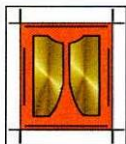


T.O. pe
0028
g.i

Bioingeniería Tisular *Interacción Sinérgica entre Modelos 3-D, Tejidos Blandos Y Óseos* Utilizando Matrices Autólogas de Fibrina y Factores de Crecimiento para la Inmediata Colocación de Implantes Dentales.



* Garzón M, Gélvez Y, Martínez L, Silva S, Valenzuela N.
** Restrepo M, Restrepo E, Calvache L.
*** Hurtado C.

AUTORES: Restrepo, Mónica; Restrepo, Elda; Calvache, Leonardo; Garzón, Martha; Gélvez, Yaneth; Silva, Sammy; Martínez, Liliana; Valenzuela, Nubia

RESUMEN: La bioingeniería tisular es un nuevo concepto del principio de la inteligencia celular dirigido a desarrollar métodos para el mejoramiento de la dinámica biológica celular y molecular.

PROPOSITO: Aportar evidencia clínica de la interacción sinérgica entre el modelo virtual 3-D, aplicación de matrices autólogas de fibrina y factores de crecimiento (aFMGF) en la bioingeniería tisular.

MÉTODOS: Se colocaron 12 implantes con la técnica de osteotomos en 6 pacientes en maxilar superior posterior con reborde residual entre 5.0mm, en hueso tipo II - III. Las aFMGF con hueso particulado fueron aplicadas dentro del lecho quirúrgico. El volumen del tejido blando fue medido tanto en alto como ancho a los 0, 1, 3 y 6 meses. La regeneración ósea fue determinada mediante análisis métricos 3-D al 0 y 6 meses. La interfase de contacto óseo inicial fue medida al 0, 1, 3 y 6 meses.

RESULTADOS: Al mes ganancia en altura y ancho en tejidos blandos fue de 2.55mm (ci 95%- p=0.001), y 1.50mm (p= 0.001-ci 95%) respectivamente, al 3 mes la ganancia fue de 3.12mm y de 2.40mm (p= 0.001-ci 95%) y al 6 mes estos valores se mantuvieron inalterados. en relación al volumen óseo ganado fue de 0.47cm³ (p= 0.001) a los 6 meses. la interfase de contacto óseo inicial fue 5.0mm (30-40%), al mes aumento en 5.45mm (20-40%), a 3 meses 7.75mm (40-70%) y, 10.75mm (70-100%) a los 6 meses.

CONCLUSIÓN: Las aFMGF actúan como andamiaje en la ingeniería tisular e interactúan en la interfase hueso implante.

PALABRAS CLAVES: Ingeniería tisular, Factores de crecimiento, Fibrina

Bioguided Tissue Engineering: Synergy between 3-D Models and Bone Regeneration Utilizing Autologous Fibrin Matrices and Growth Factors for Immediate Implant Placement

* Garzón M, Gélvez Y, Martínez L, Silva S, Valenzuela N.
** Restrepo M.
*** Hurtado C.

AUTHORS: Restrepo, Monica; Restrepo, Elda; Calvache, Leonardo; Garzón, Martha; Gelvez, Janeth; Silva, Sammy; Martínez, Liliana; Valenzuela, Nubia

ABSTRACT:

BACKGROUND: Bioguided tissue engineering which includes the use of Autologous fibrin matrices and growth factors is a novel concept of cell intelligence toward the development of biological cellular and molecular deliveries that restore and improve biomimetic processes.

PURPOSE: To determine evidence that synergy between 3-D models and bone regeneration utilizing autologous fibrin matrices and growth factors optimize tissue engineering in immediate dental implant placement during sinus lift.

METHODS: 12 implants were placed in 6 patients into residual crestal bone (5.0 ± 0.15mm). Implants were inserted in type 2-3 bone (osteotome technique). Autologous fibrin matrices and growth factors (aFMGF) with bone allograft were applied into residual bone. Soft tissue volume height (STH) and width (STW) were measured at baseline, 1, 3 and 6 months. Bone volume was analyzed through 3-D metric models at baseline and 6 months. Bone contact interface (BCI) at baseline, 1, 3 and 6 months.

RESULTS: At 1 month, STH gain was 2.55mm ± 0.30mm (CI 95%- p=0.001), and STW gain was 1.50mm ± 0.50mm (p= 0.001-CI 95%). At 3 months, STH gain increase to 3.12mm ± 0.50 mm and STW gain was 2.40 ± 0.40mm (p= 0.001-CI 95%). These values remained unchanged at 6 months. BV gain was 0.47± 0.10cm³ (p= 0.001) at 6 months. Initial BCI was 5.0± 0.10 mm (30-40%), at 1 month increased to 5.45± 1.55 mm (20-40%) and, 10.75± 2.25 mm (70-100%) at 6 months.

CONCLUSION: aFMGF grafts act as a three-dimensional scaffold enhancing bioguided tissue engineering at implant interface improving support and clinical performance of dental implants.

KEY WORDS: Tissue engineering, Growth factors, fibrin.

INTRODUCCION

La pérdida dental ocasionada como consecuencia del trauma dentoalveolar, enfermedades congénitas, enfermedad periodontal y algunas patologías, traen consigo la reabsorción alveolar, la cual se ve incrementada por el uso de prótesis dentales mal adaptadas, ocasionando alteraciones tanto funcionales como estéticas.

Diversas técnicas han sido utilizadas para el tratamiento de maxilares posteriores atróficos, como los injertos óseos autólogos en bloque o la utilización de hueso liofilizado y membranas de barrera (1) previas a la cirugía implanto lógica.

Diferentes estudios que analizan el hueso autólogo como material de relleno en los procedimientos de elevación del seno maxilar, presentan resultados de 100% de éxito del injerto, con una completa incorporación del hueso injertado al hueso neo-formado (2,3).

El uso de los implantes dentales ha planteado otra forma de rehabilitación para estos pacientes con atrofia maxilar severa posterior, encontrándose allí una limitante como es la neumatización del seno maxilar, impidiendo la colocación de implantes dentales.

Boyne y Jame en 1980 describieron la elevación de seno maxilar mediante la colocación de injerto óseo con el fin de aumentar la dimensión vertical (4).

Summers en 1994 desarrollo un nuevo procedimiento quirúrgico mediante la condensación y compactación de las trabéculas del hueso esponjoso del maxilar superior, mediante el uso de osteotomos (5,6), en aquellos pacientes que presentaran insuficiente altura y anchura ósea que oscilara entre 5 mm a 8 mm y además presentaban un déficit de anchura ósea de aproximadamente 1.5 mm a 2.5 mm.

La utilización del tapón de matrices de fibrina autólogos, y factores de crecimiento utilizados en forma alterna con el hueso liofilizado, en técnica de sándwich, permiten la formación de un andamiaje necesario en la regeneración.

Nuevos capilares, leucocitos, fibroblastos y vasos sanguíneos contribuyen en el

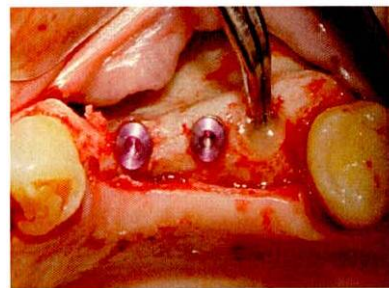
proceso cicatrizal. Este proceso es regulado por las matrices autólogas de fibrina y los factores de crecimiento.

La matriz de fibrina no solamente reduce la pérdida de sangre sino que es la más importante matriz temporal extracelular en áreas de cicatrización, así como también juega un papel relevante en la reparación y regeneración tisular, en la adhesión leucocitaria y la migración de las células endoteliales durante la angiogénesis (7)

El propósito de este estudio es aportar evidencia clínica de la interacción sinérgica entre el modelo virtual 3-D, la aplicación de matrices autólogas de fibrina y factores de crecimiento en la bioingeniería tisular, el aumento volumétrico de tejidos blandos y precisión para colocación inmediata de implantes en seno maxilar.

METODO

Un total de 12 implantes fueron colocados en 6 pacientes seleccionados en las clínicas de periodoncia e implantología del Colegio Odontológico Colombiano con un promedio de edad de 45 años (rango 30 – 69 años) de los cuales 5 correspondían al género femenino y 1 al género masculino con un reborde residual \geq a 5 mm desde el piso del seno maxilar al reborde residual. El hueso que presentaron los pacientes era tipo II y III.



Todos los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión; aceptación voluntaria, banda de encía queratinizada mínimo 3 mm, pacientes sistémicamente controlados, sin corticoides, ni terapia con antibióticos 6 meses previos, y sanos periodontalmente, se excluyeron del estudio pacientes con patologías en seno maxilar, fumadores, con trauma oclusal y colapso posterior de mordida.

Los pacientes seleccionados fueron diagnosticados por medio de radiografía

panorámicas, periapicales estandarizadas y tomografía computarizada.

Prequirúrgicamente se le realizó terapia antiinfecciosa periodontal con el objetivo de eliminar los factores retentivos de placa bacteriana. Se les suministró una profilaxis antibiótica 1 hora antes del procedimiento quirúrgico (2g Amoxal y/o 600mg Clindamicina) se obtuvo la muestra de sangre del paciente por flebotomía estandarizado estéril mediante el uso de sistemas al vacío, procedimiento que no represento ningún riesgo para el paciente. No requirió ninguna condición especial de ayuno para la obtención de la muestra.



Las matrices autólogas de fibrina y los factores de crecimiento se prepararon media hora antes del procedimiento quirúrgico.

Cada paciente fue instruido para realizar enjuagues con solución de digluconato de clorhexidina al 0.2% durante 1 minuto antes del procedimiento. Se aplicó anestesia infiltrativa en áreas vestibular y palatina se colocó la guía quirúrgica y se procedió a la preparación del lecho quirúrgico y a la elevación de piso de seno maxilar (Técnica de osteótomos). A nivel apical de la preparación se introdujo dentro del lecho un tapón de fibrina autólogo seguido de hueso particulado de 1000 micras y finalmente otro tapón de fibrina autólogo, inmediatamente después se colocaron los implantes de la casa comercial Nobel Blocare (3,5x13mm, 4.3x10mm, 4,3x13mm) dejándose sumergidos.

Antes del inicio del estudio los evaluadores fueron calibrados en relación a parámetros evaluados, así como también la recolección de datos en las historias clínicas.

Tejidos Blandos

Tabla 1. Análisis prequirúrgico y posquirúrgico de tejidos blandos y óseos con relación a tiempo

Prequirúrgicamente se realizó medición de tejidos blandos a nivel coronal del reborde residual con un calibrador metálico Delta, se tomaron medidas en ancho teniendo como punto de referencia mesial, distal y centro del reborde. Para la medida mesial se determinó una distancia de 4mm de la pared distal del diente mesial adyacente al área edéntula y de este punto se tomó una distancia para la medida central, la distal se tomó una distancia de 4 mm a partir de la cara mesial del diente distal adyacente al área edéntula. Se tomaron medidas en altura del reborde residual utilizando sonda periodontal codificada CP12 para medir altura en sentido corono-apical teniendo como referencia puntos anteriormente descritos.

Volumen Óseo

Los análisis de tejidos duros se realizaron radiográficamente a los 3 y 6 meses posquirúrgico, tomándose como punto de referencia una línea imaginaria que se proyectó uniendo la línea amelocementaria de los dientes adyacentes al defecto



ANÁLISIS DE DATOS

El análisis estadístico se realizó mediante pruebas de desviación estándar ($P \leq 0.05$) y sus respectivos intervalos de confianza (95%).

RESULTADOS

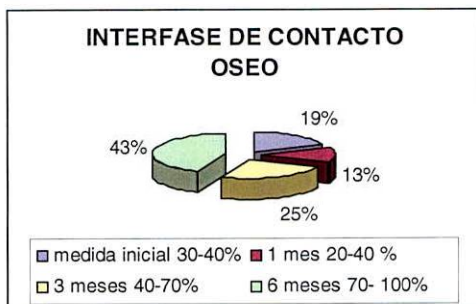
Los parámetros clínicos prequirúrgicos y posquirúrgicos para los tejidos blandos y óseos, al día 0, 1, 3 y 6 meses se describen en la Tabla 1.

Parámetros	Prequirúrgico (línea Base)	Post quirúrgico				
		1 mes		3 meses		6 meses
Tejidos Blandos	Encía queratinizada $\geq 3\text{mm}$	Ancho $2.55\text{mm} \pm 0.30\text{mm}$	Alto $1.50\text{mm} \pm 0.50\text{mm}$	Ancho $2.40\text{mm} \pm 0.40\text{mm}$	Alto $3.12\text{mm} \pm 0.50\text{mm}$	Los valores se mantuvieron inalterados
Tejidos duros						aFMGF 100%

Los tejidos periimplantarios presentaron características clínicas en parámetros de normalidad.

La regeneración ósea fue determinada mediante análisis métricos 3-D. el volumen óseo ganado fue de $0.47 \pm 0.10\text{cm}^3$ ($p=0.001$) a los 6 meses

La interfase de contacto óseo inicial fue $5.0 \pm 0.10\text{mm}$ (30-40%), al mes aumento en $5.45 \pm 1.55\text{mm}$ (20-40%), a los 3 meses $7.75 \pm 0.75\text{mm}$ (40-70%) y, $10.75 \pm 2.25\text{mm}$ (70 -100-%) a los 6 meses. (Gráfica 1)



Gráfica 1

DISCUSION

Los pacientes parcialmente edéntulos presentan frecuentemente grandes retos y limitaciones para ser restaurados con implantes endoóseos en el maxilar, debido principalmente a la calidad de hueso de dicha zona y la cantidad limitada de éste. Es común encontrarse una densidad de hueso débil inicialmente clasificada por Albrektsson y Zarb y posteriormente por Misch en 1989 (8,9), determinando que el hueso en la zona posterior del maxilar tenía una cortical muy fina con hueso trabecular poco denso.

Una de las limitaciones anatómicas más frecuentes en implantología oral, es la atrofia ósea del maxilar superior. Las crestas alveolares estrechas, dificultan la confección de los lechos de los implantes, facilitando la aparición de fenestraciones o dehiscencias de las corticales óseas. Para evitarlo, se han desarrollado diversas técnicas quirúrgicas regenerativas utilizando injertos de hueso autólogo, homólogo, xenoinjertos o sustitutos óseos, para permitir colocar implantes en uno o en dos tiempos quirúrgicos (10-11). También se han utilizado cinceles y escoplos para separar las corticales maxilares y ensanchar la cresta ósea, la cual se rellenaba con materiales de injerto y se colocaban los implantes un año más tarde (12,13). Nentwing (14) utilizaba la misma técnica pero insertaba los implantes de forma inmediata. Adicionalmente, una de las técnicas utilizadas en regeneración ósea es la elevación sinusal sola o en combinación con injertos y/o factores de crecimientoXX

Summers en 1994 (15-16), presentó los primeros osteodilatadores con forma cilindro-cónica y un diámetro que aumenta progresivamente de un instrumento a otro, de tal modo que la base de cada uno de ellos, se corresponde con la parte activa del siguiente. Esto permite introducirlos en el hueso maxilar y comprimirlo, consiguiendo una mayor densidad ósea para labrar lechos con igual diámetro que el implante requerido. La parte apical es cóncava y existen 6 diámetros diferentes marcados a distintas longitudes. Esta técnica ha modificado el procedimiento quirúrgico implantológico en el maxilar superior por la existencia de un hueso más esponjoso y las características anatómicas del mismo. Esta técnica ha significado una excelente solución en aquellos casos en que la estrechez ósea alveolar no nos

permite insertar implantes (17). En las clases D3 y D4 de Misch (18), con el instrumental descrito se consigue una mayor condensación de la esponjosa, aumentando la superficie de fricción primaria con él implante. La mayor superficie de óseointegración, le proporciona una estabilidad mucho mejor al implante insertado.

En este estudio, se observó que la técnica de osteótomos contribuye a la estabilidad inicial de los implantes colocados inmediatamente después de la elevación del seno maxilar. En el procedimiento quirúrgico e inserción de los implantes endoóseos se evidenció un torque de inserción entre 25-35N permitiendo la utilización de una técnica quirúrgica a un estadio quirúrgico.

Varios autores han publicado estudios a mediano y largo plazo evaluando el uso de técnicas para la elevación de seno con osteótomos, reportando buenos resultados estéticos y funcionales que oscilan entre 97 a los 99 % de éxito similares a los resultados de Lange y Palti (19,20). Sethi y Kaus, 2000 (21) reportaron en un estudio clínico a mediano plazo el uso de la técnica con osteotomos y la colocación de implantes en un solo estadio. El porcentaje de éxito fue de 97% en un total de 449 implantes con un seguimiento medio de 27 meses. Así mismo, Hallman y col, 2001 (22) evaluaron 40 pacientes, 31 de ellos edéntulos con reabsorción en anchura de la cresta alveolar mayor de 4 mm y altura menor de 10 mm. De 182 implantes de longitudes entre 8 y 12 mm, 4 presentaron periimplantitis y una pérdida ósea media de 0.35 mm a 1.05 mm en el 1 año. En este estudio el éxito a 6 meses fue de un 100 %.

Para la regeneración ósea del piso del seno maxilar se han utilizado distintos materiales como hueso autógeno, desmineralizado alogénico, hidroxiapatita y una gran variedad de combinaciones entre ellos (23,24).

La utilización de injerto autógeno esta sujeta a una serie de limitaciones importantes, entre las que podemos destacar la morbilidad del sitio donante (cresta ilíaca, calota, tibia, mentón) y la necesidad de la utilización de anestesia general en la mayoría de los

procedimientos de este tipo, en caso de necesitar cantidades importantes de injerto.

Es por este motivo por el que se vienen utilizando ampliamente otros materiales de injerto alternativo siendo posiblemente el más extendido el hueso cortical desmineralizado. Este biomaterial fue primeramente introducido por Urist (25) como material óseo alogénico por sus propiedades osteoconductoras y osteoinductoras que posteriormente han sido probadas por otros autores (26). Este hueso suele utilizarse sólo o combinado con otros materiales de injerto autógenos o aloplásticos con distintos resultados.

Wheeler, 1997 reporta el uso de materiales aloplásticos en el aumento del piso sinusal, reduciendo significativamente la morbilidad y el costo del procedimiento, y conduciendo la formación ósea y colocación de implantes dentales (27).

Los FCF tienen variedad de efectos que incluyen proliferación y morfogénesis de células ectomesenquimales indiferenciadas.

El presente estudio reporta efectos favorables obtenidos al utilizar aFMGF autólogos durante la cicatrización de la herida. Los factores de crecimiento de fibrina promovieron la regeneración ósea y aumento volumétrico significativo de tejidos blandos

Ingeniería tisular mediante la aplicación de factores de crecimiento:

El coágulo de fibrina regula la síntesis de colágeno y el fibrinógeno convertido en fibrina, en combinación con los FC promueven la cicatrización en defectos periodontales

1. Christoph et al Bone augmentation by means of barrier membranes periodontology 2000 vol 33 2003

2.. Lundgren S, Moy P, Johansson C, Nilsson H. Augmentation of the sinus floor with particulated mandible: A histologic and histomorphometric study. Int J Oral Maxillofac Implants 1996;11:760-6

3. Keller E, Eckert S, Talman D. Maxillary antral and nasal inlay autogenous bone

graft reconstruction of compromised maxilla: A 12 year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:707-21.

4. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg* 1980;38:6.

5. Summers R. The ridge expansion osteotomy (REO). *Compend Contin Educ Dent* 1994;15:422-36.

6. Fugazzotto PA. Predictable restoration of the atrophic posterior maxilla. *J Mass Dent Soc* 2002;51:28-35-53.

7. N. Laurens, P. Koolwijk* and M. P. M. de maat Fibrin structure and wound healing To cite this article: Laurens N, Koolwijk P, de Maat MPM. Fibrin structure and wound healing. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 932-

8. Ten Bruggenkate CM, Kraaijenhagen HA, van der Kwast WA, Krekeler G, Oosterbeek HS. Autogenous maxillary bone grafts in conjunction with placement of I.T.I. endosseous implants. A preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992;21:81-4.

9. Misch CM, Misch CE. The repair of localized severe ridge defects for implant placement using mandibular bone grafts. *Implant Dent* 1995;4: 261-7.

10. Raghoobar GM, Vissink A, Reintsema H, Batenburg RH. Bone grafting of the floor of the maxillary sinus for the placement of endosseous implants. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997;35:119-25.

11. Sethi A, Kaus T. Maxillary Ridge Expansion with simultaneous implant placement : 5- Year Results of an Ongoing Clinical Study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:491-9.

12. Hallman M. A prospective study of treatment of severely resorbed maxillae with narrow nonsubmerged implants: results after 1 year of loading. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:731-6

13. El Chaar E. Ridge augmentation for improved implant placement. *Compend Contin Educ Dent*. 1998 Dec 19;12:1193-8

14. Palti A, Steigmann M. Long term success with sinus elevation-criteria and

parameters. *Int Magazine of Oral Implantology* 2004;4:20-4.

17. Osborn JF. Die alveolar extensions plastik. Teil I. *Quintessenz* 1985; 36:9-16.

18. Osborn JF. Die alveolar extensions plastik. Teil II. *Quintessenz* 1985; 36:239-46.

19 Vilaplana Gómez J.A.; Méndez Trujillo S.; Ortega López J.J.; Vilaplana Vivo J.; Técnica de los osteotomos en implantología. Técnica de los osteotomos en implantología. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*.2000; 12

20. Summers RB. The osteotome technique: Part 3. Less invasive methods of elevating the sinus floor. *Compendium* 1994; 15: 698, 700, 702-4 passim; quiz 710.

21. Misch CE.: Divisions of available bone in implant dentistry. *Int J Oral Implantol*. 1990;7-9.

22. Wood RM, Moore DL. Grafting of the maxillary sinus with intraorally harvested autogenous bone prior to implant placement. *Int Oral Maxillofac Implants* 1998;3:209-14.

23. Lozada JL, James RA, Boyne P, Lorca FJ. Valoración clínica y respuesta histológica de materiales autólogos y heterólogos, empleados en la elevación de seno maxilar, para la colocación de implantes endoóseos. *Actualidad Implantológica* 1992;3:33-41.

26. Wheeler SL. Sinus augmentation for dental implants: the use of alloplastic materials. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:1287-93.

27. Urist MR. Bone: Transplants, implants, derivatives and substitutes-a survey of research of the past decade. *Am Acad Orthop Surg* 1960;17:184-8