

LA TERAPIA PERIODONTAL REGENERATIVA

*Andrés Orozco G¹, Margarita Ma Raigosa M²,
Ana Cristina Ceballos L², Paula Andrea Quintero O².*

¹ Odontólogo CES, Magister en Ciencias U de Chile, Profesor Asistente CES.

² Estudiantes Facultad de Odontología X Semestre, 1997.

RESUMEN. *Orozco A, Raigosa MM, Ceballos AC, Quintero PA. La terapia periodontal regenerativa. CES Odont 1997;10:* Este documento tiene por objeto realizar una actualización acerca de las terapias más utilizadas en la práctica clínica para obtener regeneración periodontal, sus principios biológicos y sus perspectivas para el futuro. Se hace mención además de las terapias convencionales así como de los diferentes materiales de injerto utilizados para el tratamiento de defectos óseos periodontales.

Palabras Claves: Terapia Periodontal, Regeneración Periodontal, Material de Injerto.

ABSTRACT. *Orozco A, Raigosa MM, Ceballos AC, Quintero PA. Regenerative periodontal therapy. CES Odont 1997;10:* The aim of this paper is to realize about the most useful therapies to obtain periodontal regeneration on the clinical practice, its biological principles and further future. It has also been reviewed conventional therapies as well as different graft materials which are used for periodontal osseous defects treatment.

Key words: Periodontal Therapy, Periodontal Regeneration, Graft Material

INTRODUCCIÓN

La terapia periodontal de tipo regenerativo ha sido uno de los campos últimamente más investigados en la periodoncia, la recuperación de los tejidos periodontales perdidos por efecto de la enfermedad periodontal sigue siendo uno de los ideales más perseguidos por el clínico que trata al paciente periodontal. El propósito de la presente revisión es realizar una actualización acerca de las terapias más utilizadas para la regeneración periodontal y hacer un recuento de las posibilidades que se abren para el futuro del mismo. No obstante el tema central está enfocado a presentar las últimas tendencias en este tipo de terapia regenerativa, también se mencionaran otros tipos de terapias convencionales que han sido ampliamente utilizadas para tratar la enfermedad, así como materiales de injerto utilizados con el propósito de obtener regeneración. Se pretende además resumir algunos de los conceptos emitidos en el Workshop Mundial de Periodontología Clínica¹ realizado en 1996 en relación a la regeneración periodontal, así como de algunas publicaciones posteriores.

1. LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y SU TRATAMIENTO A TRAVES DEL TIEMPO

La enfermedad periodontal es un término que agrupa una serie de entidades inflamatorias específicas que comprometen los tejidos de soporte del diente: tejido gingival, hueso alveolar, cemento radicular y ligamento periodontal². Es así como la Asociación Americana de Periodoncia la considera como una patología destructiva del periodonto caracterizada por la presencia de infección e inflamación. La inflamación se

observa tanto clínica como histológicamente, representando la respuesta del hospedero frente a la flora microbiana y a sus productos.

La formación de bolsas indica que hay pérdida de inserción de tejido conectivo y disminución de la altura ósea, en éstas abundan microorganismos con diferente potencial biológico ²⁻³.

"Se puede afirmar que la enfermedad periodontal es una infección bacteriana mixta que en algunos casos avanza como un fenómeno episódico en lugar de un proceso continuo"³.

Se ha sugerido que la destrucción en la enfermedad periodontal puede ser causada por efectos directos de las bacterias y/o efectos indirectos mediados por la respuesta del hospedero. En esta enfermedad se destruye el colágeno, los proteoglicanos y la matriz conectiva. Se sugiere a las sustancias producidas por los microorganismos de la placa como antigénicas que generan reacciones inmunológicas (por parte del hospedero) mediadas por células y anticuerpos ³.

En resumen, la enfermedad periodontal crónica destructiva genera cambios que se manifiestan con la destrucción del hueso alveolar y la disminución en la inserción de las fibras conectivas del ligamento periodontal al cemento radicular dando como resultado final (si no es tratada) la pérdida de los dientes. Es por ello que se han establecido una serie de modalidades terapéuticas, pero ninguna con resultados absolutamente satisfactorios, bien sea que logren detener el progreso de la enfermedad y/o eliminen la inflamación. Con el tratamiento periodontal se pretende detener el avance de la enfermedad y conservar saludables las estructuras dentales y periodontales remanentes ⁴. Para ello se establecen medidas terapéuticas relacionadas con la causa y dirigidas a la eliminación de depósitos microbianos supra y sub gingivales, ubicados en las superficies dentales (ambientación dental y periodontal, higiene oral y control de placa)³.

En general, los tratamientos varían dependiendo de la severidad de la enfermedad, la extensión de la pérdida ósea y la presencia o ausencia de las bolsas. Actualmente, además de obtener lo anterior se desea obtener una regeneración de las estructuras perdidas por efecto de la enfermedad.

1.1. Terapias utilizadas para la enfermedad periodontal

Anterior a la década del 50, la periodontitis era tratada principalmente mediante la extracción de los dientes afectados; posteriormente, la terapia evolucionó al alisado y detartraje de la superficie radicular. Antes de la década de los 80s esto era complementado con cirugía a campo abierto, basando el tratamiento en el control de la infección subgingival, siendo la ausencia o presencia de bolsas lo que determinaba el éxito de la terapia. A finales de los 70 y a comienzo de los 80 surge la teoría de que la eliminación de las bolsas no era tan importante como el control de la infección subgingival, este enfoque comienza a conocerse como terapia no quirúrgica, considerando que el éxito de la terapia lo determinaba el control de la infección obtenido mediante el debridamiento subgingival, y no la presencia de bolsas periodontales⁵. En general, este tipo de terapia da como resultado la resolución de la respuesta inflamatoria, el deteniimiento del progreso de la destrucción periodontal, una

pequeña ganancia de inserción, reducción de la profundidad del sondaje, y la formación de una unión epitelial larga^{5,6,7}.

Lim y col (1995) evaluaron el efecto de la terapia no quirúrgica consistente en detartraje con o sin instrucciones de higiene oral en 550 individuos durante 16 meses. Se concluyó que la higiene oral combinada con el detartraje proporcionaban una disminución del sangrado gingival así como de la cantidad de placa bacteriana acumulada⁸.

A medida de que se han comprendido mejor los mecanismos patogénicos de la enfermedad la cual es considerada como un proceso infeccioso e inflamatorio, surge la posibilidad de mejorar la eficacia del tratamiento mediante el empleo de antibióticos y antiinflamatorios.

La flora asociada a la enfermedad es muy amplia, aunque en su mayoría esta constituida por bacilos móviles y anaerobios gram negativos^{9,10}, la base racional para utilizar los antibióticos considera la posibilidad de eliminar los patógenos periodontales que se encuentren dentro de su espectro.

En general, se considera que los antibióticos están indicados en aquellos pacientes que muestran una pérdida continua del nivel de inserción después de ser tratados con terapia mecánica convencional, pacientes con periodontitis refractaria, pacientes con periodontitis juvenil, pacientes cuya condición médica los predispongan a desarrollar una periodontitis y pacientes con infecciones periodontales agudas y severas^{5,9,10}. Los antibióticos más utilizados hasta el momento son las penicilinas, tetraciclina, metronidazol, clindamicina y sinergismos entre amoxicilina-ácido clavulánico⁹. Sin embargo, lo ideal es tomar una muestra para identificar las bacterias específicas, bien sea por medio de cultivos, pruebas de ADN, pruebas de anticuerpos monoclonales y/o policlonales⁹.

Por otro lado, se sabe que la producción de las prostaglandinas están asociadas directamente al proceso de destrucción del hueso alveolar, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) actúan impidiendo la producción de las prostaglandinas. Se ha demostrado que administrados sistémicamente ayudan a la disminuir la pérdida ósea^{5,11}.

1.2 La terapia quirúrgica en el tratamiento de la enfermedad periodontal

La terapia quirúrgica es solamente una de las tantas posibilidades terapéuticas para enfrentar la enfermedad periodontal. Tiene la ventaja de proveer el acceso directo para obtener una remoción más efectiva de los cálculos y de la microflora subgingival asociada, así como brindar acceso directo a los defectos óseos y establecer una morfología gingival adecuada para facilitar el control de placa⁶. Por otro lado se ha indicado para manejar aquellos sitios que persisten afectados en los cuales además se pueden observar sondajes profundos.

Se pretende lograr con la terapia quirúrgica unos niveles de inserción clínica bien sea estables o mejores; que la inflamación se mantenga en un nivel mínimo y que la profundidad al sondaje sea estable o menor^{1,5}.

Se considera además que la remoción de cálculos así como de la microflora subgingival mediante el detartraje y el alisado radicular, son parte fundamental de la terapia quirúrgica.

Indistintamente de la modalidad de terapia quirúrgica que se utilice, la mayoría de los procedimientos disminuyen la profundidad del sondaje, viéndose más disminuida en los sitios previamente más profundos. Por otro lado, todos los procedimientos quirúrgicos exceptuando la gingivectomía obtienen una ganancia en los niveles de inserción clínica, los cuales pueden mantenerse en el tiempo. Las recesiones gingivales post-quirúrgicas son mayores en los sitios donde inicialmente había sondajes profundos y en aquellas situaciones donde se reposicionan apicalmente los colgajos¹.

El tipo de anatomía dento-gingival que se establece después de la terapia quirúrgica es mediada por un epitelio de unión largo con mínima deposición de cemento nuevo. La cicatrización dependerá del grado de adaptación obtenida cuando se reposiciona el colgajo. El selle epitelial puede restablecerse en un período de tiempo entre 15 y 35 días¹.

Cuando se comparan las terapias quirúrgicas y las no quirúrgicas, puede observarse que con las quirúrgicas hay inicialmente una reducción mayor en la profundidad al sondaje que con la terapia no quirúrgica, pero a largo plazo los cambios tisulares tienden a minimizar las diferencias al sondaje entre ambas terapias llegando al cabo de varios años a ser similares. Sin embargo, puede haber una tendencia mayor a recaer en aquellos sitios más profundos tratados con la terapia no quirúrgica¹.

1.3. Terapias quirúrgicas regenerativas

Ni la terapia periodontal convencional quirúrgica, ni la no quirúrgica, permiten en la mayor parte de los casos la regeneración periodontal, así sea que se consideren satisfactorias. En defectos donde se ha obtenido nueva formación de hueso, tanto en humanos como en animales, se indica la posibilidad de que se observe epitelio entre el hueso regenerado y la superficie radicular. El objetivo de la terapia periodontal es proveer una dentición que funcione en salud y comodidad por el resto de la vida del paciente. Cuando sea posible, un tratamiento periodontal óptimo debe considerar la regeneración del periodonto perdido, es decir, la regeneración de los tejidos de soporte del diente incluyendo el hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento, a diferencia de la reparación la cual significa la cicatrización de una herida por un tejido que no restaura completamente la arquitectura y función de la parte dañada. La reparación del defecto periodontal puede obtenerse en diferentes formas; aquellas descritas generalmente con el término de nueva inserción, la cual se define como la unión de un tejido conectivo o epitelio con la superficie radicular que ha sido privada de su aparato de inserción original. De esta manera, la nueva inserción puede ser una adhesión epitelial y/o una adaptación del tejido conectivo o inserción que puede incluir la formación de nuevo cemento. Cuando se considera entonces la nueva inserción por tejido conectivo significa una nueva inserción bien sea por adaptación del tejido conectivo, o la inserción vía nuevo cemento a la superficie radicular¹.

Por otro lado, el llenado óseo se define como la restauración clínica del tejido óseo en un defecto periodontal tratado. Este término no conlleva necesariamente la presencia o ausencia de regeneración periodontal o una nueva inserción de tejido conectivo¹.

El estudio de la cicatrización de la herida periodontal en la regeneración periodontal es interesante debido a que dicho proceso regenerativo ocurre en un medio donde poblaciones celulares diferentes intervienen, proviniendo del cemento radicular, del ligamento periodontal, del hueso alveolar y de los tejidos epitelial y conectivos de las unidades gingivales. Además que la regeneración de los tejidos periodontales involucra una unión funcional entre los tejidos conectivo y epitelial con una superficie radicular avascular y casi impermeable. La iniciación y la promoción de la osteogénesis es un problema central en la regeneración periodontal ¹².

1.4 Injertos para recuperar defectos periodontales

El recuperar el periodonto perdido obteniendo el llenado óseo y la eliminación de la bolsa periodontal para así mantener las estructuras dentarias sin arriesgar los dientes adyacentes motivó la utilización de distintos materiales bien fueran sintéticos o no, para ser colocados en los defectos periodontales ⁶. Los rellenos óseos pueden ser tanto de origen biológico como sintéticos, aquellos que se obtienen del mismo paciente son denominados autógenos o autoinjertos, mientras que cuando provienen de individuos de la misma especie son llamados homoinjertos y cuando provienen de especies diferentes son xenoinjertos o heteroinjertos; aquellos de origen sintéticos son denominados aloplásticos o aloinjertos ⁴. Es así como entre las décadas de los 60s a los 80s se popularizó el uso de los injertos óseos, sin embargo, ha sido poca la predecibilidad de éxito que éstos han tenido en cuanto a la recuperación del nivel de inserción periodontal. La carencia de estudios longitudinales a largo plazo para evaluar el éxito de este tipo de terapia dejan algunas dudas sobre su eficacia. No obstante, los estudios que conllevan la utilización de los distintos tipos de injertos han demostrado que se obtienen mejoras significativas en la profundidad al sondaje y en los niveles de inserción clínica, sin embargo, ellos actúan casi exclusivamente como rellenos biológicos que inducen poco relleno óseo y una muy limitada regeneración periodontal ¹.

Los injertos óseos deben ser biocompatibles, predecibles, fácilmente manipulables, y además que generen pocas secuelas y peligros operatorios. A continuación se presentarán algunos tipos de injertos que han sido utilizados en los intentos para recuperar el periodonto perdido. Las consideraciones que se deben tener en cuenta al elegir el material son: biocompatibilidad, predecibilidad, facilidad en el manejo clínico, mínimos peligros operatorios, secuelas mínimas post-operatorias y aceptación por parte del paciente ⁴.

1.4.1. Injertos aloplásticos o sintéticos:

Para éste tipo de injertos se dispone de una amplia variedad de materiales. Estos se dividen entre materiales reabsorbibles y no reabsorbibles. Ejemplos de reabsorbibles son el yeso París, carbonato de calcio y cerámicas absorbibles. Los no absorbibles incluyen la hidroxiapatita densa, la porosa, el bioglass y polímeros cubiertos de calcio consistentes en polimetilmetacrilato e hidroximetilmetacrilato. Para ambos tipos de materiales se han observado más ventajas clínicas en el tratamiento de defectos de furcación y en defectos intraóseos, que lo que se obtiene con el debridamiento sólo.

Hidroxiapatita (HA) y fosfatos de calcio.

Este tipo de injertos han sido desarrollados con el fin de disminuir los riesgos y molestias generados por los demás tipos de injertos, ya que son libres de enfermedades como la encefalopatía espongiiforme; además inmunológicamente inertes y libres de cualquier virus ^{13,14}.

Principalmente han sido utilizadas las hidroxiapatitas sintéticas (HA) y los fosfatos de calcio. Estos generalmente son sinterizados mediante polvos químicos en soluciones acuosas que son compactados a altas presiones y temperaturas ¹⁵. La HA generalmente se desarrolla a partir de invertebrados marinos como son los corales, a pesar de los procesos a que son sometidos conservan su estructura original presentando poros de aproximadamente 200m de diámetro los cuales se comunican unos con otros, el tamaño y la interconexión de los poros ayudan a la formación del hueso, si el poro es mayor de 150m favorece la mineralización. Sin embargo la HA de éste tipo no presenta una composición cristalográfica similar a la del hueso, además su solubilidad es mucho menor, lo que no permite su reabsorción. En el caso del fosfato tricálcico puede presentarse reabsorción parcial.

La hidroxiapatita utilizada "in vitro" en cultivos de fibroblastos periodontales, genera un aumento en la capacidad proliferativa de estas células y es un coadyuvante en la comunicación celular al aportar calcio que actúa como segundo mensajero ¹⁶. Lo que significa que este material ayuda a la formación de nuevas células, creando un ambiente más propicio para la reparación y cicatrización periodontal.

No obstante se ha reportado que estos materiales son biocompatibles con los tejidos y son osteoconductivos, la generación o no de inflamación es cuestionable, ya que se ha observado cierta encapsulación de éstos, en respuesta del hospedero a un cuerpo extraño.

El Interpore® 200 es una presentación comercial de HA, presenta poros que se llenan con elementos vasculares posteriormente a su implantación, lo que permitiría la formación de hueso a partir del tejido ocupante ¹⁷. Otros estudios no coinciden con esto afirmando que no hay interacción entre la matriz orgánica y la sintética; también reportan una posible encapsulación del material. ¹⁴.

El Periograf® es una durapatita cerámica, derivada de la hidroxiapatita, se caracteriza por ser cristalina y no reabsorbible. Estudios longitudinales han demostrado la viabilidad de este material en los defectos óseos periodontales ¹⁸.

Otro tipo de HA es la generada con procesos a bajas temperaturas, conocida como Osteogen® que promueve crecimiento óseo en 6 a 12 semanas. Es osteoconductivo y osteofílico, no es osteogénico ni osteoinductivo ¹⁴.

La HA también se ha utilizado con otros fines muy variados; para cubrir dehiscencias en implantes endo-óseos colocados inmediatamente en sitios post-exodoncia ¹⁹, en aumentos de rebordes que van a recibir implantes ¹⁷, o en aumento de rebordes incluso como preparación para tratamiento ortodóntico ²⁰, también para la reconstrucción de reabsorciones severas del maxilar ²¹.

1.4.2. Compuestos sintéticos no cerámicos.

Existen diversidad de materiales plásticos utilizados para rellenos óseos como es el caso del HTR® (Hard Tissue Reemplazamiento), que se ha presentado con características favorables como son la compatibilidad y la porosidad, lo que le permite incorporarse al hueso, también es hidrofílico lo que facilita su manipulación y no es tóxico, se presenta con el potencial de regenerar hueso³³, sin embargo no existe evidencia científica que soporte este concepto. Ha sido utilizado para prevenir hasta el 40 a 60% de la pérdida ósea post-exodoncia así como para aumento de rebordes, también para rellenos óseos²³. Salman y Col reportaron varias características clínicas como son facilidad para su manipulación, homogéneo y no se desplaza, compatibilidad con el hueso y tejidos blandos produciendo poca inflamación, los sitios injertados presentaron un llenado rápido del defecto, previniendo la reabsorción pero sin inducción de formación ósea²², sin embargo el estudio no presenta un seguimiento en el tiempo, tampoco se establece la naturaleza del "llenado". Se ha utilizado clínicamente para recuperar defectos apicales y en sitios post-exodoncia con el fin de estimular la formación ósea²².

Otro material dentro de éste grupo es el Biogran®, consistente en partículas bioactivas de vidrio, que se convierten en un gel rico en sílice, con una cubierta de calcio y fósforo. En este gel se introducen los macrófagos y comienzan a degradarlo, formándose posteriormente células mesenquimatosas las que se diferencian en osteoblastos. Es de más fácil manipulación que las hidroxiapatitas y no presentan tendencia a dispersarse entre los tejidos blandos. La unión entre las partículas resulta de los enlaces cruzados entre los sitios iónicos en el colágeno y los mucopolisacáridos tisulares y los de la capa superficial de calcio y fósforo. El período de reparación posterior a la implantación de éste material es de 3 meses²³.

Se ha utilizado clínicamente para recuperar defectos apicales, en sitios post-exodoncia, para prevenir el colapso del reborde alveolar, también para corregir defectos periodontales y de la cresta ósea^{24,25}. Sotossanti²⁶ reporta un caso donde utilizando el Biogran® encontró que el 90 % del defecto óseo vertical que no involucraba la furca se restablecía en un 80% de la arquitectura ósea ideal. Trabajos realizados por Block²⁷ en 450 pacientes durante un periodo de dos años, mostraron que con el uso de dicho material se obtuvo un llenado óseo del 95% del defecto en la mitad de los casos, a los que se les hizo un seguimiento a un año; la fuente de información no especifica el tipo de defecto ni la metodología utilizada.

Otro material no cerámico es el Ionogram®; considerado un injerto sintético seguro y biocompatible, sin embargo sus partículas pueden ser rodeadas por tejido conectivo denso fibroso y la formación de hueso sólo se limita a la interfase entre el injerto y el hueso. Ha sido utilizado entre otros para tratar compromisos de furca en molares inferiores. El material base es el Ionorem® un ionómero de polimaleinato el cual se forma por la reacción de neutralización entre un polvo de vidrio calcio-aluminio-fluorosilicato y una solución de ácido polialquénico. El material puede presentarse en bloques, cápsulas y como microimplantes ionoméricos porosos de diferentes tamaños²⁸.

Actualmente se está experimentando con un polímero plástico reabsorbible (PAL®) el cual puede servir como "transporte" para las proteínas morfogenéticas óseas, el PAL® se hidroliza en el cuerpo y se excreta en forma de agua y dióxido de carbono, ha sido utilizado para fabricar suturas reabsorbibles. Estudios *in vivo* con ratas han demostrado que es compatible con los tejidos, es reabsorbible y no inhibe el proceso osteoinductivo cuando se aplica combinado con el hueso desmineralizado, produciendo cartílago en dos

semanas y hueso en cuatro, extensa formación de hueso y médula ósea con desaparición completa del PAL®²⁹.

También se está investigando con células osteoblásticas aisladas utilizadas como implante osteoinductivo, generando osificación intramembranosa en ratas a los 14 días de ser implantadas en el músculo, ésta también podría llegar a ser una nueva alternativa para la corrección de los defectos óseos³⁰.

El NORIAN S.R.S. es un sustituto mineral óseo con características físicas y químicas similares a la fase mineral del hueso. Es un material inyectable, endurece rápidamente y tiene una composición y estructura muy similar a la fase mineral del hueso. Se implanta como una pasta cementosa que toma la forma del defecto óseo y endurece *in situ*. Se considera que el NORIAN S.R.S. está completamente cristalizado una vez la reacción química ha finalizado, el biomineral resultante que se obtiene es apatita carbonada también llamada dahalita, la cual tiene características cristalográficas, composición química y solubilidad similar a la del hueso. Hay evidencia de que los osteoclastos remodelan y reabsorben el material^{31,32}. Dadas las características previamente mencionadas, sería interesante evaluar su utilidad en la recuperación de defectos óseos periodontales, sin embargo dichos estudios aún no han sido llevados a cabo.

1.4.3. Injertos óseos

También se han realizado intentos para promover la regeneración periodontal mediante el uso de injertos de hueso. Se han obtenido varios hallazgos, desde los que reportan mayor regeneración en sitios donde se injerta hueso vs sitios controles hasta aquellos que no reportan ventajas o que muestran que no existe una regeneración verdadera, con un epitelio de unión largo entre el nuevo hueso y la superficie radicular¹.

Los injertos óseos se han clasificado como Aloinjertos (alotéricos), Heteroinjertos, Autoinjertos y Xenoinjertos. Estos injertos pueden ser de hueso cortical, hueso trabecular y médula o ambos en combinación con el cortical.

Injertos alotéricos: Tres tipos de aloinjertos óseos están disponibles. Esto incluye hueso iliaco congelado cortical y medular, hueso mineralizado congelado y desecado (FDBA), y hueso desmineralizado desecado congelado (DFDBA).

El FDBA en el tratamiento de defectos óseos es útil para obtener el llenado de más del 50% del defecto, pero mejor aún cuando se combina con hueso autógeno (78%), particularmente en defectos de furcación. Sin embargo también se ha reportado el llenado del defecto con promedios mayores del 50% cuando se compara con sitios donde sólo se realizó debridamiento no existiendo diferencias significativas entre sitios controles (debridados) y experimentales (injertados). Aparentemente no hay estudios histológicos en humanos donde se evalúe el FDBA¹.

Se ha reportado que la desmineralización de hueso cortical favorece su potencial osteogénico por la exposición de las proteínas inductivas colectivamente llamadas proteína morfogenética ósea (BMP) las cuales pueden inducir la diferenciación de osteoblastos ejerciendo un efecto de osteoinducción, de éstas se hablará más adelante en mayor detalle. En el caso de los aloinjertos no desmineralizados no ocurre

osteoinducción pero sí osteoconducción donde el injerto actúa como almacén para la formación de nuevo hueso.

Pruebas clínicas controladas han demostrado que se observa mayor llenado óseo en sitios tratados con hueso desmineralizado desecado (DFDBA) que en aquellos sitios no injertados¹. La utilización de este tipo de injerto experimentalmente en defectos intraóseos humanos demostró mayor cantidad de nueva inserción, neoformación de cemento y ligamento periodontal que en los sitios que no presentaban la utilización del aloinjerto. Estos parámetros fueron evaluados por medio de cortes histológicos a los seis meses de la colocación del injerto, éstos dientes tenían indicación de exodoncia por el grado de compromiso que presentaban.

Froum (1996) realizó un estudio en el que comparó los resultados obtenidos con el DFDBA y los obtenidos con el HTR en el tratamiento de defectos verticales, se hicieron mediciones clínicas y cortes histológicos, en cuanto a la recuperación del nivel óseo y de los niveles de inserción, fueron mejores con el HTR³³.

Investigaciones recientes indican que los autoinjertos comparados con los aloinjertos son más exitosos tanto clínica como histológicamente³⁴.

Los injertos autógenos pueden obtenerse a partir de la cresta ilíaca, pero presentan el inconveniente de la morbilidad del sitio donante.

Se ha planteado el uso de los aloinjertos en combinación con tetraciclina. Los resultados demuestran que no existe variabilidad clínica en cuanto al nivel de inserción al comparar con otras técnicas similares a esta.³⁵

En el caso de los homo o heteroinjertos, su desventaja consiste en que tienen el potencial de provocar respuestas inmunológicas o infecciones cruzadas a pesar de que sean sometidos a tratamientos para disminuir estos riesgos.

Los xenoinjertos, generalmente de origen bovino, en combinación con colágeno han demostrado que aumentan el potencial de regeneración ósea³⁶. Actualmente se encuentran en desuso por el riesgo de transmitir infecciones del tipo de la encefalopatía espongiiforme bovina¹³.

A pesar de que los resultados clínicos son satisfactorios, histológicamente se puede apreciar que los injertos no reabsorbibles y algunos absorbibles (fosfato tricálcico) tienden a encapsularse por tejido conectivo sin formación de hueso.

En resumen, los materiales de injerto funcionan principalmente como rellenos biocompatibles de defectos, pero si se desea un efecto regenerativo deberían utilizarse otro tipo de materiales¹.

1.5 Regeneración tisular guiada (RTG)

Los procedimientos que intentan regenerar las estructuras periodontales perdidas a través de respuestas tisulares diferenciales se conocen como regeneración tisular guiada. Se emplean barreras en forma de membranas con el fin de excluir el epitelio y el córion gingival de la superficie radicular en la creencia de que ellos interfieren con la

regeneración. Este concepto se originó en 1976 por Melcher al sugerir que el tipo de células que repueblan la superficie radicular después de la cirugía periodontal determinan el tipo de inserción que se forma en la superficie radicular. Allí nace el concepto de regeneración tisular guiada en el que membranas haciendo las veces de barreras se utilizan para promover la repoblación selectiva de la superficie radicular facilitando la regeneración periodontal. Los tejidos que pueden dar origen a las células que repueblan la herida periodontal así como la superficie radicular son el epitelial, conectivo, óseo y el ligamento periodontal. Se ha observado que el primer tejido en migrar a la herida quirúrgica es el epitelial, el cual impide la adhesión a la superficie radicular de los otros tejidos³⁷. El tejido conectivo que también cicatriza rápidamente, podría adherirse a la raíz, pero si no está presente el cemento ni el ligamento periodontal, esta inserción fibrosa, es en el mejor de los casos, tenue y puede dar como resultado una reabsorción de la dentina y su descomposición³. El objetivo de la membrana entonces es permitir que las células del ligamento desarrollen su potencial regenerativo y puedan llegar hasta la herida, excluyendo a las epiteliales y conectivas.

Para el tratamiento de furcaciones clase II en molares mandibulares, los estudios muestran ventajas clínicas significativas cuando se utilizan membranas de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) comparado con el debridamiento solo. Con el uso de las membranas se observa una mayor ganancia en cuanto el nivel de inserción, pero no hay diferencias significativas en cuanto al nivel de llenado y densidad ósea^{38,39,40}.

Al tratar defectos interproximales con dichas membranas también se han observado cambios muy positivos. El tratamiento de defectos clase III mandibulares o maxilares han demostrado respuestas menos favorables¹.

El hecho de que la membrana no sea reabsorbible implica la realización de una segunda cirugía para retirarla^{37,41}, debido al riesgo potencial que esto compromete para los tejidos periodontales recién formados o en formación, así como el nuevo trauma quirúrgico, se han realizado grandes esfuerzos en desarrollar membranas reabsorbibles. Las barreras de colágeno bovino con enlaces cruzados así como formulaciones de polímeros bioabsorbibles, han demostrado su utilidad en los procedimientos de RTG. Este tipo de membranas reabsorbibles han demostrado también que producen mejores resultados clínicos para las furcas clase II, así como para defectos intraóseos que cuando se comparan con el debridamiento sólo. No se observan diferencias significativas entre los resultados obtenidos con membranas absorbibles y no absorbibles. Al comparar membranas de ePTFE con membranas absorbibles basadas en ácido poliláctico; de colágeno bovino; de tejido conectivo autógeno; y de duramadre, en el tratamiento de furcas clase II, pocas diferencias clínicas se observan entre los grupos¹. Las comparaciones entre los resultados obtenidos con membranas de ePTFE vs de Ac Poliláctico demuestran que se obtienen resultados clínicos y radiográficos similares^{42,43,44,45}. La ventaja más significativa de las reabsorbibles es que se elimina la necesidad de una segunda cirugía⁴⁵.

Becker y col. evaluaron el tratamiento con membranas reabsorbibles en 31 defectos de furca clase II y 30 defectos de tres paredes intraóseos, encontrando clínicamente después de un año, una ganancia de inserción de 2.1 mm y 2.9 mm respectivamente, además de una reducción en la profundidad del sondaje, en este estudio se tomó como

punto de referencia la situación inicial de cada paciente, por lo cual no hubo grupo control ⁴⁶.

Con esta técnica se ha demostrado que hay una ganancia de densidad ósea en el primer año de salud periodontal ⁴¹. Al comparar esta técnica con la terapia quirúrgica convencional, ambas disminuyeron la placa y la inflamación, en cuanto a los niveles de inserción y la profundidad horizontal del defecto de furca clase II, no se obtuvieron resultados significativos ^{24,41}.

En cuanto a las membranas que utilizan un refuerzo de titanio, se ha observado que muestran un incremento significativamente mayor que los otros grupos incluyendo el nivel de inserción clínica con ganancia coronal al defecto óseo existente. La capacidad de mantener el espacio en estas membranas fue la razón que se sugirió para explicar dicha ventaja clínica ¹.

Uno de los problemas que podrían presentar la utilización de las membranas para regeneración es la colonización bacteriana de las mismas. Se ha sugerido que la exposición de las bacterias a las membranas utilizadas en dicha regeneración pueden ir en detrimento de la regeneración completa ⁴⁷.

Biológicamente siempre existe el riesgo de la colonización bacteriana en la membrana, algunos de los microorganismos con esta capacidad son : *P gingivalis*, *Prevotella*, *Selenomonas* y *Actinomyces viscosus*. A las dos semanas comienza la colonización de las membranas por parte de estos microorganismos ^{48,49}.

Por otro lado, la exposición de la membrana puede influir en la expresión de citoquinas por células humanas del tipo fibroblasto gingival y del ligamento periodontal provenientes de sitios regenerados, citoquinas tales como IL-1, IL-1, IL-4 y IFN- las cuales están asociadas a procesos inflamatorios en la herida periodontal. La producción de tales citoquinas se ha observado mas asociada en los casos en los que hay exposición de la membrana ⁴⁷. Sin embargo, el papel de esos mediadores en la cicatrización de la herida periodontal no ha sido claramente definido, se sugiere que los eventos posteriores a la fase quirúrgica inicial del tejido guiado y la regeneración ósea sean orquestados por una variedad de células con mediadores de la inflamación y factores del crecimiento. Como se dijo anteriormente las células asociadas con la regeneración son capaces de producir citoquinas, pero no se puede todavía concluir si esas citoquinas son benéficas o deletéreas para la regeneración, por lo tanto deben realizarse más investigaciones para determinar cuales citoquinas están asociadas al éxito o fracaso de los procedimientos regenerativos en los pacientes.

1.6 Procedimientos combinados

En este tipo de procedimientos se aprovecha las capacidades de la membrana para excluir el epitelio de la raíz en el momento de la cicatrización y las propiedades osteogénicas del injerto creando un efecto potencial de sinergismo en la regeneración periodontal.

Los estudios pueden básicamente agruparse en tres grupos:

- 1) Utilizando membranas no absorbibles combinada con injertos óseos o sintéticos

2) Membranas absorbibles combinadas con injertos óseos

3) Colgajos posicionados coronalmente combinados con injertos óseos

Anderegg en 1991 demostró experimentalmente que al utilizar injerto óseo en combinación con una membrana daba como resultado una mayor reparación del tejido duro; mientras Caffesse en 1993 establece que no hay diferencias clínicamente significativas en cuanto a profundidad de bolsa, nivel de inserción y mejoría del compromiso de furca.²⁷

En un estudio clínico realizado en 25 pacientes con un diagnóstico de periodontitis avanzada se tomó un grupo control con membrana ePTFE y al grupo experimental se le adicionó el injerto DFDBA además de la utilización de la membrana. Los parámetros evaluados fueron profundidad de la bolsa, margen gingival, nivel de inserción, medidas de tejidos duros durante la fase quirúrgica (de la línea cementaria a la base de defecto). A los 6 meses fueron evaluados mediante una reentrada quirúrgica. Ambos grupos demostraron diferencias estadísticamente significativas de mejoría entre la condición inicial y final antes y después de la terapia, pero no se demostraron diferencias entre ambos grupos ²⁷.

Los resultados han sido variados mostrando mejorías significativas en los defectos de furca clase II tratados con membranas de ePTFE combinadas con injertos óseos comparadas con membranas solas. Caffesse 1990, Wallace 1994 ⁴⁴.

Así mismo la estabilidad a largo plazo de los sitios injertados ha sido mejor que la de los sitios no injertados, claro está que existe controversia al respecto, dado que en algunos estudios no se encuentran diferencias significativas entre ambos procedimientos, también han encontrado más llenado óseo en sitios en los que se ha utilizado la membrana sola que en combinación con el injerto. El mismo comportamiento se ha observado cuando se utilizan membranas reabsorbibles.

Un estudio en animales donde se comparó la reparación periodontal al utilizar una membrana de poliglactin con o sin carbonato de calcio reabsorbible ó HA en combinación con cirugía reconstructiva, concluyó que no hubo diferencias significativas después de 12 meses de cicatrización ⁵⁰. Otro estudio, utilizando membrana bioreabsorbible en combinación con injerto aloplástico de hueso congelado en defectos de furca tipo II, se observó que existe una mayor reducción de la profundidad de la bolsa y un mayor llenado óseo, que en los sitios tratados solamente con la membrana, ⁵¹. En otros estudios donde se comparan los resultados obtenidos al emplear membrana PTFE no reabsorbible combinada con injertos aloplásticos y membranas solas, se observan que no existe diferencias significativas entre ambas ^{25,52}.

Por otro lado, cuando se combina el injerto óseo con los colgajos posicionados coronalmente, no se han demostrado ventajas clínicas cuando se utilizan los colgajos posicionados coronalmente combinados con injertos vs el mismo tipo de colgajo pero sin utilización del injerto ¹.

2. FACTORES QUE DEBEN CONSIDERARSE AL PENSAR EN REALIZAR TERAPIAS REGENERATIVAS ¹.

Aquí se incluyen factores que dependen del paciente así como factores locales dependientes de los dientes comprometidos y/o el tipo de defecto óseo. Así mismo deben tenerse en cuenta algunas consideraciones quirúrgicas.

2.1 Factores dependientes del paciente

Control de placa. El éxito a largo plazo en los procedimientos regenerativos de defectos intraóseos están directamente relacionados al mantenimiento y a los procedimientos para el control de placa, es de esperarse que pacientes que fallen en su higiene son de riesgo para que la enfermedad periodontal continúe su progreso.

Condiciones sistémicas. La diabetes, defectos de los polimorfonucleares, pacientes con artritis reumatoidea así como el estrés entre otras enfermedades se han visto que existe una interrelación entre la presencia de la enfermedad periodontal y la presencia de las diferentes patologías. La respuesta de los pacientes con esas condiciones al tratamiento periodontal regenerativo no ha sido estudiada. Pacientes con condiciones agudas o condiciones sistémicas debilitantes, no son candidatos para cirugías regenerativas.

Edad. No se han demostrado diferencias cuando pacientes entre los 27 a 44 años fueron comparados con pacientes entre los 48 a 66 en términos de respuesta a la regeneración tisular guiada. Hasta hoy no hay datos que sugiera que en adultos saludables, la edad afecte la respuesta posterior a la cirugía regenerativa.

Fumar. Es uno de los grandes factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad periodontal, así mismo tiene efectos deletéreos en la cicatrización de las heridas periodontales. Se ha observado que la ganancia del nivel de inserción con regeneración tisular guiada es menor del 50% de lo que se observa en pacientes no fumadores.

2.2 Factores dependientes del diente

Acá debe incluirse la condición endodóntica del diente comprometido, la infección del canal radicular puede servir como reservorio para la infección del ligamento periodontal vía los canales accesorios o túbulos dentinales.

Movilidad. En términos generales, aquellos dientes móviles sometidos a terapia periodontal, muestran menor ganancia de inserción que los que no presentan movilidad. No hay estudios en relación al efecto directo de la regeneración tisular guiada en la movilidad, pero puede ser prudente limitar la movilidad en aquellos excesivamente móviles.

Características del defecto óseo. Varias investigaciones han evaluado el efecto de las características de los defectos intraóseos en relación a la terapia regenerativa, defectos óseos profundos de 3 ó 2 y 3 paredes mostraron respuestas significativas a la terapia regenerativa. Defectos que comprometían múltiples superficies (próximo, bucal y/o lingual) mostraron respuestas similares a defectos que comprometían superficies proximales solamente. Otros estudios han reportado mucho menos regeneración en defectos de una pared versus de 2 o 3 paredes.

Se ha observado además que la ganancia del nivel de inserción está directamente correlacionada con la cantidad de tejido de granulación formado bajo la membrana, la

capacidad de cubrir el tejido con el colgajo después de la remoción de la membrana, con el sangrado gingival y con el ángulo del defecto radiográfico prequirúrgico (a mayor ángulo menos ganancia en el nivel de inserción. En cuanto al llenado óseo, la misma apreciación se hace en cuanto al ancho del defecto (ángulo amplio).

En el caso de los defectos de furcación, hay evidencia de que la talla inicial del defecto, especialmente la altura vertical, puede tener un impacto significativo. Los defectos clase III pueden ser de buen pronóstico si su altura no excede los 3 mm, se ha demostrado éxito limitado en defectos mayores. Ese tipo de defectos parecen ser los menos ideales candidatos para la regeneración. En los defectos clase II se ha observado una buena respuesta.

2.3 Consideraciones quirúrgicas

Estabilidad de la herida. Fuerzas tensiles sobre el colgajo que le generen movilidad pueden "rasgar" el coágulo de fibrina entre el colgajo y la raíz dando como resultado la aparición de un epitelio de unión largo, de mantenerse inmóvil, podría llegar a presentarse una nueva inserción por tejido conectivo. Pruebas clínicas en humanos utilizando colgajos reposicionados coronalmente en la cual el margen de la herida queda lejos del sitio crítico de cicatrización han mostrado resultados prometedores en el tratamiento de defectos clase II y algunas mejorías en los defectos clase III

Mantenimiento del Espacio. El mantenimiento del espacio es particularmente importante en la regeneración tisular guiada. Si la membrana se colapsa, poco o ningún efecto regenerativo se observa. Las membranas que utilizan un refuerzo de titanio muestran mayores posibilidades de mantener el espacio lo que les proporciona una ventaja clínica sobre las demás.

3. PROCEDIMIENTOS QUE PROMUEVEN LA REGENERACIÓN PERIODONTAL

3.1 Biomodificación de la superficie radicular

La raíz debería proveer una superficie apropiada para la adhesión celular y para que ocurra la inserción de fibras. Los cambios patológicos de la superficie radicular expuesta a la bolsa periodontal incluyen la pérdida de inserción de las fibras colágenas, la contaminación de la superficie radicular por bacterias y/o endotoxinas, y alteraciones en la densidad mineral y composición de la superficie. Se han realizado muchos esfuerzos para modificar la superficie radicular previamente dañada por efecto de la enfermedad periodontal. El detartraje y el alisado radicular alcanzan a eliminar las endotoxinas, pero no permite la regeneración de nueva inserción de tejido conectivo, sino de un epitelio de unión largo.

In vitro se ha demostrado que al desmineralizar la raíz con ácido cítrico o tetraciclina se favorece la migración de los fibroblastos e inserción, probablemente por la exposición de colágeno subyacente a la superficie, algunas veces se observó reabsorción radicular. A pesar de dicha evidencia, clínicamente no se ha visto que haya mayores ventajas utilizando estos acondicionadores radiculares, bien sea con el procedimiento quirúrgico sólo ó en combinación con injertos óseos ó regeneración tisular ¹.

3.2 Papel de los factores de crecimiento en la regeneración periodontal

Los factores de crecimiento son moléculas bioactivas que actúan concertadamente y son responsables de varias funciones e interacciones celulares tales como la mitogénesis, quimiotáxis y diferenciación celular. Se ha demostrado que éstos juegan un papel clave en la cicatrización de la herida .

Múltiples estudios *in vitro* y experimentales en animales han demostrado reparación significativa y/o regeneración cuando se utilizan dichos factores. Factores del crecimiento como son el factor derivado de las plaquetas (PDGF), factor similar a la insulina (IGF), la proteína morfogenética ósea, el factor de crecimiento del fibroblasto y el factor - transformante del crecimiento, pueden jugar un papel positivo en la regeneración periodontal. El IGF y el PDGF, por ejemplo, inducen a la proliferación y migración celular, además parecen estimular la síntesis de proteoglicanos responsables de la reparación tisular. Estos ya han sido utilizados en la regeneración periodontal^{53,54}. Giannobile et al (1996) concluyó que se obtenían mejores resultados cuando se utilizaron combinados el PDGF-BB con el IGF-I.

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs)

Las BMPs inducen a la formación endocondral de hueso cuando la matriz ósea es colágeno insoluble^{55,56}. Se ha logrado determinar que las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) son secretadas en el cartílago y el hueso cuando están en el proceso de diferenciación, pueden jugar múltiples papeles en el desarrollo embrionario y de la organogénesis, incluyendo la esqueletogénesis y el desarrollo de los tejidos craneofaciales y dentales¹². Además se consideran que son homólogas del factor beta de crecimiento. La implantación intramuscular o subcutánea de matriz de hueso desmineralizada resulta en la diferenciación de hueso endocondral lo que implica la presencia de tales proteínas que inducen la formación de hueso en la matriz. Una de ellas fue identificada como osteogenina, que fue aislada a partir de matriz ósea bovina. Su secuencia aminoacídica revela una estructura primaria única, la cual es idéntica a la BMP-3 humana por lo tanto se le dio el mismo nombre de osteogenina. Algunas BMPs humanas como son la BMP-2 y la BMP-4 fueron identificadas, otras más han sido reconocidas y también llamadas proteínas osteogénicas (Ops), como son la OP-1 (BMP-7, BMP-5 ó BMP-6), DPP,60A.

Tanto las nativas como las recombinantes inducen formación ósea endocondral. Las BMPs muestran secuencias de homología con miembros de las superfamilias de los factores transformantes del crecimiento (TGF-), ampliamente distribuidos en vertebrados e invertebrados, éstos factores afectan en amplio grado los procesos de diferenciación durante el desarrollo embrionario. Son reguladores multifactoriales del crecimiento celular en sistemas en desarrollo y pueden influir en una amplia variedad de procesos de diferenciación incluyendo la condrogénesis, hematopoyesis y diferenciación de células epiteliales. Además el TGF- es un componente prominente de la matriz extracelular del hueso, sin embargo su papel *in vivo* en la regulación ósea no es claro. El TGF- bien sea purificado de las plaquetas o por técnicas recombinantes, no inicia la formación de hueso endocondral en ensayos *in vivo*. Pero es probable que después de la iniciación (inducción) de la diferenciación ósea, promovida por las BMPs, la cascada osteogénica pueda ser inducida y mantenida por una variedad de factores del crecimiento incluyendo los TGF-. El término iniciación (o inducción) del hueso

endocondral debería reservarse a los fenómenos desencadenados por las BMPs y sus moléculas relacionadas.

Desde el punto de vista de perspectiva celular y molecular, la reparación y regeneración de los tejidos periodontales deben ser considerados como procesos altamente integrados comprometiendo interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular. La biosíntesis y el ensamblaje supramolecular de la matriz extracelular de diferentes tejidos periodontales determinará en último término la extensión de la reparación de la unidad periodontal. La matriz extracelular provee el armazón para la regeneración de varios componentes tisulares y además, puede jugar papeles fisiológicos importantes en el secuestro de factores del crecimiento y diferenciación comprometidos en la reparación, regeneración y el remodelado.

El complejo de señales celulares, moleculares y mecánicas pueden guiar y regular la angiogénesis y la invasión vascular regulando la topografía de la matriz extracelular. La angiogénesis es de primordial importancia en la reparación tisular. La invasión vascular dentro de la recién depositada matriz extracelular es crítica para la fabricación y el modelado de tejidos en regeneración. En la herida periodontal las fuentes de angiogénesis son: el ligamento periodontal, las superficies de endostio expuestas del hueso alveolar y el periostio. La invasión vascular es un pre-requisito para la formación ósea.

Las BMPs presentan una importante interacción con componentes de la matriz extracelular, por ejemplo, la osteogenina (BMP3), la BMP-4 y el TGF- se unen al colágeno tipo IV, uno de los principales constituyentes de la membrana basal, al colágeno tipo I y tipo IX así como a la heparina. Las BMPs se almacenan en las membranas basales. Es posible que el colágeno tipo IV y otros componentes de la matriz cercanas a las células endoteliales de los capilares invasores puedan unir proteínas angiogénicas y morfogenéticas óseas y presentarlas a ellas localmente en una forma inmovilizada para responder a células mesenquimáticas y osteoprogenitoras a iniciar la angiogénesis y osteogénesis. Dada la interacción tan estrecha entre las BMPs y el TGF- con el colágeno IV, se ha sugerido que las acciones biológicas de las familias de las BMPs son reguladas por componentes de la matriz extracelular así como por el colágeno tipo IV que funciona como sistema de entrega secuestrando los mediadores y promotores involucrados en la diferenciación ósea endocondral. Se ha sugerido al endotelio capaz de la diferenciación osteoblástica. Células provenientes de los capilares invasores como son las endoteliales así como los pericitos pueden ser fuente de células osteoprogenitoras. Teniendo en cuenta la evidencia recopilada del papel crucial de los componentes de la membrana basal de los vasos sanguíneos en la osteogénesis se sugiere, que las macromoléculas de la matriz extracelular pueden unir factores del crecimiento y de diferenciación, protegerlos a ellos de la degradación proteolítica, modular una rata de liberación lenta de ellos y finalmente, orientarlos en una conformación óptima para iniciar localmente la formación ósea. Por otro lado ellos modulan la diferenciación fenotípica de las células osteoblásticas. Así el papel instructivo de la matriz extracelular puede ser modulada por la afinidad de los componentes de la matriz por factores de crecimiento y diferenciación solubles en la fase sólida regulando localmente la regeneración tisular.

Los componentes de la MEC del hueso actúan como portadores de la expresión funcional de las BMPs. La matriz ósea de colágeno provee de un sustrato óptimo para el

anclaje de las células progenitoras y la subsecuente proliferación y diferenciación en osteoblastos.

El FDDDB incrementa la regeneración de una nueva inserción de tejido conectivo en raíces sumergidas y no sumergidas. La osteogenina aislada de la matriz ósea humana, cuando se reconstituye con FDDDB incrementa la nueva inserción por tejido conectivo y la regeneración alveolar.

Los retos para el futuro de la regeneración periodontal con respecto a las BMPs, serán determinar entre otros:

- 1) Cuales son las poblaciones celulares originadas desde el espacio del ligamento periodontal y del hueso residual que responden a las BMPs?
- 2) La significancia biológica de las BMPs es otra área promisoría para la investigación. Tiene la presencia de múltiples formas de BMPs alguna significancia terapéutica?

La dirección futura dependerá de una óptima combinación y o el desarrollo de un perfil estructura-actividad de los miembros de la familia de los BMP

- 3) Desde una perspectiva terapéutica, hay necesidad de focalizar la investigación en la formulación de sistemas de transporte para las BMPs, los cuales deberán ser inorgánicos, no inmunogénicos, deberá promover una rápida invasión vascular y mesenquimática y debería remodelarse y reabsorberse una vez el proceso regenerativo se haya dado.

La regeneración periodontal puede ser una realidad en el futuro cercano. Comprender a nivel molecular algunos mecanismos que regulan la iniciación de la formación ósea y particularmente de la cementogénesis tendrá importantes implicaciones para la terapia periodontal. Un avance importante será la identificación, el aislamiento y clonación de los receptores de BMPs, lo cual ayudaría al desarrollo de terapias novedosas para la formación del aparato perdido. Esto puede ayudar a diseñar estrategias terapéuticas basadas en la biología celular de las interacciones matriz-célula en beneficio del paciente periodontal ¹².

Estudios experimentales en animales han mostrado que se induce a una mayor regeneración de cemento ligamento y hueso; en defectos periodontales tratados con la aplicación de las BMPs, que en los casos donde no se utilizó la proteína ^{55,56}.

Sin embargo hay que considerar una serie de requisitos para poder lograr que estos estudios experimentales puedan ser aplicados clínicamente como son: Determinar cual o que combinación de factores es la óptima, dados los tejidos involucrados; Cual es la concentración óptima para cada factor; cual es el mejor vehículo para llevarlos al sitio a regenerar; cual sería la secuencia óptima de liberación de los factores; cuál es la variabilidad de respuesta del factor y cuales son los efectos colaterales o variables dependientes del paciente tales como inflamación, fumar, movilidad dental u oclusión, y factores sistémicos del paciente. En la medida que se comprenda la capacidad de varios factores de crecimiento para regular los tipos celulares involucrados en la regeneración se podrían realizar avances en nuestra capacidad para regenerar el periodonto.

Algunos estudios han sugerido que la cantidad de BMP en un injerto de DFDBA es muy poca para inducir formación ósea y que si la osteoinducción sucede, quizás otras proteínas podrían estar involucradas en dicho proceso. Se sugiere que el DFDBA contiene cantidades de BMP activa. Como podría esperarse, la BMP se encontró a niveles reducidos comparado con volúmenes similares de hueso fresco no procesado ¹.

3.3 Factores de crecimiento asociados al cemento

El cemento radicular tiene varias características distintivas: Es avascular, no tiene inervación, no sufre un remodelado significativo (como sí lo tiene el hueso) pero presenta una deposición lenta; tiene funciones distintas al hueso. La principal función del cemento en salud es servir de inserción a las fibras del ligamento periodontal a la superficie radicular.

Antes de desarrollar técnicas para la regeneración periodontal, se deben entender primero los mecanismos moleculares y celulares los cuales regulen la formación y destrucción de los tejidos periodontales.

El proceso de diferenciación de los osteoblastos esta asociado a la expresión de una variedad de proteínas extracelulares relacionadas al hueso, incluyendo la osteoclastina, osteonectina y la sialoproteína ósea. Estas proteínas se cree que median las interacciones entre las células y la matriz extracelular, incluyendo el movimiento celular, adherencia y biomineralización.

Acerca de las BMPs se sugiere que juegan un papel significativo en el reclutamiento de células osteoprogenitoras a sitios de formación y reparación ósea.

Se ha demostrado que el cemento y el ligamento periodontal no se forman en ausencia de la vaina epitelial radicular de Hertwing y de la membrana basal derivada de la misma, estos hallazgos combinados con el hecho de que la destrucción y liberación de productos de la vaina ocurren al tiempo de la formación del cemento, soportan la hipótesis de que las proteínas derivadas de la vaina se requieren para la diferenciación odontoblástica. Esta hipótesis puede explicar el papel del epitelio en el fenómeno complejo de la formación de cemento primario, pero no puede dilucidar los mecanismos de la formación de cemento regenerativo en la ausencia aparente de células epiteliales. No se sabe aún si los restos epiteliales de Malassez pudieran participar en la regeneración o en la formación de cemento secundario.

Tanto el EGF (Epidermal Growth Factor) como TGF- se expresan durante el desarrollo radicular, sin embargo su papel durante la cementogénesis aún no se ha establecido.

Además de los factores de crecimiento presentes en el hueso, incluyendo la familia de los TGF-, el factor básico del crecimiento del fibroblasto, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I y tipo II y el factor derivado de las plaquetas, pueden estar presentes en el cemento. La importancia de esos factores para la regeneración del cemento apenas se está explorando, pero está claro que determinar los factores de crecimiento presentes en el cemento saludable proveerá claves importantes, como los factores necesarios requeridos para restaurar el cemento perdido por el proceso de la enfermedad. Mientras hay un acuerdo general en que las células que componen los tejidos del periodonto tienen la capacidad de regenerarlo, las células específicas

responsables de la estimulación de nuevo cemento en la etapa post desarrollo deberán ser clarificadas.

Análisis de los patrones cinéticos de las células progenitoras en procedimientos regenerativos sugieren que las células bien sean del ligamento periodontal o de tejido alveolar circundante poseen la capacidad para migrar y adherirse a las superficies radiculares desnudas y diferenciarse en cementoblastos⁵⁷.

Recientemente dos proteínas, una con actividad mitogénica y otra con propiedades de adherencia celular, que están específicamente asociadas al cemento han sido aisladas. Si tales proteínas afectan las líneas celulares relacionadas a la cementogénesis, podría ser posible utilizarlas como reguladores para alterar y controlar los procesos naturales de cicatrización de las heridas periodontales.

Se evaluó la capacidad de la proteína de adherencia derivada del cemento (CAP) para interactuar con componentes de la matriz extracelular del cemento y de afectar selectivamente las poblaciones celulares periodontales. Esta proteína incrementó la adhesión de fibroblastos, probablemente por una secuencia RGD, no tuvo reacciones cruzadas con la fibronectina, osteopontina o la sialoproteína ósea tipo II y se localizó únicamente en la matriz del cemento. La CAP tiene alta afinidad por la hidroxiapatita y baja afinidad por el colágeno, tiene sí una alta afinidad por la fibronectina (FN) así como a los complejos FN-colágeno tipo I, sugiriendo que la FN puede mediar la unión de la CAP al colágeno.

La CAP aumenta dependiendo la dosis y selectivamente la adhesión de esas poblaciones celulares a las superficies radiculares (células de hueso alveolar, células de ligamento periodontal, y fibroblastos gingivales) se aumentaron la adhesión a las superficies radiculares en un 300%, 250% y 150% respectivamente. Para migración celular los resultados fueron similares a los que se obtuvieron con la adhesión. La CAP no tuvo efectos en las células epiteliales. Esos datos sugieren que las diferentes poblaciones celulares periodontales difieren en sus capacidades para reconocer y responder a esta proteína. La CAP está relacionada al desarrollo del fenotipo cementoblástico. Esto junto con el efecto selectivo de la CAP en poblaciones de células periodontales sugieren que esta proteína puede estar comprometida en la formación de una nueva inserción⁵⁸.

Algunos estudios han demostrado que el cemento contiene sustancias que influyen en la migración adherencia y crecimiento de células periodontales y sus síntesis de matriz. Este estudio caracterizó los factores de crecimiento presentes en el cemento y aisló unas especies las cuales parecen ser diferentes a otros mitógenos⁵⁹.

Se determinó la presencia de un factor de crecimiento derivado del cemento (CGF) el cual fue solamente mitogénico, sin embargo su actividad fue potenciada por el factor de crecimiento epidérmico o por pequeñas cantidades de plasma derivada del suero. Fue mitogénico para células gingivales, del ligamento periodontal, fibroblastos de la piel y para células musculares. Esas actividades, como sus propiedades cromatográficas indicaron que el CGF puede ser el mismo factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); sin embargo al destruir su actividad mediante la reducción, no se generaron subunidades como si se logra en el PDGF, por otro lado anticuerpos contra PDGF no inhibieron su actividad mitogénica como si lo hacen contra el PDGF. Por lo tanto parece ser que el CGF y el PDGF son moléculas diferentes.

La presencia de CGF y otros factores del crecimiento en el cemento indican que esas sustancias influyen a las células presentes en cemento y o el ligamento periodontal adyacente, encía y dentina. Interesantemente, la actividad mitogénica parece estar ausente o presente solamente en bajas concentraciones en estructuras las cuales están en contacto con el cemento. Esas observaciones indican que el cemento tiene el potencial de regular el metabolismo y recambio de los tejidos circundantes, aunque aún no está claro como se liberan sus componentes desde la matriz. Es probable que el cemento como otros tejidos calcificados sirvan como sitio de almacenaje para esas moléculas las cuales son liberadas desde la matriz durante la inflamación. El CGF y otros componentes del cemento podrían así jugar un papel en la formación del tejido conectivo y la restauración de su inserción a la superficie radicular, previamente expuesta a la enfermedad periodontal ⁵⁹.

4. ÉXITO TERAPÉUTICO EN LA TERAPIA REGENERATIVA Y ESTABILIDAD DEL PERIODONTO REGENERADO A LARGO PLAZO.

El nivel de inserción clínica como patrón de evaluación en la terapia periodontal ha sido ampliamente aceptado para determinar el éxito o fracaso de la terapia regenerativa. Sin embargo, dicha medición no mide exactamente el nivel coronal de la inserción de tejido conectivo a la superficie radicular. Ganancias en el nivel de inserción clínico las cuales no son resultado de regeneración periodontal pueden ocurrir después del tratamiento. Mientras la ganancia en inserción clínica puede representar regeneración, ellas también pueden representar resolución de la inflamación del tejido y reorganización de las fibras colágenas, relleno óseo, y nueva inserción a la superficie radicular mediada por un epitelio de unión largo. El llenado óseo es el único componente del periodonto regenerado que puede ser exactamente medido clínicamente. Pero esto implicaría realizar una segunda cirugía de reentrada, pero no distingue entre el hueso que está insertado a la superficie radicular vía un epitelio de unión largo o un ligamento periodontal, así como evaluaciones en las que hay una verdadera regeneración del periodonto o donde ha ocurrido una nueva inserción por tejido conectivo. Las mediciones clínicas en las re-entradas no permiten establecer entonces si hubo regeneración o cicatrización mediada por otros tejidos bien sea epitelio o conectivo. La evaluación histológica permanece como el único método confiable para determinar la naturaleza del aparato de inserción resultante de los intentos terapéuticos para regenerar el periodonto.

Ahora bien, considerando la estabilidad en el tiempo del periodonto regenerado se debe aclarar que lo que constituya estabilidad a largo plazo permanece sin definir.

Algunos reportes acerca de la estabilidad después del tratamiento de GTR solo o combinado con procedimientos de injertos han sido publicados. Defectos intraóseos tratados con GTR han sido monitoreados hasta 5 años después del tratamiento inicial, viéndose estabilidad a 3, 4 y 5 años después del tratamiento, sin cambios. Se ha obtenido excelente estabilidad a 4 años en sitios intraóseos tratados con procedimientos de GTR en pacientes con buen control de placa y con visitas de mantenimiento. Algunos pacientes que no tuvieron un adecuado control de placa, así como visitas de mantenimiento, mostraron una recurrencia significativa en sitios tratados.

En un estudio en el que se tomaron 44 pacientes con diagnóstico de periodontitis severa, a los cuales inicialmente se les dió instrucciones de higiene oral y se sometieron a un

alisado radicular, posteriormente se realizó regeneración tisular en defectos intraóseos (en el reporte no se aclara que tipo de membrana se utilizó); el grupo control consistió en cirugía convencional. La duración del seguimiento fue de cuatro años y se encontró que no hubo diferencias significativas en cuanto a la pérdida de inserción obtenida inicialmente en ambas terapias ⁶⁰.

Los resultados a largo plazo después de procedimientos del tipo de regeneración tisular guiada, sugieren que el periodonto regenerado es estable en pacientes que tienen un buen control de placa y que acuden al mantenimiento ¹. Desafortunadamente, la mayoría de los estudios clínicos han mostrado que no existe una resolución completa de los defectos periodontales cuando se utiliza la regeneración periodontal guiada ⁴⁷.

No obstante la gran variedad de alternativas para tratar la enfermedad periodontal, en términos generales los intentos terapéuticos de regeneración periodontal están limitados a áreas de regeneración completa (hueso, cemento y ligamento periodontal recién formados) y reparación incluyendo nueva inserción por tejido conectivo (por adaptación del tejido conectivo o cemento) y una nueva inserción mediada por epitelio.

Ambos, reparación y regeneración son mecanismos comprometidos en la respuesta a intentos regenerativos alrededor de los dientes naturales ¹.

5. CONCLUSIONES

- La suspensión del progreso de la enfermedad periodontal y el mantenimiento de las estructuras remanentes puede obtenerse, en la mayor parte de los casos, mediante las terapias periodontales convencionales, quirúrgica y no quirúrgica, por lo cual pueden ser calificadas como satisfactorias ya que pueden proveer una dentición que funcione en salud y comodidad por el resto de la vida del paciente. Sin embargo, para la mayoría de los casos, no permiten la regeneración periodontal.
- En el llenado óseo, a pesar de que se observe la restauración clínica del tejido óseo en un defecto periodontal tratado, no conlleva necesariamente la presencia o ausencia de regeneración periodontal o una nueva inserción de tejido conectivo.
- No obstante se demuestren mejoras significativas en la profundidad al sondaje y en los niveles de inserción clínica con la utilización de los distintos tipos de injertos, ellos actúan casi exclusivamente como rellenos biológicos que inducen poco relleno óseo y una muy limitada regeneración periodontal.
- La evidencia es concluyente en cuanto a que es posible obtener regeneración periodontal en humanos después de utilizar procedimientos de regeneración tisular guiada, con o sin combinación con injertos óseos.
- Los procedimientos de regeneración tisular han demostrado cambios clínicos positivos y significativos más que lo que se obtiene con el debridamiento sólo en compromisos de furca clase II tanto mandibulares como maxilares en el aspecto bucal. Datos similares existen para defectos intraóseos. La evidencia sugiere que el uso de injertos óseos o de procedimientos de RTG producen igual beneficio clínico al tratar defectos intraóseos. Se requieren más investigaciones para

evaluar los procedimientos de RTG para compararlos con o combinarlos con injertos óseos en el tratamiento de defectos intraóseos.

- Aunque hay algunos datos que sugieren resultados esperanzadores en las furcaciones clase II, la ventaja clínica de los procedimientos combinando las técnicas regenerativas actuales deberá demostrarse. Se requieren de pruebas clínicas randómicas adicionales con suficiente poder para demostrar el potencial útil de éstas técnicas.
- Los resultados obtenidos posterior a los intentos regenerativos permanecen de alguna manera variables con diferencias en los resultados entre los estudios y sujetos individuales. Alguna de ésta variabilidad esta relacionada al paciente en términos del control de placa, los procedimientos de mantenimientos así como hábitos personales (ej. Fumar). Variaciones en los defectos seleccionados a estudiar pueden también afectar la predecibilidad de los resultados a lo largo con otros factores.
- Las técnicas regenerativas presentes permiten cantidades significativas de regeneración en sitios localizados en dientes específicos. Sin embargo, si la regeneración completa comienza a ser una realidad, todavía se requieren estímulos adicionales para incrementar los procesos regenerativos.
- Antes de desarrollar técnicas para la regeneración periodontal, se deben entender primero los mecanismos moleculares y celulares los cuales regulen la formación y destrucción de los tejidos periodontales. La regeneración periodontal total podría ser una realidad en el futuro cercano. Comprender a nivel molecular los mecanismos involucrados en la regeneración, y particularmente de la cementogénesis tendrá un impacto de gran magnitud para la terapia periodontal.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Annals of Periodontology. 1996 World Workshop in Clinical Periodontology. 1996; 1:621-670.
2. Ray W. Periodontal disease. The New England Journal of Medicine 1990; 9: 373-379.
3. Lindhe. Periodontología. 2da. ed. Editorial Panamericana
4. Carranza. Periodontología Clínica de Glickman. 7ma. ed. Editorial Interamericana. 1990
5. Page R. Periodontal therapy : prospects for the future. J Periodontol 1993; 64:744-753.
6. Barrios. Periodoncia: Su fundamento biológico. Editorial Barrios. 1989; 879 -899.
7. Garrett S. Effects of nonsurgical periodontal therapy on periodontitis. J Clin Periodontol 1983;10: 515-523.
8. Lim LP, Davies W. Comparison of various modalities of "simple" periodontal therapy on oral cleanliness and bleeding. J Clin Periodontol 1996 ; 23: 595-600.
9. Slots J. Position paper . Systemic antibiotics in periodontics. J Periodontol 1996; 67:831-838.
10. Genco R. Antibiotics in the treatment of human periodontal diseases. J Periodontol 1981; 52:(9) 545-558.
11. Howell H. Blocking periodontal disease progression with anti-inflammatory agents. J Periodontol 1993; 64:(8): 828-833.

12. Periodontal Regeneration: potential role of bone morphogenetic proteins. *J Periodont Res* 1994;29:225-235.
13. Henney JE. Memorandum to Manufacturers of FDA-regulated products.
Department of Health Human Services, Food and Drug Administration. Dec 17,1993.
14. Ricci et Al. Evaluation of a low-temperature calcium phosphate particulate implant material: physical-chemical properties and in vivo bone response. *J Oral Maxillofac Surg* 1992 ; 50:969-978
15. Augmentation of cementless femoral stems to improve initial stability using a reabsorbable calcium-phosphate bone mineral substitute. Comunicación directa con Norian Corporation. 1994.
16. Alliot-Licht B , et al. Effects of Hydroxyapatite particles on periodontal ligament fibroblast like cell behavior . *J Periodontol* 1997; 68:158-165.
17. Mentag P., Kosinski T. Hydroxyapatite-augmented sites as receptors for replacement implants. *J. Implantol* 1989;15: 114-123.
18. Raymond Y, Elizabeth, and col. Longitudinal evaluation of durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defects after 3 years. *J Periodontol* 1984; 55(11): 633-637.
19. Knox R., Lee K, Meffert R. Placement of hydroxyapatite coated endosseous implants en fresh extraction sites: A case report. *The International J. of Periodontics & Restorative Dentistry* 1993;13(3): 245-252.
20. Mayer T., Basdra E, Komposch G y col. Localized alveolar ridge augmentation before orthodontic treatment. *J. Oral. Maxillofacial Surgery* 1994; 23: 226-228.
21. Cawood J., Stoelinga P, Brouns J, Reconstruction of the severely resorbed (class VI) maxilla. *J Oral & Maxillofacial Surgery* 1994;23: 219-225.
22. Salman., Kinney Lisa. Clinical response of hard tissue replacement (HTR) polymer as an implant material in oral surgery patients. *J. of Oral Implantology* 1992; 18(1): 270-281.
23. Schepers E, Ducheyne P. The application of bioactive glass particles as filler material for bone lesions. The 17th annual meeting of society for biomaterial 1991.
24. Siritat, Katetsuwan, Jeffcoat. Comparison between 2 surgical techniques for the treatment of early -onset periodontitis. *J Periodontol* 1996 ; 67: 603-607.
25. Gouldin AG, Fayad S , Mellonig JT. Evaluation of guided tissue regeneration in interproximal defects III membrane and bone vs membrane alone. *J Clinical Periodontol* 1996; 23: 485-491.
26. Sotossanti Jhon S. Calcium Sulfate-Aided Bone Regeneration: A case Report.. *Periodontal Clinical Investigations* 1995;17(2):10-15 .
27. Biogran® is the first oral bone graft material to be awarded CE mark of quality in Europe. *Medco forum* 1995; 2:8.
28. Hurzeler, Einsele, et al. Bone augmentation using a synthetic bone graft in dogs. *J of Oral Rehabilitation* 1994; 21: 373-382.

29. Saltoh, Takata, Nikal y col. Effects of polylactic acid on osteoinduction of demineralized bone: Preliminary study of the usefulness of polylactic acid as a carrier of bone morphogenetic protein. *J. of Oral Rehabilitation* 1980; 21: 431-438.
30. Nagahara K., Mouri K, Kanetmasu N, et al. An *in vivo* evaluation of an osteoinductive implantable material produced by osteoblastic cells *in vitro*. *The International J. of Oral & Maxillofacial Implants* 1994; 9: (1): 41-48.
31. Pool, Robert, Constanz Brent, Ison Ira C et al. Coral chemistry leads to human bone repair, skeletal repair by *in situ* formation of the mineral phase of bone. *Science* 1995; 267: 1772, 1796-1799.
32. The material science of NORIAN SRS, skeletal repair system. Comunicación directa con Norian corporation.
33. Froum SJ Human histologic evaluation of HTR polymer and freeze dried bone allograft *J Clin Periodontol* 1996; 23:615-620.
34. Becker, Urist, Becker B, et al. Clinical and histologic observations of sites implanted with intraoral autologous bone grafts or allografts. 15 human case reports. *J Periodontol* 1996; 67(10):1025-1033.
35. Masias, Melloning, Brunsvold et al. A clinical evaluation of demineralized freeze dried bone allograft in combination with tetracycline in the treatment of periodontal osseous defects. *J Periodontol* 1996; 67(8): 770-781.
36. Clergeau L, Danan M, Clergeau S. Healing response to anorganic bone implantation in periodontal intrabony defects in dogs. Part I. Bone regeneration. A microradiographic study. *J Periodontol* 1996; 67(2):140-149.
37. Tukna CN, Yukna RA. Multicenter evaluation of bioabsorbable collagen membrane for guided tissue regeneration in human class II furcations. *J Periodontol* 1996;67(7): 650-654.
38. Cortellini P, Piniprato G, et al. Periodontal regeneration of human intrabony defects with bioresorbable membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol* 1996; 67: 217-223.
39. Iversen B, Albandar JM, et al. Bone density changes after 1 year in periodontal lesions treated surgically with or without ePTFE membrane placement. *J Clin Periodontol* 1996 ; 23: 512-516.
40. Nygaard-Ostby P, Tellefsen G, et al. Periodontal healing following reconstructive surgery : effect of guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 1073-1079.
41. Dubrez B, Duroux P, Cimasoni G. Bone density of class II furcation lesions treated by guided tissue regeneration (a follow up study by digital analysis of superimposable radiographs). *J Clinical Periodontol* 1996; 23 : 882-888.
42. Da Costa Noble R, et al. Evaluation of bioabsorbable elastin-fibrin matrix as a barrier in surgical periodontal treatment. *J Periodontol* 1996; 67: 927-934.
43. Christgaun M, Schmalz G, et al. Periodontal regeneration of intrabony defects with resorbable and non resorbable membranes : 30 month results, *J Clin periodontol* 1997; 24: 17-27.
44. Bouchard P, Giovannoli JL, et al. Clinical evaluation of bioabsorbable regenerative material in mandibular class II furcation therapy. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 511-518.
45. Byamagka, Scott and col. clinical evaluation of demineralized-uncortical ilium-strips for guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1996; 67: 803-815.

46. Becker W, Becker B, Mellonig J, et al. A prospective multicenter study evaluating periodontal regeneration for class II furcation invasions and intrabony defects after treatment with a bioabsorbable barrier membrane : 1- year results. *J Periodontol* 1996; 67(7): 641-649.
47. Cytokine production by cells adherent to regenerative membranes. Wakabayashi RC, Iha DK, Niu JJ, Johnson PW. *J Periodont Res* 1997;32:215-224.
48. De sanctis M, Zucchelli G et al. Bacterial colonization of barrier material and periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 1039-1046.
49. Giano Ricci et al. In vitro permeability evaluation and colonization of membranes for periodontal regeneration by porphyromonas gingivalis. *J Periodontol* 1996; 67: 490-496.
50. Moon I-S, Chai J-K et al. Effects of poliglactin mesh combined with resorbable calcium carbonate or replateform hidroxiapatite on periodontal repair in dogs. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 945-951.
51. Lupke P, Mellonig JT et al. A clinical evaluation of bioresorbable barrier with and without decalcified freeze dried bone allograft in the treatment of molar furcations. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 440-446.
52. Riza Killic, et al. Guided tissue regeneration in conjunction with hidroxiapatite collagen grafts for intrabony defects. *J Clin Periodontol* 1997; 24:372-383.
53. Bartol M, Raven A. Grow factor modulation of fibroblasts in simulated wound healing. *J periodont research* 1996; 31: 205-216.
54. Gianobille W, Hernandez R, et al. Comparative effects of platelet- derived grow factor-BB and insulin- like grow- I, individually and in combination , on periodontal regeneration Macaca fascicularis. *J Periodont Res* 1996; 31: 301-312.
55. Ripamonti U, et al. Brief communication : bone morphogenetic proteins induced periodontal regeneration in the Baboon. *J Periodont Res* 1994; 29: 439-445.
56. Kinoshita A, et al. Periodontal regeneration by application of recombinant human bone morphogenetic protein 2 to horizontal circumferential deffects created by experimental periodontitis in Beagle dogs. *J Periodontol* 1997; 68: 103-109.
57. Molecular factors regulating development and regeneration of cementum. *J Periodont Res* 1993; 28: 550-559.
58. Pitaru S; Savion N, Hekmati H, Olson S, Narayanan SA. Molecular and cellular interactions of a cementum attachment protein with periodontal cells and cementum matrix components.. *J Periodont Res* 1993; 28: 560-562.
59. Narayanan SA, Yonemura K. Purification and characterization of a novel growth factor from cementum. *J Periodont Res* 1993;28:563-565.
60. Cortellini P, Piniprato GP et al. Long term stability of clinical attachment following guided tissue regeneration and conventional therapy. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 106-111.

Dirección para correspondencia:

Andrés Orozco G

Calle 4 Sur #43 AA 26 Of 220

Medellín
Colombia
aorozco@epm.net.co
