante en el mantenimiento de la integridad de las membranas (Moses y cols 2001)

Posteriormente, Zohar y cols. Realizaron un estudio in vivo con el objetivo de evaluar el efecto de la degradación de las membranas de colágeno sumergidas en tetraciclina en hueso de rata. En cada animal se colocó 3 muestras de la membrana en defectos óseos

previamente creados en el hueso parietal (una membrana no tratada con tetraciclina como control, otra tratada con solución de tetraciclina de 50 mg/ml y otra con 100 mg/ml). Posteriormente se sacrificaron los animales en un plazo de entre 1 y 3 semanas (Zohar y cols. 2004).

Después de una semana se observó una mínima degradación de las membranas, a la tercera semana las membranas presentaron diferentes grados de reabsorción. La degradación más lenta se observó en el grupo de 50 mg/ml de solución de tetraciclina, coincidiendo con el estudio in vitro. Esta concentración presentó el mayor grado de inhibición de las metaloproteinasas de matriz (MMP). No se observó posible citotoxicidad de la tetraciclina, ya que no se detectaron signos de excesivo infiltrado inflamatorio o necrosis tisular en los márgenes óseos o clínicamente durante la curación (Zohar y cols 2004). Los autores concluyeron que la inmersión preoperatorio de la membrana en esta concentración de tetraciclina presentaba un elevado grado de inhibición de las metaloproteinasas de matriz (MMP), convirtiéndose en un mecanismo sencillo para modular la integridad de las barreras de colágeno en técnicas de regeneración (Zohar u cols. 2004; Moses y cols 2001).

En la presente investigación observamos que la degradación de la membrana reabsorbible de colágeno utilizada presentó una degradación parcial al retirarla a los siete días posteriores a su colocación como los mencionaba Zohar y cols,(2004); sin embargo, no presentó una diferencia significativa con el grupo control. El uso de la tetraciclina no influyó en su nivel de degradación en el estudio histológico y mucho menos en el proceso de cicatrización del tejido gingival.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los hallazgos de esta investigación sugiere que el uso de tetraciclina en membranas reabsorbibles de colágeno como un agente retardante no presento una diferencia significativa frente a una membrana reabsorbible de colágeno sin tetraciclina. Con las limitaciones del presente estudio, podemos concluir que las membranas reabsorbibles presentan una rápida degradación al estar expuestas al medio oral. Sin embargo, es necesario un estudio con un tamaño de muestra mayor y datos sobre su efecto en la regeneración ósea, y evaluar los resultados en diferentes plazos de tiempo. Por este motivo se recomienda realizar más investigación al respecto para el beneficio de los estudiantes de la Facultad de Odontología de la Universidad de Panamá y otras universidades nacionales y foráneas.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

- Aubin JE and Triffitt JT. Mesenchymal cells and osteoblast differentiation, Principles Bone Biol 1 (2002) 59-81.
- Baglivo M, Carrasco M, Vicario M, Senz J, Santos A, (2013). Degradación de las Membranas Reabsorbibles de colágeno tratadas previamente con solución de tetraciclina.
- Barber HD, Lignelli J, Smith Bm and Bartee BK. Using a dense PTFE membrane without primary closure to achieve bone and tissue regeneration. J Oral Maxillofac Surg 2007, 65: 748-752
- Bargiela P, Torres D, Gutiérrez JL. Regeneración Ósea Guiada (ROG). Revista SECIB [revista en Internet]. 2009 [citado 10 Oct 2011];47:[aprox. 16p]. Disponible en: http://www.secibonline.com/web/pdf/vol4_2009_articulo_actualizacion1.pdf
- Blanco A, (2011) La terapia periodontal regenerativa. Facultad de Odontología. Universidad Europea de Madrid e. Gaceta dental 21 sep 2011.
- Burgos A. Membranas no reabsorbibles: una revisión de la literatura. Acta Odontol Venez [revista en Internet]. 2005 [citado 18 Ene 2012];43(1) Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0001-63652005000100014&script=sci_arttext

- Camp MM, Calvo J, Santos A, (2007) Regeneración Tisular Guiada con Injerto para el tratamiento de defectos periodontales Infra óseos. El propósitos de un caso Revista Oper Endod 2007,5:6
- Carranza F, Bernard G. Estructuras de soporte dentario En: Newman, Takei y Carranza editors. Carranza Periodontología Clínica. 9na ed. Mexico. Mc Graw Hill. 2004, 36-58
- Carrió N, Alcazar J, Vives T, Topham G, Santos A. Regeneración tisular guiada con autoinjerto óseo, Bio-Oss y Bio-Gide para el tratamiento de defectos periodontales infraóseos. A propósito de un caso. Rode [revista en Internet]. 2008 [citado 18 Ene 2012]. Disponible en: http://www.infomed.es/rode/index.php?option=com_content&task=view&id=191&Itemid=28
- Caubet Biayna J, Heras Rincón I, Sánchez Mayoral J, Morey Mas M, Iriarte Ortabe JI. Manejo de defectos óseos anteroposteriores en el frente estético. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac [revista en Internet]. 2009 [citado 18 Ene 2012]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-05582009000200001&script=sci_arttext
- Chiapasco, M. (2010). Tácticas y Técnicas en Cirugia oral. AMOLCA.
- Clavería Clark RA, Ortiz Moncada C, Perdomo Marsilly X. Regeneración periodontal: ¿sí o no?. MEDISAN [revista en Internet]. 2011 [citado 6 Feb 2012].

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000200015

- Collen A, Hanemaaijer R, Lupu F, Quax PH, van Lent N, Grimbergen J, et al. Membrane-type matrix metalloproteinase-mediated angiogenesis in a fibrin-collagen matrix. *Blood* 2003; 101:1810-1817.
- Dinatale E, Guercio E. Regeneración ósea guiada (ROG). Revisión de la literatura. *Acta Odontol Venez* [revista en Internet]. 2008 [citado 18 Ene 2012];46(4).
Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0001-63652008000400027&script=sci_arttext
- Favero GA. Membrane riassorbibili in implantologia. In: Favero GA, Simion M, Piatelli A (eds). *Rigenerazione guidata dei tessuti e osteointegrazione*. Bologna: Martina 1996; 101-104
- Figuercido, J Vier, F.V (2002) Prevalence of different Periapical lesions associated with the presence and extension of apical external root resorption. *international endodontic journal*. Volumen 35, 2002 U.S.A
- García- Alvarez L., Oteo J. Efecto no antimicrobianos de la tetraciclina. *Rev Esp Quimioter* 2010;23 (1):4-11
- Gilligan, J. M., & Ulfohn, A. G. (2014). *La extracción dentaria técnicas y aplicaciones clínicas*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana

- Gottlow J, Laurell L, Lundgren D. Periodontal tissue response to a new bioresorbable guided tissue regeneration device: a longitudinal study in monkeys. *Int J Periodont Rest Dent* 1994; 14: 437-449
- Gotfredsen K, Nimb L, Hjorting-Hansen E. Immediate placement using a biodegradable barrier, polyhydroxybutyrate-hydroxyvalerate reinforced with polyglactin 910. An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 1994; 5: 3-91
- Hernández r, Fernández C, Baptista C. (2010) Metodología de investigación. Quinta edición. Mc Graw Hill.
- Hidalgo M, Eckhardt SG. Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:178-193.
- Hinz B (2005). Masters and servants of the force: The role of matrix adhesions in myofibroblast force perception and transmission. *European Journal of Cell Biology* 85(3- 4):175-181.
- Hutmacher D, Hurzeler MB and Schliephake H. A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications. *Int J Oral Max Impl* 1996; 11: 667-668
- Invernizzi J, (2014). Uso de los Transportadores de antibióticos en el tratamiento de infecciones óseas y otros tejidos. Facultad de Veterinaria. Universidad de la República Montevideo de Uruguay 2014
- Jiménez F, Vieyra J, Ocampo F, Mondaca J, Gaiuard J, (2008) Regeneración Ósea Guiada. Tratamiento complementario de las lesiones Periapicales de origen endodóntico. *Revista odontológica actual*. Año 5 num 59, Marzo 2008.

- Lorenz HP and Longaker MT (2003). Wounds: Biology, Pathology, and Management. Stanford University Medical Center. Accessed January 20, 2008.
- Lundgren D, Sennerby L, Falk. The use of new bioresorbable barrier for guided bone regeneration in connection with implant installation. Case report. *Clinic Oral Implants Res* 1994; 5: 177-84.
- Lemos J, Ferrerira E, Nunes D., Arévalo L, Calcagnotto T, Dos Santos L. Regeneración ósea guiada simultánea a la colocación de implantes. (2017). *Acta odontológica Venezolana* Vol 55 2.
- Martin P and Leibovich (2005). Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends in Cell Biology* 15(11):599-607.
- Marín Ruiz M, San Hipólito Marín L, Belarra Arenas C, Martín Gómez F, Martínez González JM. Injertos sustitutos no óseos. Aportaciones del ácido poliláctico y poliglicólico. *Avances en Periodoncia* [revista en Internet]. 2009 [citado 14 May 2012];21(1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-6582009000100006&script=sci_arttext&tlng=pt
- Mirastschijski U, Haaksma CJ, Tomasek JJ and Agren MS (2004). Matrix metalloproteinase inhibitor GM 6001 attenuates keratinocyte migration, contraction and myofibroblast formation in skin wounds. *Experimental Cell Research*, 299(2):465-475.

- Moses O, Pitaru S, Artzi, Z. Healing of dehiscence-type defects in implants placed together with different barrier membrane: A comparative clinical study. *Clin Oral Implants Res* 2005. 16: 210
- Murray G, Holden R, Roach W. Experimental and clinical study of new growth of bone in a cavity. *Am J Surg* 1957; 95: 385-387 (1) art.
- Nwecovsky CE, Artzi Z, Moses O. Healing of dehiscence type defects in delayed-immediate implant sites primarily closed by rotated palatal flap after tooth extraction *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000. 15: 550
- Nelson M.L. Chemical and biological dynamics of tetracyclines. *Adv Dent Res* 1998; 12:5-11
- Nyman S, Lindhe J, Karring T. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1982; 9(4): 290-6.
- 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.
- Orozco A, Raigosa MM, Ceballos AC, Quintero PA (1997). La Terapia Periodontal Regenerativa: *Revista CES Odont* 1.997-10

- Paul, B.F., Mellonig, J.T., Towle, H.J., Gray, J.L. (1992), Use of a collagen barrier to enhance healing in human periodontal furcation defects. *Int J Periodontic Restorative Dent* :12:123-131
- Pintippa Bunyaratavej, Hom-Lay Wang, J., (2001), Collagen membranes: A Review *Periodontol* ; 75:215-229
- Pfeifer, J., Van Swol, R., Ellinger, R., (1988), Epithelial exclusion and tissue regeneration using a collagen membrane barrier in chronic periodontal defects. A histologic study. *Int J Periodont Restorative Dent* : 9; 263-274.
- Quteish, D., Singrao, S., Dolby, A.E.. (1991), Light and electron microscopic evaluation of biocompatibility, resorption and penetration characteristic of human collagen graft material. *J. Clin Periodon* :18:305-311
- Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. Current barrier membranes: Titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *J Prosthodont Res.* 2013;57(1):3-14.
- Rothamel, D., Schwarz, F., Fienitz, T., Smeets, R., Dresiseidler, T., Ritter, L., Happe, A, Zoeller, J, (2012), Biocompatibility and biodegradation of a native porcine pericardium membrana: Results of in vitro and in vivo examinations. *The International J. of Oral and maxillofacial implants*, ;Vol 27, Number 1, 146-154.

- Saad Y, Abdellatief E-S(1991). Healing Assessment of osseous defects of periapical lesions associated with failed endodontically treated teeth with use of freeze- dried bone allograft.
- Sandenberg E, Dahlin C, Linde A. Bone regeneration by osteopromotion technique using bioabsorbible membranes. An experimental study in rats. J Oral Maxillofac Surg 1993; 51: 1106-1114
- Sakallioğlu U, Yavuz U, Lutfioğlu M, Keskiner I, Açıkgoz G. Resultados clínicos de la regeneración tisular guiada con la membrana Afrisorb en el tratamiento de los efectos intraóseos: estudio de tres años de seguimiento. Revista Internacional de Odontología Restauradora y Periodoncia [revista en Internet]. 2007 [citado Ene 18];11(1):79-88. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2318577>
- Taguchi Y, Amizuka N, Nakadate M, Ohnishi H, Fujii N, Oda K, Nomura S and Maeda T. A histological evaluation for guided bone regeneration induced by a collagenous membrane J. Biomater 2005; 26: 6158-6166
- Tobon S, Arismendi M, Marin A, Mesa Am Valencia A. Comparison between a conventional technique and a two bone regeneration techniques in periradicular surgery. Int Endod J 2002; 35: 635-641

- Tseng C, Harn W, Chen Y, Huang C, Yuan K, . New approach to the treatment of Tru- combined endodontic - periodontic lesions by the guided tissue regeneration technique. J Endod 1996.; 22 (12) 693-696
- Vanden Bogaerde L. Rigenerazione ossea guidata con membrane riassorbibili. Dental cadmos 2000; 4:37-55
- Vargas, J. (2016). Membranas de uso en regeneración ósea guiada. Odontología Vital 24:35-42
- Zermeño J., Cepeda J. Comparación entre membrana biodegradable y no degradables en la terapia de regeneración tisular guiada. Revista ADM 1999;LVI(1):39-43
- Zohar R, Nemcovsky CE, KebudiE, Artzi Zvi, Tal H, Moses O (2004) Tetracycline impregnation delays collagen membrane degradation in vivo. Journal of Periodontology 75, 1096- 1101
- Zurlohe, M (2013) Comparación entre una membrana de polietilenglicol y una membrana de Colágeno para el tratamiento de efectos de dehiscencia ósea en Implantes a nivel del hueso. Ensayo clínico multicentrico, prospectivo; aleatorizado y controlado. Universidad Complutense de Madrid Facultad de Odontología.

- Wang H, Kiyonobu k, Neiva R. (2004) Socket augmentation: rationale and technique. *Implant Dentistry* 13, 286-296
- García-Roco Pérez O, Arredondo López M. Evolución en el tratamiento de la atrofia alveolar. *Rev Cubana Estomatol [Internet]*. 2002 [citado 920 de octubre de 2013];39(2):234-249.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072002000200008