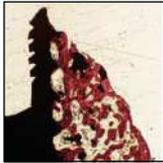


Estudio experimental piloto sobre el aumento de la cresta lateral utilizando proteína morfogenética 2 en perros



Motofumi Yamashita, DDS¹/Myron Nevins, DDS²
 Archie A. Jones, DDS³/John Schoolfield, MSc⁴
 David L. Cochran, DDS, PhD⁵

La pérdida de múltiples dientes en la zona posterior de la mandíbula a menudo da lugar a una cresta deficiente para la rehabilitación protésica. Se han utilizado múltiples estrategias para regenerar el hueso perdido, sin embargo, los resultados son muy variables. Varias estrategias utilizan el tratamiento combinado para que el proceso sea más predecible. En este estudio experimental realizado en perros se creó un defecto crónico que posteriormente se trató con una de estas cuatro terapias: 1) autoinjerto, 2) proteína morfogenética ósea recombinante humana 2 (rhBMP-2) en una esponja de colágeno absorbible (ACS), 3) ACS enrollada en una matriz de cerámica y colágeno, y 4) rhBMP-2 en ACS alrededor de la matriz de cerámica y colágeno. Se utilizaron dos tornillos metálicos para mantener el espacio. Después de 2 meses, los tornillos metálicos se extrajeron y se colocó un implante dental endoóseo en el hueso regenerado. Dos meses más tarde se procedió al sacrificio de los animales y las muestras se prepararon para su estudio histológico. Solamente se utilizaron 5 animales, evaluándose cada zona experimental de forma individualizada. Dado el número reducido de animales y la variabilidad observada, no se hallaron diferencias cuantitativas entre las cuatro zonas experimentales evaluadas. Todas las estrategias dieron lugar al crecimiento de hueso nuevo. Se observó hueso nativo denso en las zonas autoinjertadas y en las zonas tratadas con rhBMP-2 y ACS. Las zonas tratadas con la matriz de cerámica y colágeno, con y sin rhBMP-2 en ACS presentaron residuos cerámicos y amplias zonas porosas. El hueso se observó en diferentes grados a lo largo de la superficie implantaria. Estos resultados sugieren que pueden utilizarse múltiples estrategias para aumentar el hueso horizontalmente en la zona posterior de la mandíbula en perros. Es interesante destacar que la rhBMP-2 combinada con un transportador de colágeno que no mantiene el espacio arrojó densidades óseas similares a las del autoinjerto en este modelo. (Rev Int Odontol Restaur Period 2010; 14:456-469.)

La eficacia de la osteointegración depende de que exista una cantidad y calidad suficientes de hueso para alojar el cuerpo del implante. En las zonas donde existe hueso suficiente para alojar el implante, su colocación tiene resultados predecibles con un porcentaje de éxito elevado¹. Es necesario aumentar el volumen de hueso en las zonas edéntulas locales que se han visto comprometidas por diferentes procesos, como enfermedad periodontal, mala técnica de extracción, envejecimiento o ausencia de función, y traumatismo. El aumento de la cresta alveolar es un método comúnmente aceptado para la reconstrucción de la cresta reabsorbida previo a la colocación de implantes dentales.

Existe una variedad de defectos óseos a considerar, pero suelen describirse como de diseño horizontal o vertical. Los materiales para el injerto son:

¹Vice Director, Funakoshi Research Institute of Clinical Periodontology, Fukuoka, Japan.

²Associate Clinical Professor, Harvard School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts, USA.

³Associate Professor, Department of Periodontics, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA.

⁴Statistician, Department of Academic Technology Services, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA.

⁵Professor and Chairman, Department of Periodontics, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA.

Correspondencia: Dr. David L. Cochran, Department of Periodontics, MSC 7894, University of Texas Health Science Center at San Antonio, 7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, TX 78229-3900; fax: 210-567-3643; e-mail: cochran@uthscsa.edu.

autoinjertos, aloinjertos, xenoinjertos y aloplásticos y se utilizan en forma particulada y en bloque. A pesar de que se ha considerado el hueso autógeno como *gold standard*, su uso es complicado porque necesita una zona secundaria de extracción. La extracción extraoral no está exenta de riesgos como dificultad al andar, parestesias, hemorragias, dehiscencia de la herida con infección concomitante y cantidad insuficiente para una zona oral². Por tanto, se han utilizado varios materiales de injerto óseo como alternativa al hueso autógeno. Sin embargo, aún no está claro cuál es el material alternativo óptimo. Una alternativa biomimética ideal debe imitar al hueso autógeno, tener una biocompatibilidad equivalente, permitir la repoblación de células osteoprogenitoras y mineralizar³. Además, debe ser conveniente desde el punto de vista quirúrgico y permanecer localizado en la zona del implante, así como reabsorberse en un período de tiempo razonable.

La proteína morfogenética ósea recombinante humana 2 (rhBMP-2), utilizada con una esponja de colágeno absorbible (ACS) ha logrado la aprobación de las autoridades reguladoras y su capacidad osteoinductiva ha sido demostrada ampliamente en modelos preclínicos y ensayos clínicos⁴⁻¹⁴. Se han realizado varios estudios para evaluar la eficacia de la rhBMP-2 en el aumento de cresta alveolar y de suelo sinusal^{10,11,14-18}. Un ensayo clínico aleatorio y controlado realizado en humanos dio lugar a la formación de hueso nuevo sólido cuando se utilizó para regenerar defectos de la pared vestibular de heridas de extracción comprometidas. Éstos y otros estudios

indican que el transportador de colágeno tiene una capacidad de mantenimiento del espacio limitada debido a la compresión del tejido blando^{9,16,17,20}. En general, el efecto de los factores de crecimiento depende del material transportador y se han investigado varios transportadores para el colágeno. Esponjas de colágeno, hidroxapatita y fosfato tricálcico beta (FTC-b), por ejemplo, han sido considerados todos ellos transportadores eficaces^{9,16,20}. Recientemente, un estudio evaluó una esponja de cerámica-colágeno (colágeno tipo 1 con cerámica bifásica con un 15 % de hidroxapatita y un 85 % de FTC-β) como agente de volumen utilizada en combinación con rhBMP-2/ACS para la fusión vertebral en conejos²¹. El estudio demostró que la rhBMP-2/ACS con la esponja de cerámica-colágeno logró una fusión vertebral coherente.

El objetivo de este estudio fue evaluar la formación de hueso nuevo durante el aumento de la cresta y alrededor de los implantes dentales endoóseos en defectos óseos estandarizados tratados con rhBMP-2 incorporada en una ACS y una matriz de cerámica-colágeno en un modelo canino. El aumento de hueso se determinó in vivo utilizando un calibrador y se evaluó histológicamente.

Materiales y método

Se prepararon cuatro zonas en los maxilares inferiores de 5 perros (dos en la izquierda, dos en la derecha) de manera que pudieron examinarse cuatro condiciones experimentales en cada perro. Las zonas se prepararon

en la misma visita quirúrgica que la extracción de los dientes. Una intervención quirúrgica posterior permitió colocar los materiales para el aumento. Posteriormente se realizó una tercera intervención quirúrgica para colocar un implante dental en cada una de las cuatro zonas experimentales de cada uno de los 5 perros.

Diseño y superficies del implante

Los implantes dentales endoóseos fueron cilindros sumergidos con un diseño de tornillo y se fabricaron con titanio puro comercial de grado 4. El diámetro externo con las espiras era de 3,3 mm y la longitud total de 8 mm. La superficie de los implantes era al chorreado arenoso con grano grueso (0,25 a 0,5 mm de grano de corindón) y grabada con ácido clorhídrico/sulfúrico (SLA) que provocó dos niveles de rugosidad de 2 a 4 mm y de 20 a 40 mm en cada implante.

Animales de estudio

Este estudio se realizó en 5 perros raperos (foxhound) machos de aproximadamente 2 años de edad con un peso corporal de 30-35 kg. Los animales estaban desparasitados y estuvieron en cuarentena. Se alojaron en una sala especialmente diseñada para animales de experimentación y fueron alimentados con una dieta de laboratorio estándar. El protocolo experimental fue autorizado por el San Antonio Institutional Use and Care of Animals Committee del Health Science Center de la Universidad de Texas.

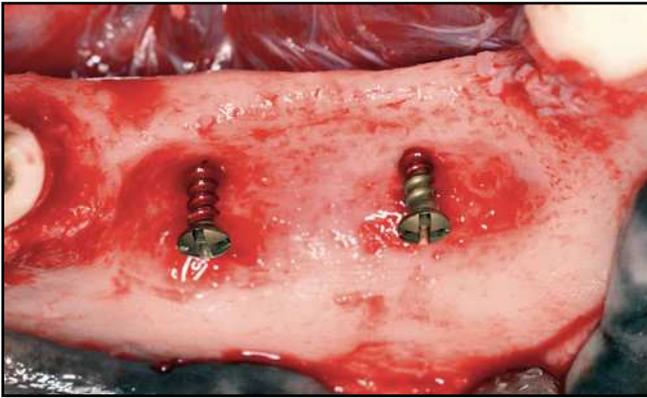


Figura 1a Fotografía clínica que muestra un defecto típico creado en el maxilar inferior posterior. En cada proceso se colocaron dos tornillos metálicos en la placa ósea lingual gruesa para sostener el colgajo vestibular sobre el injerto óseo.



Figura 1b Zona del defecto tratada con rhBMP-2/ACS. La mitad de la esponja se colocó sobre la zona y la parte superior e inferior se dobló en el defecto, creando tres capas de injerto.

Intervención quirúrgica

Extracción

Las extracciones de los dientes mandibulares se realizaron bajo anestesia general y condiciones asépticas en un quirófano utilizando una solución de pentotal sódico al 4 % (Abott Laboratories) a una dosis de 0,4 ml/kg de peso corporal como premedicación. Los perros se colocaron sobre una manta térmica, se intubaron y se anestesiaron con isoflurano (Aerane, Ohmeda Carbide) al 1,5-2% y se monitorizaron con un electrocardiograma durante la cirugía.

Tras realizar incisiones creviculares se levantaron colgajos vestibulares y linguales y se extrajeron dos premolares (PM2 y PM3) y el primer molar (M1). Antes de la extracción, los dientes se seccionaron para prevenir la fractura y se realizó el raspado de las piezas dentales adyacentes. En

este momento se creó un defecto de 20 x 10 x 5 mm extrayendo la placa vestibular del hueso de PM2, PM3 y M1. Los márgenes de la herida se adaptaron y se cerraron con puntos sueltos. Después de la extracción dental, los perros recibieron una dieta blanda durante 7 a 14 días. Después de 7 a 10 días los animales se anestesiaron brevemente para quitar los puntos y realizar una limpieza dental adicional.

Aumento de cresta

Doce semanas después de la extracción de los dientes se realizó la cirugía de aumento en todos los perros bajo las mismas condiciones operatorias que durante la extracción dental. Para la cirugía se utilizaron cuatro técnicas diferentes. La localización de las diferentes intervenciones de aumento se aleatorizaron estadísticamente.

- Autoinjerto. Se obtuvo hueso autógeno de la superficie mandibular vestibular tanto apical como distal al segundo molar. Esto se logró perfilando una zona cortical y extrayendo y recogiendo el hueso esponjoso en esta zona. El hueso autógeno se implantó en el defecto para reconstruir la cresta. Dos tornillos en cada defecto de aumento sirvieron para mantener el espacio en las zonas aumentadas (figura 1).
- rhBMP-2. Se inyectó rhBMP-2/ACS (0,43 mg/ml) en una esponja de colágeno tipo 1 (Infuse, Medtronic) durante 15 min y se cortó la lámina de esponja de colágeno, se dobló en tres y se le dio la forma apropiada para ajustarla al defecto. Se utilizaron dos tornillos para fijar el injerto al defecto, que actuaron como mar-



Figura 2a Zona del defecto tratada con rhBMP-2/ACS. La mitad de la esponja se colocó sobre la zona y la parte superior e inferior se dobló en el defecto, creando tres capas de injerto.



Figuras 2b y 2c Fotografía clínica que muestra cómo se colocó el colágeno (con y sin rhBMP-2) en el defecto. (izquierda) De forma similar a la figura 2a, la mitad de la esponja de colágeno se colocó sobre la zona del defecto y luego se cortó una pieza de la matriz de colágeno-cerámica y se colocó en el defecto para aumentar la anchura de la cresta injertada. (derecha) La parte superior e inferior de la esponja de colágeno se dobló sobre la matriz, creando dos capas externas de esponja de colágeno sobre la matriz.

cadore de referencia en esta y otras zonas (figura 2a).

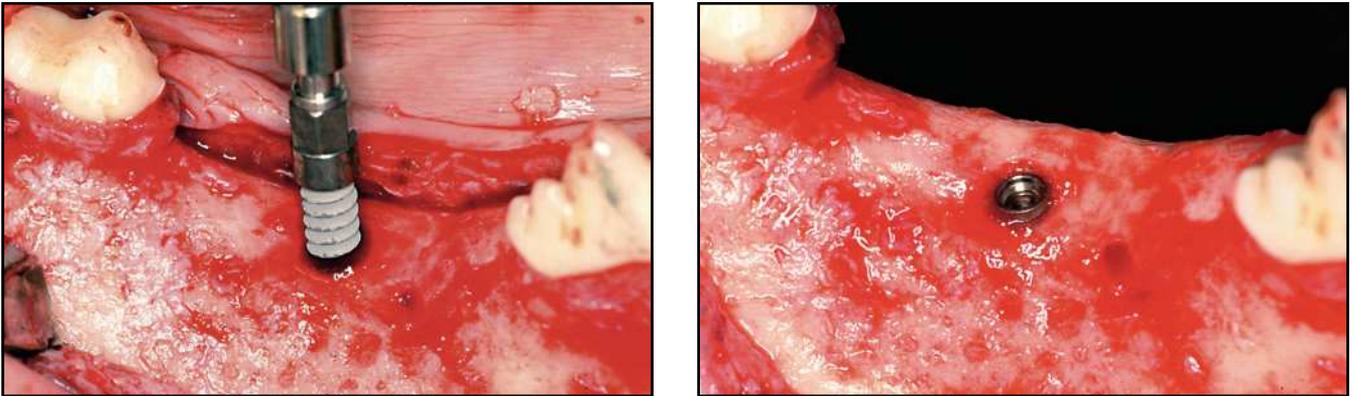
- Matriz/rhBMP-2/ACS. Se cortó una porción adecuada de matriz de la esponja de cerámica-colágeno (colágeno tipo 1 con cerámica bifásica con un 15 % de hidroxiapatita y un 85 % de FTC- β (Mastergraft Matrix, Medtronic)) y se modeló según cada defecto. Posteriormente, la rhBMP-2/ACS se enrolló alrededor del injerto y se fijó al defecto mediante dos tornillos (figuras 2b y 2c).
- Matriz/ACS. Se cortó el tamaño apropiado de matriz y se modeló

según cada defecto. Posteriormente la ACS sola se enrolló alrededor del injerto y se fijó al defecto mediante dos tornillos.

Colocación del implante

Ocho semanas después de la cirugía de aumento se colocaron implantes endoóseos de titanio sumergidos bajo las mismas condiciones operatorias controladas. Se levantaron colgajos linguales y vestibulares; la cresta ósea edéntula se aplanó quirúrgicamente y se extrajeron los tornillos antes de colocar el implante. Entonces se colocó un implante entre los agujeros del tornillo

en el hueso aumentado de cada una de las cuatro zonas. El aspecto lingual del implante se colocó contra la placa alveolar lingual nativa remanente. La osteotomía implantaria se logró mediante los instrumentos de reducción de torque recomendados a 500 rpm con irrigación salina fría. Se prepararon las zonas de osteotomía con una fresa helicoidal de 2,2 mm y luego una fresa helicoidal de 2,8 mm. Estas zonas se rebajaron manualmente según las instrucciones del fabricante. Posteriormente se colocó el implante de forma manual en la cresta aumentada (figura 3). Los colgajos se reproximaron y se



Figuras 3a y 3b (izquierda) Colocación del implante sumergido dos meses después de la cirugía de injerto. (derecha) Tras la colocación, el extremo superior del implante se alineó con el nivel óseo. Obsérvese que los dos tornillos metálicos se retiraron, pero el implante dental se colocó entre ellos.

suturaron. Los puntos se retiraron después de 10-14 días.

Sacrificio

Dieciséis semanas después de la cirugía de aumento óseo, los animales fueron sacrificados y se obtuvieron las muestras en bloque. La eutanasia se realizó con una sobredosis de pentobarbital sódico (100 mg/kg peso) por vía intravenosa. Se resecaron los segmentos del maxilar inferior con los implantes y se sumergieron en una solución de formaldehído al 4 % combinado con cloruro de calcio al 1 % para su estudio histológico.

Preparación histológica

Las muestras se deshidrataron en una serie de etanoles y se incrustaron en metacrilato de metilo. Se obtuvieron cortes no calcificados de aproximadamente 500 μ m de grosor utilizando una sierra de diamante de baja velocidad con refrigeración. Se obtuvieron dos cortes vestibulolinguales con un grosor

final de 80 μ m de aproximadamente la parte media de cada implante gracias a un sistema de corte-pulido (Exakt). Los cortes se tiñeron con azul de toluidina y fucsina básica y se evaluaron histomorfométricamente.

Medición de la anchura de la cresta aumentada

La anchura de la cresta se midió con un calibrador después de crear el defecto. La anchura de la cresta aumentada se midió después del sacrificio. Ambas mediciones se realizaron aproximadamente 4 mm por debajo de la cresta alveolar en mitad del defecto utilizando dos tornillos como referencia. La diferencia se calculó como la anchura de la cresta aumentada (ACA).

Análisis histométrico

La evaluación microscópica de los cortes histológicos se realizó utilizando un microscopio óptico conectado a una

cámara digital de alta resolución con una interfaz a un monitor. Se utilizó el programa Morphometry (ImageJ 1.40, Research Service Branch, NIH) para medir los siguientes parámetros.

Contacto hueso-implante

El grado de osteointegración entre la superficie de cada implante y el hueso aumentado se expresó en mm al igual que la distancia de contacto hueso-implante (CHI). Se calculó el porcentaje de CHI midiendo linealmente la longitud de hueso en contacto con respecto a una longitud estandarizada del implante desde la primera hasta la sexta espira. Se realizaron mediciones separadas para las superficies vestibular y lingual de cada implante.

Densidad ósea

En este estudio también se midió la densidad ósea (DO) del hueso regenerado. La región de la medición de la DO se calculó en cuatro regiones de interés (RDI): superior (vestibular y lingual) e inferior (vestibular y lingual). Cada RDI se extendió horizontalmente

Tabla 1 ACA (mm) a las 16 semanas

Injerto	Perro					Media \pm DE
	1	2	3	4	5	
Autoinjerto	4	4	5	4,5	5,5	4,6 \pm 0,7
rhBMP-2/ACS	4	3,5	2,5	4,5	7	4,3 \pm 1,7
Matriz/rhBMP-2/ACS	4	5	6	5	5,5	5,1 \pm 0,7
Matriz/ACS	7	5	8	4	5,5	5,9 \pm 1,6
Conjunto						5,0 \pm 1,3

ACA = anchura de la cresta aumentada; DE = desviación estándar.

1 mm desde la superficie del implante, mientras que la distancia vertical se midió desde la cresta del primer CHI hasta el final del implante cilíndrico. La DO se expresó como el porcentaje del área ósea con respecto a la medición del área total de la RDI. Uno de los autores que no intervino en el tratamiento quirúrgico realizó análisis histométricos en condiciones de enmascaramiento. Todas las mediciones histométricas se exportaron a una hoja de datos utilizando un sistema de numeración para mantener el enmascaramiento a lo largo de toda la obtención y el análisis estadístico de los datos.

Análisis de los datos

Se realizó el promedio de los valores de cada par de cortes histológicos de las zonas implantarias para obtener valores representativos únicos del CHI, % CHI, y DO en las RDI de cada zona implantaria. Además de obtener los valores de DO de cada RDI, se realizó el prome-

dio de la DO vestibular, lingual y del resto de RDI. Se notificaron los promedios de las mediciones de interés de los grupos de tratamiento. En cada medición se realizó un análisis de variabilidad mixto (ANOVA), comprobando las diferencias en el tratamiento de las zonas implantarias y controlando al mismo tiempo cualquier variabilidad entre animales. Si alguna de las pruebas F para el efecto del tratamiento de la zona implantaria fue estadísticamente significativa se realizaron tests t de Student con ajuste de Bonferroni para identificar diferencias de tratamiento en los defectos. Los resultados cuya $P < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Dado que este fue un estudio piloto, no se realizó un análisis de la potencia antes de la experimentación; sin embargo, se realizó un análisis retrospectivo de la potencia basado en resultados piloto para determinar el tamaño de la muestra necesario para detectar diferencias significativas entre los grupos tratados con autoinjerto y rhBMP-2/ACS.

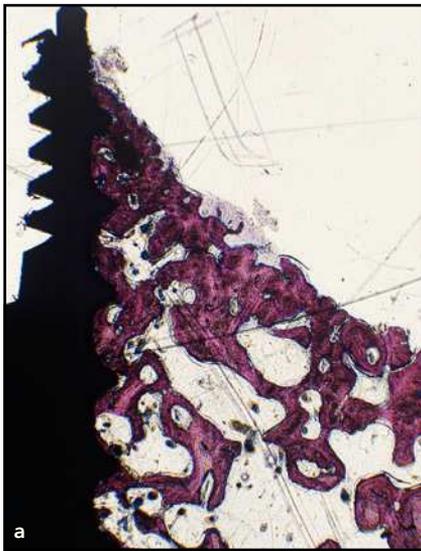
Resultados

Hallazgos clínicos

Todos los defectos cicatrizaron sin complicaciones y se colocaron todos los implantes. Los implantes también cicatrizaron sin complicaciones y el análisis radiográfico de los bloques histológicos demostró un CHI estrecho y ausencia de radiolucidez periimplantaria (no se muestran los datos).

Medición de la ACA

No se observaron diferencias promedio significativas entre los cuatro grupos tratados con respecto a la anchura de la cresta aumentada ($F = 1,55$, $P = 0,25$). La ACA varió considerablemente en las zonas implantarias, oscilando entre los 2,5 y los 8 mm. En todas las zonas implantarias, el promedio del aumento fue de $5,0 \pm 1,3$ mm (tabla 1).



Figuras 4a y 4b Dos cortes histológicos diferentes de una zona tratada con (a) hueso autógeno y (b) rhBMP-2/ACS (10x).

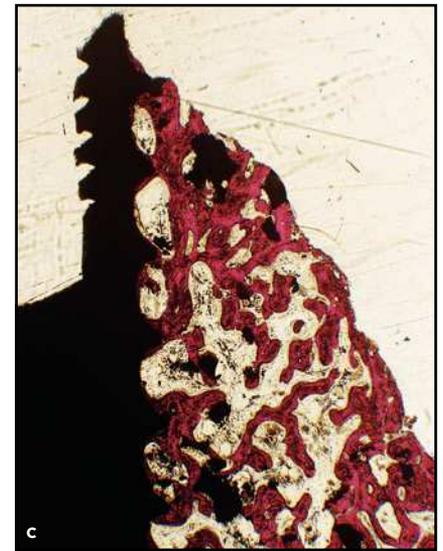


Figura 4c Corte histológico de una zona tratada con matriz rhBMP-2/ACS (10x).



Figura 4d (superior) Imagen a grandes aumentos de una partícula de colágeno-cerámica incorporada en el hueso recién regenerado (100x).

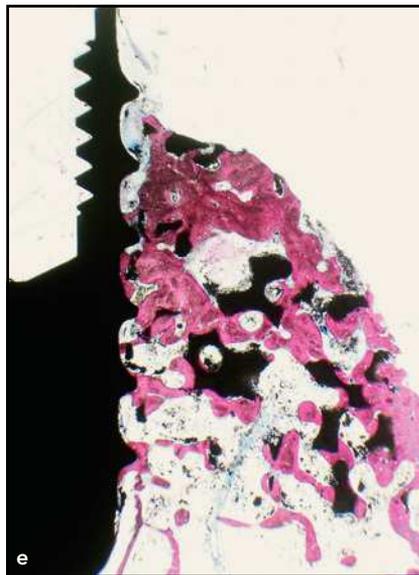


Figura 4e (derecha) Imagen a bajos aumentos de una zona tratada con matriz/ACS (10x). Obsérvese la cantidad de hueso perdido en el extremo superior del implante.

Observación histológica del hueso vestibular aumentado

Zonas autoinjertadas

Cinco implantes se colocaron en zonas aumentadas con autoinjerto (figura 4a). En general, el hueso era denso y mostraba un excelente remodelado con pocos indicios de partículas residuales

de injerto. La forma de la cresta vestibular fue buena en las cinco zonas llegando cerca del extremo del implante.

Zonas rhBMP-2/ACS

Cinco implantes se colocaron en zonas regeneradas con rhBMP-2/ACS (figura 4b). En general, las zonas presentaron una regeneración ósea excelente y el

hueso era denso, maduro y con sistema de Havers presentes. Tres zonas presentaron hueso vestibular muy denso, es decir, hueso compacto similar al hueso nativo. Dos zonas demostraron hueso vestibular delgado; sin embargo, esto pareció ser resultado de la angulación del implante.

Zonas de matriz/rhBMP-2/ACS

Cinco implantes se colocaron en zonas aumentadas con matriz/rhBMP-2/ACS (figura 4c). Después de 16 semanas, todas las zonas presentaron restos de matriz en el hueso vestibular. Sin embargo, las partículas de matriz se incorporaron directamente al hueso recién formado amorfo y laminar (figura 4d). En general, el hueso nuevo alrededor de la matriz mostró un buen remodelado. Una zona demostró la presencia de hueso muy delgado en la superficie del implante vestibular, de nuevo como consecuencia, probablemente, de la angulación del implante.

Zonas matriz/ACS

Cinco implantes se colocaron en zonas aumentadas con matriz/ACS (figura 4e). Después de 16 semanas se observaron partículas de matriz de gran tamaño y más restos en el hueso vestibular que en las zonas tratadas con matriz/rhBMP-2/ACS. Sin embargo, tres zonas demostraron hueso recién formado llegando a la zona superior del implante.

Observación histológica en las RDI

Zonas autoinjertadas

La superficie del implante y la zona ósea estuvieron prácticamente ocupadas por hueso. El remodelado ya había empezado y la mayor parte del hueso recién formado estaba sustituido por hueso laminar.

Zonas rhBMP-2/ACS

En estas zonas, la superficie del implante casi estaba cubierta por completo con hueso maduro. Casi todo el hueso recién formado había sido sustituido por hueso laminar y los sistemas de Havers eran evidentes.

Zonas matriz/rhBMP-2/ACS

La superficie del implante casi estaba cubierta por completo por hueso. El remodelado era evidente con zonas en las que aún existía hueso amorfo. También existían pequeñas cantidades de hueso laminar. Podían apreciarse restos de partículas de matriz. Además, la DO era elevada.

Zonas matriz/ACS

La superficie del implante de nuevo estaba cubierta casi por completo por

hueso. El remodelado era evidente pero la mayor parte del hueso era hueso laminar inmaduro. Se observaron muchas partículas de matriz en el hueso recién formado. Sin embargo, no se observó tejido conjuntivo alrededor de las partículas de la matriz, y el hueso regenerado contactaba directamente con las partículas.

Análisis histométrico

Se observó una variabilidad significativa intra y entre animales. La considerable variabilidad entre perros y el tamaño reducido de la muestra de las cinco zonas implantarias por tratamiento contribuyeron a la ausencia de significancia estadística de los análisis que compararon los promedios de los resultados del tratamiento. Aunque no fueron estadísticamente significativas, pudieron observarse determinadas tendencias al examinar la respuesta de los tejidos entre los grupos de tratamiento.

CHI

Tras 16 semanas de cicatrización en la superficie vestibular del implante, el promedio del % CHI osciló entre $68,0 \pm 19,0\%$ en el grupo matriz/ACS y el $87,5 \pm 6,6\%$ del grupo rhBMP-2/ACS, sin diferencias significativas entre grupos ($F = 2,03$, $P = 0,16$). Después de 16 semanas de cicatrización de la superficie lingual del implante, el promedio del % CHI osciló entre $85,1 \pm 6,7\%$ del grupo matriz/ACS y el $91,1 \pm 5,0\%$ del grupo matriz/rhBMP-2/ACS, sin diferencias significativas entre grupos ($F = 0,69$, $P = 0,57$). No pudo medirse el porcentaje de CHI en las zonas

Tabla 2

Parámetro	Autoinjerto	rhBMP-2/ACS	rhBMP-Matriz/ rhBMP-2/ACS	Matriz/ACS
Superficie vestibular	85,7 ± 8,2	87,5 ± 6,6	74,0 ± 15,3	68,0 ± 19,0
Superficie lingual	87,2 ± 5,1	88,9 ± 6,3	91,1 ± 5,0	85,1 ± 6,7

CHI = contacto hueso-implante.

Tabla 3 % DO en las RDI de las zonas tratadas a las 16 semanas (media ± desviación estándar)

RDI	Autoinjerto	rhBMP-2/ACS	Matriz/ rhBMP-2/ACS	Matriz/ACS
Vestibular total	56,9 ± 8,8	66,9 ± 11,3	51,6 ± 12,1	59,2 ± 14,0
Vestibular superior	66,5 ± 15,6	70,7 ± 12,3	55,2 ± 17,4	68,3 ± 11,3
Vestibular inferior	47,3 ± 19,3	63,0 ± 10,3	48,1 ± 10,7	50,1 ± 17,3
Lingual total	78,5 ± 12,5	68,4 ± 12,8	64,1 ± 10,8	69,4 ± 13,0
Lingual superior	85,4 ± 7,9	77,3 ± 14,8	74,7 ± 13,4	77,4 ± 16,6
Lingual inferior	71,5 ± 18,9	59,6 ± 16,8	53,5 ± 8,5	61,4 ± 16,2
Todas las RDI	67,7 ± 6,0	66,0 ± 11,4	57,9 ± 10,2	64,3 ± 11,5

DO = densidad ósea; RDI = región de interés.

implantarias tratadas con autoinjerto y rhBMP-2/ACS en uno de los perros. Los resultados completos se muestran en la tabla 2.

DO

Después de 16 semanas de cicatrización, no se observaron diferencias significativas en el promedio de los grupos de tratamiento con respecto al porcentaje de DO en las RDI individuales ni en las RDI combinadas, teniendo todas las pruebas F una $P > 0,30$. El promedio de la DO en la RDI vestibular osciló entre $47,3 \pm 19,3$ % de las zonas tratadas con autoinjerto en la RDI vestibular inferior y el $70,7 \pm 12,3$ % de las zonas tratadas con rhBMP-2/ACS en la RDI vestibular superior. El promedio de la DO en la RDI lingual osciló entre el $53,5 \pm 8,5$ % de las zonas tratadas con matriz/rhBMP-2/ACS en la RDI lingual

inferior y el $85,4 \pm 7,9$ % de las zonas tratadas con autoinjerto en la RDI lingual superior. La DO de las RDI vestibulares no pudo medirse en una zona implantaria tratada con rhBMP-2/ACS. Los resultados completos se muestran en la tabla 3.

Discusión

Las ventajas evidentes de utilizar materiales de injerto de hueso no autógeno es que no es necesario disponer de una zona donante para la extracción de hueso. En la actualidad se comercializan diferentes sustitutos de injerto óseo sintético y un mediador biológico (factor de crecimiento) y se han evaluado en las intervenciones de aumento de hueso. El estudio aquí descrito investigó cuatro intervencio-

nes de aumento y la osteointegración de los implantes dentales sumergidos colocados en las zonas aumentadas. Se comprobaron todas las condiciones del injerto en el maxilar inferior canino. Estos implantes lograron la osteointegración durante un período de cicatrización de 2 meses tras el aumento de la cresta. Todos los implantes presentaron un contacto directo de la superficie implantaria con grandes cantidades de hueso, que mostró remodelado y osteonas adyacentes a la superficie implantaria. En las observaciones histológicas, el hueso aumentado de las zonas tratadas con rhBMP-2/ACS presentó la regeneración más madura. Esto puede explicarse por el hecho que la rhBMP-2 es un agente de diferenciación y que esta combinación de transportador/factor de crecimiento facilita el crecimiento de las células progenitoras. Así pues, las células reclutadas pueden diferenciarse en células productoras de hueso. Pueden observarse algunas tendencias; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el CHI y la DO en los cuatro procesos de aumento diferentes, probablemente debido al tamaño reducido de animales y de zonas implantarias utilizados en este estudio piloto. Además, en este experimento, se investigó la cicatrización 2 meses después de la colocación del implante. Dado que la cicatrización es un proceso dinámico, es probable que estos resultados difieran en diferentes momentos puntuales tras la colocación del implante.

El CHI en el aspecto vestibular demostró que los cuatro grupos de tratamiento lograron un porcentaje ele-

vado de CHI, que osciló entre el 68,8 y el 87,5 %. No se observaron diferencias promedio significativas entre el % de CHI entre autoinjerto y los otros 3 materiales de aumento (rhBMP-2/ACS, matriz/ rhBMP-2/ACS, matriz/ACS) en las superficies vestibulares. Esto significa que no se rechazó la hipótesis estadística de que los niveles promedio de osteointegración de los implantes colocados en los tres tipos de zonas tratadas con materiales de injerto fueron equivalentes a los de las zonas tratadas con autoinjertos. Sin embargo, este hallazgo no implica que los cuatro tratamientos presentasen una osteointegración equivalente a causa del número reducido de zonas y del hecho de que solamente se evaluase un momento puntual transversal. El promedio del % CHI basado en las superficies vestibulares de las zonas tratadas con rhBMP-2/ACS (87,5 %) fue el mayor porcentaje promedio entre los grupos, siendo el segundo porcentaje más alto el del autoinjerto (85,7 %). Este resultado puede deberse al efecto estimulador de la proteína rhBMP-2 en las poblaciones de células precursoras óseas. En las superficies linguales de las zonas tratadas con autoinjertos y con rhBMP-2/ACS, los valores del CHI también presentaron porcentajes promedios elevados, del 87,2 y el 88,9 %, respectivamente, lo que indica que se lograron niveles similares de osteo-integración en las zonas tratadas con autoinjertos y rhBMP-2/ACS al analizar el hueso nativo adyacente. Por el contrario, el promedio del % de CHI de las zonas tratadas con matriz/rhBMP-2/ACS y matriz/ACS en las superficies vestibulares (74,0 y 68,0 %) fue aproximadamente un 17 % menor que el pro-

medio en las superficies linguales (91,1 y 85,1 %). Un posible motivo de estos resultados es que la presencia de partículas de la matriz pudo haber afectado al grado de osteointegración.

En un estudio previo realizado en perros, Von Arx y cols.¹⁸ notificaron un CHI menor en los implantes colocados con un protocolo gradual en comparación con este estudio. Ese estudio investigó el CHI de implantes no sumergidos con una superficie pulverizada con plasma de titanio colocados en zonas aumentadas previamente. Se comprobaron cuatro técnicas de injerto con tres materiales diferentes de injerto óseo y se compararon con el hueso nativo. El CHI en ese estudio osciló entre el 59 y el 75 %. Sin embargo, hay que destacar que entre los resultados del estudio aquí descrito, los valores promedio del CHI en el aspecto vestibular con autoinjerto (85,7 %) y con rhBMP-2/ACS (87,5 %) aumentaron más de un 10 % que los valores promedio del CHI en las zonas de hueso nativo en el estudio anterior (73,7 %). El aumento del CHI en este estudio podría haber sido consecuencia de la diferencia entre las superficies pulverizada con plasma de titanio y SLA. De forma alternativa, las intervenciones de aumento del estudio aquí descrito pudieron resultar en una mayor DO, y esto explicaría el mayor CHI. Estos resultados implican que los niveles de efectividad del hueso autógeno y la rhBMP-2/ACS como materiales de injerto podrían ser similares.

La DO en los aspectos vestibulares mostró que los cuatro grupos de tratamiento arrojaron una amplia variedad de porcentaje promedio de la DO en las RDI (47,3 a 70,7 %). Sin embargo, no

se observaron diferencias promedio significativas cuando se compararon los cuatro grupos en términos de área vestibular total, área vestibular superior o área vestibular inferior. De nuevo, la amplia variabilidad entre perros y el tamaño reducido de la muestra dificultaron la detección de diferencias promedio mediante el ANOVA. Por ejemplo, para detectar una diferencia entre el autoinjerto y la rhBMP-2/ACS con respecto a la DO en la zona vestibular total hubiese sido necesario un tamaño de muestra de 34 zonas (17 por tratamiento) para detectar un efecto del tratamiento mediante el test F con ANOVA a un nivel de probabilidad del 0,05 y con una potencia del 80 %.

Con respecto a los valores promedio, la DO promedio fue más elevada con rhBMP-2/ACS entre los cuatro tratamientos en cuanto al área vestibular total, área vestibular superior y área vestibular inferior. En el área vestibular total, el porcentaje promedio de DO con rhBMP-2/ACS fue un 10 % mayor que con el autoinjerto. Comparando las áreas vestibular y lingual totales, el valor promedio de la DO para la rhBMP-2/ACS en el área vestibular total (66,9 %) fue similar al del área lingual total (hueso nativo, 68,4 %), mientras que el resto de grupos presentaron un promedio de DO en el área vestibular total un 10 % menor que el promedio en el área lingual total. El promedio de la DO del grupo tratado con matriz/rhBMP-2/ACS fue más de un 10 % menor que el promedio del resto de grupos en la RDI vestibular superior, principalmente debido a la mala respuesta en un perro, que también presentó otra zona implantaria seccionada sin

éxito con respecto a la RDI vestibular.

En este estudio, los autores no examinaron la DO en las zonas fuera de las RDI. Restos de partículas de matriz se observaron en el hueso aumentado en las zonas tratadas con matriz (matriz/rhBMP-2/ACS y matriz/ACS) pero no en las RDI en estas condiciones. Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que la colocación del implante estimula el remodelado óseo periimplantario adyacente a la superficie del implante. Además, el número de veces que el hueso es estimulado también puede afectar a la formación ósea²². En el caso de la estrategia gradual, tanto el aumento de cresta como la colocación del implante estimulan la formación de hueso en dos puntos temporales separados. La estimulación por la colocación del implante puede acelerar aún más la reabsorción de las partículas de la matriz y estimular el hueso de reciente formación en la zona periimplantaria (RDI). De forma alternativa, la preparación de la osteotomía implantaria puede eliminar partículas del injerto y el consiguiente remodelado óseo en la superficie implantaria puede eliminar partículas del injerto inmediatamente adyacentes a la superficie del implante.

Se han investigado varios transportadores para las BMP, como el FTC- β , la ACS, el polímero de ácido poliáctico y varios aloinjertos de hueso bovino y humano⁴. Entre los diferentes transportadores, la ACS y el FTC-b pueden considerarse sistemas de transporte eficaces para las BMP^{9,20}. La aplicación de rhBMP-2/ACS en el injerto de la fosa de extracción para la preservación de la cresta y el aumento de seno ya ha demostrado resultados eficaces. Sin

embargo, uno de los inconvenientes al transportador de colágeno (ACS) es su falta de capacidad para mantener el espacio. Barboza y cols.¹⁶ investigaron el efecto de rhBMP/ACS en el aumento crestal en defectos de clase 3 en perros. Los resultados a las 12 semanas de la intervención demostraron un aumento limitado tras la colocación de rhBMP-2/ACS (0,7 mm) y, por el contrario, la rhBMP-2/ACS combinada con hidroxiapatita mostró un aumento de la cresta clínicamente relevante (5,5 mm). En el estudio aquí descrito se utilizaron dos tornillos como postes de sujeción para intentar prevenir el colapso tisular. Algunas zonas tratadas con rhBMP-2/ACS mostraron un recubrimiento completo de los tornillos. Los resultados de las mediciones clínicas 4 mm por debajo de la cresta (que corresponde a la mitad del implante) mostraron que no existieron diferencias promedio significativas entre los cuatro grupos de tratamiento (4,3 a 5,9 mm). El promedio de la anchura de la cresta aumentada de 4,3 mm en las zonas tratadas con rhBMP-2/ACS fue un resultado clínico favorable para un transportador sin mantenimiento del espacio. De este modo, parece que los dos tornillos proporcionaron el espacio adecuado en este modelo. Se desconoce si los tornillos solos proporcionarán suficiente espacio para el aumento de hueso en pacientes o en lesiones con otras configuraciones.

Conclusión

Los resultados de este estudio apoyan las siguientes conclusiones:

- Los implantes sumergidos con

una superficie rugosa de titanio colocados en hueso regenerado obtuvieron un promedio de CHI más elevado, independientemente de los diferentes materiales de injerto.

- No se observaron diferencias promedio estadísticamente significativas entre ninguno de los dos parámetros de osteointegración (CHI y DO) en el aspecto vestibular del implante con respecto al hueso aumentado entre los cuatro materiales diferentes. Además, no existieron diferencias promedio significativas respecto a la anchura de la cresta (ACA) entre los diferentes procesos. La imposibilidad de detectar diferencias promedio significativas pudo ser consecuencia del número reducido de animales e implantes utilizados en esta investigación piloto.
- Sobre la base de estos resultados, la regeneración ósea utilizando cuatro materiales de injerto diferentes (autoinjerto, rhBMP-2/ACS, matriz rhBMP-2/ACS, matriz/ACS) dio lugar a la formación de hueso nuevo. El uso de tornillos como postes de sujeción permitió lograr un anchura adecuada de hueso regenerado (4,3 a 5,9 mm) en los cuatro grupos de tratamiento.

Agradecimientos

Los autores agradecen la ayuda y el desarrollo del manuscrito a las siguientes personas del Departamento de Periodoncia: Sonja Bustamante, Judy Doerr, Madge Cluck y Dolores Garza. Se aprecia enormemente su esfuerzo. Este estudio estuvo financiado por una beca a la investigación de Medtronic.

Bibliografía

1. Jones AA, Buser D, Schenk R, Wozney J, Cochran DL. The effect of rhBMP-2 around endosseous implants with and without membranes in the canine model. *J Periodontol* 2006;77:1184–1193.
2. Marx RE, Giannobile WV, Koka S, Moy PK. The first descriptions of bone morphogenetic protein in the dental literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21:148–153.
3. Winn SR, Uludag H, Hollinger JO. Carrier systems for bone morphogenetic proteins. *Clin Orthop Relat Res* 1999;(367 suppl):S95–106.
4. Cochran DL, Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol* 2000 1999;19:40–58.
5. Hanisch O, Tatakis DN, Boskovic MM, Rohrer MD, Wikesjö UM. Bone formation and reosseointegration in peri-implantitis defects following surgical implantation of rhBMP-2. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:604–610.
6. Schwartz Z, Somers A, Mellonig JT, et al. Addition of human recombinant bone morphogenetic protein-2 to inactive commercial human demineralized freeze-dried bone allograft makes an effective composite bone inductive implant material. *J Periodontol* 1998;69:1337–1345.
7. Cochran DL, Schenk R, Buser D, Wozney JM, Jones AA. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. *J Periodontol* 1999;70:139–150.
8. King GN, King N, Hughes FJ. The effect of root surface demineralization on bone morphogenetic protein-2-induced healing of rat periodontal fenestration defects. *J Periodontol* 1998;69:561–570.
9. Kim CS, Kim JI, Kim J, et al. Ectopic bone formation associated with recombinant human bone morphogenetic proteins-2 using absorbable collagen sponge and beta tricalcium phosphate as carriers. *Biomaterials* 2005;26:2501–2507.

10. Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997;17:11–25.
11. Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, et al. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1693–1707.
12. Howell TH, Fiorellini J, Jones A, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997;17:124–139.
13. Nevins M, Kirker-Head C, Nevins M, Wozney JA, Palmer R, Graham D. Bone formation in the goat maxillary sinus induced by absorbable collagen sponge implants impregnated with recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996; 16:8–19.
14. Cochran DL, Jones AA, Lilly LC, Fiorellini JP, Howell H. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in oral applications including the use of endosseous implants: 3-year results of a pilot study in humans. *J Periodontol* 2000; 71:1241–1257.
15. Wikesjö UM, Sorensen RG, Wozney JM. Augmentation of alveolar bone and dental implant osseointegration: Clinical implications of studies with rhBMP-2. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A suppl 1 (Pt 2): S136–145.
16. Barboza EP, Duarte ME, Geolás L, Sorensen RG, Riedel GE, Wikesjö UM. Ridge augmentation following implantation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in the dog. *J Periodontol* 2000; 71:488–496.
17. Sigurdsson TJ, Nguyen S, Wikesjö UM. Alveolar ridge augmentation with rhBMP-2 and bone-to-implant contact in induced bone. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21:461–473.
18. von Arx T, Cochran DL, Hermann JS, Schenk RK, Higginbottom FL, Buser D. Lateral ridge augmentation and implant placement: An experimental study evaluating implant osseointegration in different augmentation materials in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:343–354.
19. Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, et al. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol* 2005;76:605–613.
20. Pang EK, Im SU, Kim CS, et al. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-4 dose on bone formation in a rat calvarial defect model. *J Periodontol* 2004;75:1364–1370.
21. Kraiwattanapong C, Boden SD, Louis-Ugbo J, Attallah E, Barnes B, Hutton WC. Comparison of Healos/bone marrow to INFUSE (rhBMP-2/ACS) with a collagen-ceramic sponge bulking agent as graft substitutes for lumbar spine fusion. *Spine* 2005;30:1001–1007.
22. Schenk RK. Promotion of bone regeneration. In: Buser D, Dahlin C, Schenk RK. *Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry*. Chicago: Quintessence, 1994: 72–96.