

**EVALUACIÓN HISTOLÓGICA DE LA CICATRIZACIÓN ÓSEA EN DEFECTOS
MANDIBULARES TRATADOS CON REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA Y TERAPIA
DE ONDAS DE CHOQUE.**

Miguelángel Coccaro Montserrat.

Daniel Molina Garnier.

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
PROGRAMA DE PERIODONCIA Y MEDICINA ORAL- FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA
BOGOTA DC.-FEBRERO 2019**

HOJA DE IDENTIFICACION

Universidad	El Bosque
Facultad	Odontología
Programa	Periodoncia y Medicina Oral
Título:	Evaluación histológica de la cicatrización ósea en defectos mandibulares tratados con regeneración ósea guiada y terapia de ondas de choque.
Grupo de investigación	Unidad de Investigación Básica Oral- UIBO
Línea de investigación:	Clínica periodontal.
Tipo de investigación:	Posgrado.
Estudiantes:	Miguelángel Coccaro Montserrat Daniel Molina Garnier.
Director:	Dr. Juan Carlos Munevar.
Asesor temático:	Dr. Yamil Augusto Lesmes Otavo
Asesor metodológico:	Dra. Gloria Inés Lafaurie Villamil
Asesor estadístico:	Dra. Gloria Inés Lafaurie Villamil David Díaz Báez

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

DIRECTIVOS UNIVERSIDAD EL BOSQUE

HERNANDO MATIZ CAMACHO	Presidente del Claustro
JUAN CARLOS LOPEZ TRUJILLO	Presidente Consejo Directivo
MARIA CLARA RANGEL G.	Rector(a)
RITA CECILIA PLATA DE SILVA	Vicerrector(a) Académico
FRANCISCO FALLA	Vicerrector Administrativo
MIGUEL OTERO CADENA	Vicerrectoría de Investigaciones.
LUIS ARTURO RODRÍGUEZ	Secretario General
JUAN CARLOS SANCHEZ PARIS	División Postgrados
MARIA ROSA BUENAHORA	Decana Facultad de Odontología
MARTHA LILILIANA GOMEZ RANGEL	Secretaria Académica
DIANA ESCOBAR	Directora Área Bioclínica
MARIA CLARA GONZÁLEZ	Director Área comunitaria
FRANCISCO PEREIRA	Coordinador Área Psicosocial
INGRID ISABEL MORA DIAZ	Coordinador de Investigaciones Facultad de Odontología
IVAN ARMANDO SANTACRUZ CHAVES	Coordinador Postgrados Facultad de Odontología
MIGUEL FERNANDO VARGAS	Director(a) Programa de periodoncia y medicina oral.
MARIA ALEJANDRA SABOGAL	Coordinador(a) Programa de periodoncia y medicina oral.

RESUMEN

EVALUACIÓN HISTOLÓGICA DE LA CICATRIZACIÓN ÓSEA EN DEFECTOS MANDIBULARES TRATADOS CON REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA Y TERAPIA DE ONDAS DE CHOQUE.

Objetivo: Evaluar mediante un sistema de puntaje histológico la cicatrización posterior a la reconstrucción ósea horizontal de rebordes alveolares mandibulares mediante regeneración ósea guiada (ROG) combinada con la terapia de ondas de choque (TOC). **Materiales y métodos:** Fueron evaluados 18 pacientes asignados de manera aleatoria, con la necesidad de tratamiento de implantes tras una regeneración ósea guiada. El grupo de estudio recibió ROG Y TOC, mientras que el grupo control recibió solo ROG, y se sometió a electrodo inactivo para ejercer un efecto placebo. Se tomaron muestras en la ROG y posteriormente en la cirugía de reentrada para la colocación de los implantes dentales. Se prepararon en HE las muestras tomadas, y posteriormente se digitalizaron las imágenes. Dichas imágenes se evaluaron mediante un sistema de puntaje con una cuadrícula y 12 parámetros, por un evaluador calificado, para determinar el proceso de cicatrización mediante el uso o no de ondas de choque. **Resultados:** Se observaron diferencia estadísticamente significativa para tres de los parámetros, a diferencia de los nueve restantes **Conclusión:** Este estudio piloto aporta un método de puntaje sencillo de implementar y de fácil acceso para la evaluación histológica. Por otra parte, no aporta evidencia estadística que apoye la hipótesis de que la terapia de ROG en conjunto con TOC favorezca el proceso de cicatrización al ser evaluado bajo un sistema de puntaje.

Palabras clave: edentulismo parcial, regeneración ósea guiada, terapia de ondas de choque, sistema de puntaje, cicatrización ósea, histología.

ABSTRACT

HISTOLOGICAL EVALUATION OF THE OSSEOUS SCARRING OF MANDIBULAR DEFECTS TREATED WITH GUIDED BONE REGENERATION AND SHOCKWAVE THERAPY

Aim: to evaluate with a histological point grade system the scarring resulting from a horizontal mandibular alveolar ridge bone reconstruction by means of guided bone regeneration (GBR) combined with shockwave therapy (ESWT). **Materials and methods:** There were 18 patients evaluated and randomly assigned with an implant treatment requirement after guided bone regeneration. The study group had GBR and ESWT, the control group had GBR only and receive and inactive electrode as a placebo effect. Samples were taken from the GBR and the surgery for implant placement, prepared in HE and digitised afterwards. These were evaluated using a point grade system with a grid and 12 parameters by a qualified evaluator in order to determine the scarring process with and without ESWT. **Results:** there were statistically significant differences for three parameters and none for the other nine. **Conclusions:** This pilot study provides a grading system for histological evaluation which is simple to implement and easy to access. However, the evaluation with the grading system does not provide statistical evidence to support the hypothesis that GBR with ESWT improves the scarring process.

Key words: partially edentulous, guided bone regeneration, shockwave therapy, point grade system, osseous scarring, histology.

TABLA DE CONTENIDO

2. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Regeneración ósea guiada.	3
2.2 Terapia de ondas de choque (TOC).....	6
2.3 Análisis histológico	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3.1 Descripción del problema.....	10
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
5. JUSTIFICACIÓN	14
6. OBJETIVOS	15
6.1 Objetivo general:.....	15
6.2 Objetivos específicos:	15
7. METODOLOGÍA DEL PROYECTO	16
7.1 Tipo de estudio	16
7.2 Población de referencia.....	16
7.3 Población de estudio	16
7.4 Criterios de inclusión	16
7.5 Criterios de exclusión.....	17
8. MATERIALES Y MÉTODOS	18
8.1 Asignación de pacientes.	18
8.2 Cegamiento.	18
8.3 Terapia de ondas de choque TOC.	18
8.4 Procedimiento para la aplicación de ondas de choque (TOC).....	19
8.5 Procedimiento quirúrgico de regeneración ósea guiada (ROG).....	20
8.6 Análisis histológico	23
8.7 Sistema de puntaje	24
8.7 Parámetros a evaluar	28
9. RESULTADOS	31
9.1 Análisis de criterios de cicatrización ósea en imágenes digitalizadas.	31
9.2 Evaluación de la cicatrización ósea bajo un sistema de puntaje histológico.....	33
9.3 Comparación de la cicatrización ósea bajo un sistema de puntaje histológico.....	35
9.4 Comparación de datos pareados T-0 T-1 por Grupo, por Variable y entre Grupos por Variable.....	37
10. DISCUSIÓN	46
11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	49
12. REFERENCIAS	50
13. ANEXOS	55
Consentimiento informado	55
Anexo 3. Historia clínica y tratamiento ondas de choque proyecto ondas de choque regeneración ósea	61

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Puntajes establecidos dependiente del porcentaje	27
Tabla 2. Estadios de cicatrización dependiendo de la sumatoria de los puntajes	28
Tabla 3. Datos en porcentaje en T0 y T1 por grupos, criterios y código de pacientes.	34
Tabla 4. Datos en puntaje en T0 y T1 por grupos, criterios y código de pacientes.	34
Tabla 5. Comparación de porcentaje T0-T1 en grupo inactivo	35
Tabla 6. Comparación de porcentaje T0-T1 en grupo inactivo	35
Tabla 7. Comparación de porcentaje entre grupos para T0	36
Tabla 8. Comparación de porcentaje entre grupos para T1	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Equipo de Ondas de Choque	21
Figura 2. Regeneración ósea guiada, procedimiento quirúrgico	23
Figura 3. Microscopio óptico (ZEISS Axio Lab.A1) cámara de video (Axio camHRm)	23
Figura 4. Configuración de página en Microsoft® Office Powerpoint®	24
Figura 5. Imagen histológica digitalizada colocada al tamaño de toda la diapositiva en Microsoft® Office Powerpoint®.	25
Figura 6. Ubicación de la cuadrícula en el centro de la imagen buscando ocupar en su totalidad la muestra histológica digitalizada.	26
Figura 7. Parámetros para configurar el diseño de la cuadrícula, tamaño y bordes.	26
Figura 8. Muestras de diferentes cortes histológicos digitalizados.	32
Figura 9. Diferentes cortes histológicos digitalizados.	33
Figura 10. Comparación de datos de presencia de lagunas de reabsorción/osteoclastos en T0 y T1 para los dos grupos.	37
Figura 11. Comparación de datos de presencia de hueso inmaduro (“woven bone”) en T0 y T1 para los dos grupos.	38
Figura 12. Comparación de datos de presencia de reacción inflamatoria en T0 y T1 para los dos grupos.	38
Figura 13. Comparación de datos de presencia de áreas hemorrágicas en T0 y T1 para los dos grupos.	39
Figura 14. Comparación de datos de presencia de material injertado en T0 y T1 para los dos grupos.	40

Figura 15. Comparación de datos de presencia de osteoide en T0 y T1 para los dos grupos.	41
Figura 16. Comparación de datos de presencia de hueso nuevo en T0 y T1 para los dos grupos.	42
Figura 17. Comparación de datos de presencia de espacios medulares en T0 y T1 para los dos grupos. T0= muestra de base.	42
Figura 18. Comparación de datos de presencia de osteoblastos/osteocitos en T0 y T1 para los dos grupos.	43
Figura 19. Comparación de datos de presencia de vasos sanguíneos en T0 y T1 para los dos grupos.	44
Figura 20. Comparación de datos de presencia de tejido conectivo en T0 y T1 para los dos grupos.	45

INTRODUCCIÓN

Actualmente las terapias dirigidas a proporcionar masa ósea a un reborde deficiente para colocación de implantes han evolucionado y por esto se han vuelto más predecibles con mayores tasas de éxito. La atrofia de los rebordes alveolares representa un gran problema ya que no proporciona suficiente volumen para la colocación de implantes dentales. Diferentes terapéuticas existen actualmente, entre ellas podemos tener la regeneración ósea guiada, injerto en bloque autólogo, procedimientos de expansión y distracción ósea, entre otras (Chipiasco *et al.*, 2006). Dentro de los procedimientos anteriormente mencionados, el que muestra mayor tasa de éxito y aplicación clínica es la regeneración ósea guiada (ROG), esta se fundamenta en cuatro principios básicos, cierre primario del sitio quirúrgico, angiogénesis, creación / mantenimiento del espacio y estabilidad del sitio (Chipiasco *et al.*, 2006; Donos *et al.*, 2008; Acocella *et al.*, 2010)

La ROG se describe como todas aquellas técnicas quirúrgicas que van direccionadas al aumento del volumen óseo en zonas para futuros implantes o en sitios ya tratados con estos (Wang & Boyapati, 2006). Melcher en [1976] reportó que la exclusión de células mediante una barrera permitiendo únicamente la entrada de células regenerativas como los osteoblastos (Melcher, 1976). Tomando en cuenta los cuatro principios básicos de la regeneración ósea guiada, es importante tomar en cuenta dentro de la planificación del caso, el material y la técnica a utilizar. Como parte de la técnica se debe acceder por medio de un colgajo de espesor total (epitelio, tejido conectivo, vasos y periostio) con el fin de exponer el defecto óseo. Seguidamente se debe generar una decorticalización por medio de un instrumento como una broca quirúrgica, seguido por la colocación del material óseo particulado previamente hidratado. Finalmente, como parte de la técnica, dicho material de injerto se estabiliza mediante de una membrana la adicional a esto, brinda espacio y reduciendo micro movimientos y evitando el acceso de células distintas a las óseas (Wang & Boyapati, 2006; Urban *et al.*, 2011; Urban *et al.*, 2013).

Para determinar el éxito y viabilidad del injerto óseo se realizan análisis como el clínico, radiográfico, tomográfico, histológico e histomorfométrico, entre otros (Han *et al.*, 2018). Dentro de la evaluación histológica se han desarrollado diferentes sistemas de punte para cualificar y cuantificar la cicatrización del tejido óseo en una ROG. Desarrollar un sistema de puntaje que sea capaz de caracterizar y medir distintos aspectos a nivel histológico es clave para determinar qué tan efectiva fue la ROG. Dicho sistema debe ser fácil de implementar y reproducible con el fin de obtener los datos necesarios de un corte histológico y poder dar mediante un puntaje una evaluación del nivel de cicatrización que se generó (Han *et al.*, 2018).

La terapia de ondas de choque (TOC) ha generado un auge en la comunidad científica al ser utilizada en el tratamiento de enfermedades infecciosas orales, para favorecer movimientos ortodónticos y para el tratamiento de pérdidas óseas (Falkensammer *et al.*, 2014; Falkensammer *et al.*, 2015). La TOC extracorpórea no invasiva, ha tenido una gran evolución desde su uso a nivel renal para tratamiento de cálculos, y como efecto paralelo se pudo evidenciar un efecto sobre el tejido óseo (Wang *et al.*, 2002). Con base en estos hallazgos se ha estudiado la posibilidad de llevar a cabo ensayos clínicos para su implementación en diferentes áreas de la medicina como fascitis plantar, celulitis, revascularización miocárdica, fracturas óseas, entre otros (Cassar *et al.*, 2014). Estos estudios que se han llevado a cabo han mostrado que la TOC tiene efectos en la formación de nuevos vasos, estimulando la expresión de factores de crecimiento asociados con la angiogénesis como VEGF, eNOS y PCNA, y generar hiper celularidad ayudando así a mejorar el suministro sanguíneo, vascularización, proliferación celular y por ende la regeneración de los tejidos (Notarnicola *et al.*, 2012; Cassar *et al.*, 2014; Kassebaum *et al.*, 2014). Al poner en evidencia estos resultados favorables del uso de TOC, se podría pensar que su aplicación en sitios de ROG es oportuna con el fin de obtener mejores resultados clínicos e histológicos aumentando su tasa de éxito.

El objetivo es evaluar mediante el uso de un sistema novedoso de puntaje histológico propuesto en este estudio, la cicatrización de tejido óseo posterior a la ROG sometido a TOC comparado con sitios injertados sin el uso de la misma.

2. MARCO TEÓRICO.

2.1 Regeneración ósea guiada.

Aún en la actualidad los hábitos de higiene oral por parte de los pacientes son deficientes. Por su parte, por falta de recursos en los centros de salud y dificultad para acceder a estos, ha generado que gran parte de la población mundial se encuentre bajo una condición de edentulismo. Se ha podido establecer que el 2,3% de la población mundial sufría de edentulismo para el año 2010, siendo mayores los casos de mujeres que hombres (Buser *et al.*, 1996).

En el último Estudio Nacional de Salud Bucal publicado en el año 2014, se reportaron cifras en cuanto a la prevalencia del edentulismo en Colombia, presentando un 73,43% de la población nacional (ENSAB IV 2013). En este estudio también concluyen que, a mayor edad de los pacientes reportados, mayor es la prevalencia del edentulismo, presentando en los pacientes mayores de 35 años un incremento significativo, llegando hasta un 98% en edades comprendidas entre los 65 y 79 años (Buser *et al.*, 2004).

La pérdida temprana de piezas dentarias conlleva a un deterioro del hueso alveolar debido al proceso de reabsorción fisiológica, la cual se da de manera progresiva; empezando en una disminución del espesor alveolar, seguida de una disminución en la altura del mismo (Wang *et al.*, 2002). Esta pérdida dentaria temprana se da por múltiples causas, entre las más comunes están la enfermedad periodontal avanzada y traumatismos, predisponiendo así a una mayor remodelación y pérdida ósea (Christoph *et al.*, 2014).

En los pacientes con edentulismo, además del problema de pérdida ósea progresiva, se presenta el problema de una inestabilidad oclusal que podría concluir en daños a la articulación temporomandibular y a nivel muscular. Aunque la rehabilitación protésica sola, a veces puede ayudar mejorar la función, soporte facial, la competencia de los labios y la estética, el desarrollo del volumen óseo suficiente para la colocación del

implante a menudo se puede abordar solo mediante la reconstrucción de la anatomía del tejido duro a través del injerto óseo (Urban *et al.*, 2013).

Es por esto que se busca reestablecer la función necesaria. Las técnicas de rehabilitación van desde las prótesis removibles hasta las prótesis implanto-soportadas, las cuales actualmente representan la mejor alternativa en pacientes edéntulos tanto parciales como totales (Lang *et al.*, 1994). Para establecer un diagnóstico y plan de tratamiento, múltiples autores han propuesto clasificaciones del reborde edéntulo. Dentro de los más comúnmente utilizados tenemos la clasificación propuesta por Seibert en el año 1983 y modificada por Allen en 1985 (Yang & Wessei, 2017). Estos autores clasifican estos rebordes dependiendo de su tipo de pérdida, donde pueden ser horizontal, vertical o combinada en casos de pérdida ósea severa. Esta clasificación es útil, ya que el principal requisito para la colocación de implantes es la disponibilidad de tejido óseo para poder obtener una estabilidad primaria (Lang *et al.*, 1994). En casos en los que el paciente ha perdido estructura ósea y el defecto no permitiría la colocación adecuada de implantes dentales existen técnicas regenerativas las cuales están enfocadas en el aumento del volumen óseo, como lo es la regeneración ósea guiada (Yang & Wessei, 2017).

El principal fundamento de la regeneración ósea guiada es la utilización de membranas; las cuales se utilizan principalmente para crear un espacio en la zona a tratar y estabilizar el coágulo, excluyendo las células del tejido conectivo y epiteliales del sitio a regenerar, permitiendo únicamente la entrada de células osteoprogenitoras (Wang *et al.*, 2002; Jensen *et al.*, 1996). Existen dos principales grupos de membranas, aquellas que son reabsorbibles y aquellas que no lo son, pudiendo ser las mismas sintéticas o naturales dependiendo de su origen (Burchardt, 1983). Por otra parte, los materiales de injertos o sustitutos óseos se pueden clasificar de igual manera según su origen. Dentro de estos tenemos los autoinjertos, aloinjertos, xenoinjertos y aloplásticos. Los autoinjertos son tomados del mismo individuo mientras que los aloinjertos son tomados de otro individuo de la misma especie. Los xenoinjertos son tomados de una especie diferente de quien las recibe y los aloplásticos son fabricados sintéticamente.

Dependiendo de su tipo, estos se van a comportar de manera diferente y vienen en diferentes presentaciones como pueden ser en bloque, en partículas, inyectable, entre otras (Burchardt, 1983).

Los autoinjertos fueron descritos por Becker (1994) como superiores en comparación a los aloinjertos en términos de cicatrización en alveolos pos extracción al igual que en sitios edéntulos al ser sometidos a ROG. Estos evitan una reacción por parte del sistema inmune (Lundgren *et al.*, 1997).

Los aloinjertos de hueso liofilizado desmineralizado se han utilizado clínicamente durante más de 40 años. El proceso de desmineralización expone la proteína morfogenética ósea (BMP) presente en el tejido, que tiene la capacidad para inducir un cambio fenotípico de células pluripotenciales del huésped en osteoblastos y causar una secuencia ordenada de osteogénesis endocondral en toda la zona implantada. Sin embargo, diversas variables pueden afectar negativamente la capacidad oseoinductiva de la BMP, incluida la edad del donante y los factores en el procesamiento del tejido (por ejemplo, tiempo de recuperación y temperatura, método de esterilización). En consecuencia, los resultados clínicos con aloinjertos son controversiales (Urban *et al.*, 2013).

Las capacidades ideales de los injertos óseos son la osteogénesis, oseoinducción y oseokonducción, siendo el autoinjerto o injerto autógeno el material ideal para cualquier procedimiento. Sin embargo, dentro de sus limitaciones están la morbilidad y las complicaciones que se relacionan con el sitio donante, limitación en disponibilidad y su mayor tasa de reabsorción con respecto a otros materiales. Muchos estudios han demostrado suficiente evidencia en cuanto a las altas tasas de supervivencia de los implantes en sitios injertados en comparación con implantes colocados en hueso nativo (Donos *et al.*, 2008). Estos estudios demuestran en un seguimiento de 5 a 12 años una tasa de supervivencia del 93% para los implantes colocados en hueso injertado y un 95% en implantes colocados en hueso nativo (Chipiasco *et al.*, 2006). Por otra parte, la estabilidad en el tiempo de este hueso injertado no ha sido evaluada a largo plazo

existiendo muy poca evidencia para concluir si realmente estas regeneraciones son estables (Lee *et al.*, 2009). Actualmente se han venido desarrollando algunos estudios donde se emplea la aplicación de ondas de choque en conjunto con terapia de regeneración ósea.

2.2 Terapia de ondas de choque (TOC)

La terapia de Ondas de Choque extra corporales se utiliza actualmente con frecuencia en disciplinas como medicina deportiva, ortopedia y fisioterapia. Sus usos principales se basan en los trastornos crónicos musculares y cervicales. Esta terapia se define como un proceso en el cual se emplean ondas acústicas en una frecuencia determinada en tejidos biológicos los cuales han evidenciado efectos de angiogénesis e hiperplasticidad, como características reparativas en los tejidos (Ahmad *et al.*, 2013).

Dentro de las distintas aplicaciones de esta terapia, se puede destacar el beneficio de la neovascularización para la regeneración de tejidos como las fracturas óseas (Kulak *et al.*, 2010). Además se ha probado la expresión temprana de factores de crecimiento relacionados con la angiogénesis y suministro sanguíneo como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), y antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), con lo cual se presume una mejor cicatrización ósea (Ahmad *et al.*, 2013). De manera relevante para la cicatrización ósea se ha comprobado una mayor activación osteoblástica (Kulak *et al.*, 2010).

2.3 Análisis histológico

Histológicamente se ha descrito la clasificación para la cicatrización ósea en tres fases principales: la fase I que consta de la formación de hematoma, la fase II consta de la formación de un callo óseo blando y finalmente la fase III que es la formación de un callo óseo duro (Barker *et al.*, 2018). Este proceso se presenta de manera dinámica en el cual se desarrolla una reabsorción ósea que dará paso a la neoformación y el proceso culminará con la cicatrización del defecto (Netto *et al.*, 2009). Para la

cicatrización es necesaria la fase inflamatoria que conlleva a la proliferación de componentes de la matriz y la formación de una matriz colágena organizada (Akriti & Pramod, 2015).

Muchos factores van a influir en el desarrollo adecuado de la regeneración ósea, entre ellos, los factores locales intraoperatorios como el cierre primario de la herida, presencia de vasos sanguíneos que nutran el injerto, presencia de células no diferenciadas, mantenimiento del espacio, la estabilidad del mismo y así como también la forma y presentación del material a injertar y el tipo de defecto óseo (Netto *et al.*, 2009). En un proceso de cicatrización normal, en la fase inflamatoria, la matriz extracelular es generada por células mesenquimales activas, células endoteliales y las células inmunes que ayudan a transformar el hematoma en tejido de granulación. La segunda fase de callo blando es generada por las células progenitoras del periostio, la médula ósea y el tejido circundante que reacciona a las señales enviadas por el hematoma inicial que hace que migren hacia la zona de fractura. Durante esta fase el cartílago hipertrófico juega un papel importante como mediador entre el cartílago en proliferación y la mineralización matricial. La matriz contiene precursores esenciales para la formación de tejido óseo inmaduro, que a su vez conduce a la tercera y última etapa, la fase de callo duro. En esta fase final prevalece la formación de hueso nuevo y remodelación, donde el tejido óseo inmaduro se fortalece y se transforma en hueso maduro. A través de la mineralización y luego de la remodelación del hueso lamelar pasa finalmente a hueso cortical (Barker *et al.*, 2018).

En contraste con lo anterior, en el caso que se presentara una alteración en la cicatrización, el tejido fibroso en lugar de hueso o cartílago ocuparía el defecto en forma de paquetes de colágeno bien organizados dándose una falla en la cicatrización. Esta viene dada principalmente por factores locales y sistémicos³⁴. En este caso, el defecto presentaría células fibroblásticas en algunas áreas; sin embargo, es principalmente acelular y ocupado por colágeno (Akriti & Pramod, 2015; Han *et al.*, 2018).

Existen métodos que evalúan la cicatrización ósea posterior a una terapia determinada, además de evaluar el éxito de la terapéutica llevada a cabo, estos métodos incluyen la

evaluación histológica, la expresión génica, el análisis de imágenes radiográficas, pruebas de fuerza ósea, entre otros (Han *et al.*, 2018).

Se han llevado a cabo múltiples estudios y modelos de cicatrización para poder llevar de manera cuantitativa y estandarizada ciertos parámetros para la cicatrización. En un artículo propuesto por Sultana *et al.*, [2009], se utilizó un sistema de puntaje en el cual destacaba 6 parámetros para determinar si el tejido estaba completamente cicatrizado. Basados en estos parámetros se calculan los datos recolectados dando una escala como bueno, regular o mal cicatrizado, concluyendo que los factores de riesgo eran correlacionados con la pobre cicatrización (Akriti & Pramod, 2015).

Existe otro modelo de estudio como el propuesto por Lemo *et al.*, [2010] en el cual se utilizó un modelo matemático para generar un índice de cicatrización y remodelación en heridas de piel. Este fue basado en tres medidas que se presentan durante el proceso de cicatrización normal como lo son el índice de contracción superficial (SCI), el índice de contracción profunda (DCI) y el índice de contracción de la herida (WCI); generando un índice de cicatrización global (GHI) mediante una fórmula matemática $CHI = SCI + DCI - WCI$. Este índice permitió registrar de manera adecuada el proceso de cicatrización en piel (Lemo *et al.*, 2010; Akriti & Pramod, 2015).

Un método de evaluación histológica capaz de caracterizar y proporcionar una medición de estos diferentes tipos de tejidos lograría proporcionar información adicional y valiosa que pueda ayudar a determinar el éxito o fracaso de una terapia determinada sobre la neo formación ósea (Barker *et al.*, 2018). Para esto, en el caso de evaluar tratamientos de ingeniería de tejido óseo, un sistema de puntaje complementaría otros métodos y proporcionaría información sobre cómo estos nuevos tratamientos como la terapia con ondas de choque (TOC) promueven o impiden la cicatrización. Tomando en cuenta otros autores como Barker *et al.*, [2018] que también han desarrollado un sistema de puntaje con el fin de evaluar defectos óseos, se puede tomar en cuenta como un método desarrollado para cuantificar cuatro parámetros diferentes de cicatrización ósea: hueso recién formado, cartilago, tejido fibroso y el tamaño del área del defecto

remanente. Este último parámetro es la brecha restante en el defecto que no contiene hueso recién formado. Los análisis histológicos de las biopsias óseas extraídas de la región de aumento permiten la evaluación de la integración y reabsorción de los materiales utilizados y, por lo tanto, la evaluación de su idoneidad como material sustituto del hueso (Barker *et al.*, 2018).

Para poder determinar si la cicatrización del tejido óseo se llevó a cabo efectivamente incorporando TOC o no incorporando TOC, se toman en cuenta una serie de criterios biológicos los cuales se deben analizar dentro de la muestra histológica digital.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1 Descripción del problema

El edentulismo en los Estados Unidos como en el resto del mundo tuvo una tendencia a la baja entre 1999 y 2008, y mayor descenso en los años siguientes. Los programas y servicios innovadores de salud pública han sido esenciales para prevenir enfermedades y afecciones de la salud oral en poblaciones minoritarias que no tienen acceso a una atención dental adecuada (Schmid *et al.*, 1997). Dentro de estos servicios se encuentran todas aquellas técnicas que buscan reponer espacios edéntulos como lo es la regeneración ósea guiada, y aunque datos específicos no estaban disponibles en la época, se especula que el número anual de procedimientos de injertos óseos en Estados Unidos superaba el millón en los años 90. Esto implica que en tiempos recientes estos números deben ser superados en una gran medida (Schmid *et al.*, 1997).

El concepto original de regeneración ósea guiada (ROG) es enfático en la necesidad de establecer un espacio vacío y la necesidad de excluir acceso de células no deseadas en este espacio, como consecuencia solo las células deseadas se establecerán en el sitio y por ende van a formar el tejido respectivo (Wu *et al.*, 2012). Esta formación de tejido nuevo esta reportada en la literatura con una ganancia de hasta 5.68 mm (Lang *et al.*, 1994; Chipiasco *et al.*, 2006). Los injertos óseos autógenos representan el "patrón oro" para trasplante óseo. Autoinjertos, ambos cortical y esponjoso, tienen fases similares de curación e incorporación. Histológicamente, sin embargo, hay tres diferencias básicas: 1) los autoinjertos esponjosos se revascularizan más rápidamente y completamente que los injertos corticales, 2) autoinjertos esponjosos son sometidos a sustitución progresiva mientras que los injertos corticales sufren sustitución progresiva reversa, y 3) los autoinjertos esponjosos tienden a reparar completamente con el tiempo, mientras que los corticales siguen siendo una mezcla de hueso necrótico y viable (Cypher & Grossman, 1996).

Si bien la superioridad clínica y experimental de los autoinjertos está bien documentada, su principal alternativa es el hueso alogénico. Tanto el aloinjerto como los aloimplantes proporcionan un marco estructural sobre el cual se reconstituyen los osteocitos del huésped. Sin embargo, hay diferentes causas de reabsorción de este material. Los aloinjertos y los aloimplantes son atacados principalmente por la extremidad celular del sistema inmunitario, en lugar de la humoral (Cypher & Grossman, 1996).

Se desencadena una respuesta inmune específica cuando las células T reconocen a los aloantígenos como "no propios". Este reconocimiento activa las células T para secretar citoquinas que, a su vez, estimulan la actividad osteoclástica. Esto resulta en una excesiva reabsorción y falla de incorporación, relacionado a la técnica de empaquetamiento, el coagulo de sangre, presión de tejido blando, entre otros (Cypher & Grossman, 1996). El uso de una mezcla en capas de aloinjerto ha mostrado una reducción de la reabsorción ósea, partiendo del uso de una capa cortical externa que disminuye la reabsorción ósea (Sathishkumar *et al.*, 2014).

Estudios científicos que muestren amplias alternativas de evaluación sobre cortes histológicos son escasos. Prevalcen los análisis histomorfométricos que van de la mano con software que permiten las medidas y cálculos de manera automatizadas. Por otra parte, el análisis de cortes histológicos sobre tejido tratado es limitado. Los que podemos encontrar ofrecen un método de evaluación el cual analiza la formación de hueso nuevo, cartílago, el remanente del tamaño del defecto y otros criterios. En uno de estos estudios, estos parámetros son normalizados para formar un porcentaje, dando puntajes de 0 a 10 para un máximo de 40 con el fin de poder calificar la cantidad de cicatrización de hueso (Han *et al.*, 2018).

Ante una escasa disponibilidad de métodos de puntaje de análisis histológico, se considera indispensable proporcionar un método de evaluación de biopsias histológicas sobre sitios previamente tratados, con el fin de que se pueda probar efectiva la cicatrización sobre el tejido de una terapia específica, como la TOC sobre sitios de ROG.

Las ondas de choque son ondas de sonido de alta amplitud únicas generadas por métodos electrohidráulicos, electromagnéticos o piezoeléctricos que se propagan en tejidos con un aumento repentino de la presión ambiental a su presión máxima en el frente de la onda, seguido de una menor amplitud de tracción. En palabras más simples, una onda de choque es una perturbación de presión transitoria que se propaga rápidamente en el espacio tridimensional. Se asocia con un aumento repentino de la presión ambiente a su presión máxima. Varios estudios han respaldado firmemente la evidencia de que las ondas de choque tienen el potencial de inducir la regeneración ósea con niveles de energía de $0.16 \text{ mJ} / \text{mm}^2$. En un rango entre 250 y 500 impulsos, tras el tratamiento de los sitios ortopédicos con ondas de choque, se observó que había una mayor expresión de marcadores osteogénicos como proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factor de crecimiento transformante (TGF- β), aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina ósea y la expresión del ARNm de osteocalcina (Vasudevalu & Vinodhini, 2014). Esta propiedad de la regeneración ósea de TOC también se extendió para mejorar la cicatrización de las fracturas sub-condilares mandibulares inducidas experimentalmente, donde mostró una mejora significativa de la fractura. Por lo tanto, se concluyó que la TOC combinada con la fijación intermaxilar favoreció la cicatrización ósea, sin embargo, no existen estudios que evalúen esta terapia combinada con ROG bajo un análisis histológico valorando la cicatrización de estos sitios tratados (Vasudevalu & Vinodhini, 2014).

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La combinación de Regeneración Ósea Guiada (ROG) con Terapias de Onda de Choque (TOC) favorece la cicatrización de rebordes alveolares mandibulares al ser evaluados histológicamente?

5. JUSTIFICACIÓN

Las diversas opciones para regenerar tejido óseo en defectos maxilares han ganado amplia popularidad por sus resultados satisfactorios en cuanto a cantidad y calidad de este tejido para la posterior colocación de implantes dentales. No obstante, estudios científicos arrojan resultados diversos y controversiales, dependiendo de las diversas variables que se pueden presentar a la hora de realizar estos procedimientos, como lo son, tipo de material, dimensiones de partícula, tipo de membrana, técnica implementada, dimensión del defecto, aporte vascular y lo más importante, las condiciones sistémicas que podría presentar el paciente. Esto se ve representado principalmente en la reabsorción del material injertado y la pobre cicatrización del mismo. Por su parte, la terapia de ondas de choque ha mostrado resultados bastante prometedores en otras áreas de la salud, favoreciendo el suministro sanguíneo, y lo que conlleva en mayor afluencia celular y de factores de crecimiento. Estos beneficios podrían traducirse en una menor reabsorción del material. Aún más importante, esto conlleva a una mejor cicatrización lo que representa una calidad ósea óptima para la estabilidad de los implantes dentales a largo plazo. Esta mejora en la cicatrización ósea se podría evaluar mediante el uso de análisis histológicos. Múltiples autores han propuesto métodos de evaluación histológica basados en factores relacionados con el proceso de cicatrización, es por esto que es necesario mediante criterios histológicos proponer un método reproducible y poder establecer si la terapia de ondas de choque (TOC) podría favorecer o mejorar el proceso de cicatrización en zonas de hueso injertado.

6. OBJETIVOS

6.1 *Objetivo general:*

Evaluar mediante un sistema de puntaje histológico la reconstrucción ósea horizontal de rebordes alveolares mandibulares mediante regeneración ósea guiada (ROG) combinada con la terapia de ondas de choque (TOC).

6.2 *Objetivos específicos:*

Analizar mediante un método de puntaje histológico criterios de cicatrización ósea en imágenes digitalizadas.

Comparar la calidad ósea mediante la cantidad de criterios pro-regenerativos entre el grupo de ROG sola y ROG con TOC después de la cicatrización a 6 meses.

Comparar la calidad ósea mediante la cantidad de criterios no-regenerativos entre el grupo de ROG sola y ROG con TOC después de la cicatrización a 6 meses

7. METODOLOGÍA DEL PROYECTO

7.1 Tipo de estudio

Estudio analítico experimental.

7.2 Población de referencia

Se evaluaron láminas digitalizadas de cortes histológicos identificadas con sus respectivos códigos provenientes de 14 pacientes pre y pos tratamiento, que tuvieron necesidad de realizar regeneración ósea guiada que asistieron a las clínicas de posgrados de la Universidad El Bosque y consulta privada durante el período comprendido de enero a diciembre de 2016. Los pacientes de los cuales provienen las láminas digitales aceptaron participar en el estudio y continuar su seguimiento por 6 meses.

7.3 Población de estudio

Se evaluaron láminas digitales de cortes histológicos provenientes de 14 pacientes de los cuales 7 recibieron regeneración ósea guiada combinada con terapia de ondas de choque activa y 7 recibieron regeneración ósea guiada combinada con terapia de ondas de choque inactivas.

7.4 Criterios de inclusión

- Pacientes adultos entre 35 y 65 años
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio y firmaron consentimiento informado
- Edentulismo parcial mandibular que requirieron como mínimo dos dientes a reemplazar con implantes osteointegrados
- Exodoncias realizadas ≥ 9 meses

- Pacientes con espesor del reborde alveolar de ≤ 4 mm, evaluado por CBCT
- Disponibilidad ósea vertical de 9mm a estructura anatómica como mentonero o canal dentario.
- Hueso medular entre la cortical vestibular y lingual a 2mm de la cresta del reborde Clasificación H de deficiencia de reborde HVC de Wang HL y Al-Shammari K., 2002
- Pacientes sin enfermedad actual o con patologías crónicas en control médico que no afectaba los procesos de cicatrización como: hipertensión controlada, hipotiroidismo controlado, hipercolesterolemia controlada
- Evaluado por anamnesis y exámenes de laboratorio que descartan procesos de inmunosupresión, glicemia y alteraciones de coagulación
- No fumadores

7.5 Criterios de exclusión

- Diabetes
- Medicamentos inmunosupresores
- Anti-coagulados o con anti-agregación plaquetaria dual
- Terapia con bifosfonatos
- Terapia con hormonal de reemplazo
- Paciente con historia de radioterapia de cabeza y cuello
- Mujeres embarazadas o en lactancia
- Consumo permanente de AINES y corticoides
- Antibioticoterapia prolongada en los últimos 6 meses

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Asignación de pacientes.

Los pacientes seleccionados fueron explicados del propósito y los fines del estudio además de explicar su necesidad de aumento de volumen para la futura colocación de implantes dentales. Los pacientes firmaron el consentimiento informado aprobado por el comité institucional de ética en investigación delante de dos testigos. Los pacientes fueron asignados utilizando el método de asignación aleatoria en bloques permutados a la hora de recibir la terapia de ondas de choque. Para garantizar el cegamiento, en el centro donde se realizaron las terapias de ondas de choque fueron entregados sobres opacos y sellados directamente al asistente de la investigación para preparar el electrodo de manera que el experto que realizaría el tratamiento ignorara si el electrodo que estaba utilizando era activo (grupo 1) o inactivo (grupo 0) el cual tenía como fin ejercer efecto placebo.

8.2 Cegamiento.

Este es un estudio triple ciego donde:

8.2.1 Los pacientes fueron cegados ya que recibirán el mismo tratamiento, pero con un electrodo activo o pasivo que no difieren en su aplicación y generar efecto placebo en aquellos inactivos o pasivos.

8.2.2 Los investigadores estaban cegados ya que no conocen quien fue tratado con el electrodo activo y cual con el no activo.

8.2.3 El analista de datos estaba cegado. Se realizó un sistema de codificación el cual se destaparía al momento en el que el análisis de los datos fuera tramitado.

8.3 Terapia de ondas de choque TOC.

Se dividieron los pacientes en dos grupos. Un grupo experimental (n=14) que recibió dos (2) sesiones de terapia de ondas de choque con electrodo activo (grupo 1), en un

intervalo de 7 a 10 días. Un grupo control (n=14) que igualmente recibió dos (2) sesiones de terapia de ondas de choque con electrodo inactivo o pasivo (grupo 0). El electrodo que estará inactivo, tendrá un sonido similar al del electrodo activo de manera que tanto el experto como el paciente no perciban la diferencia entre los mismos.

Un asistente encargado de la colocación del electrodo activo o pasivo recibió los sobres sellados y siendo el único que conozca cual paciente recibió la terapia activa y cual no. Posteriormente el especialista cegado se encargó de realizar la terapia a los grupos de pacientes. Ambos grupos recibieron esta terapia en dos sesiones con un intervalo entre cada una de 7 – 10 días. Posterior a la última terapia se esperaron 2 semanas para realizar el procedimiento quirúrgico de regeneración ósea guiada.

8.4 Procedimiento para la aplicación de ondas de choque (TOC)

Para ambos grupos se realizó el mismo protocolo de aplicación, la diferencia estuvo en el electrodo utilizado, siendo para el grupo experimental un electrodo activo y uno inactivo o pasivo para el grupo control previamente aleatorizado y asignado a ciego para el especialista que realizó la terapia.

El equipo que se utilizó para el grupo experimental fue las ondas de choque focalizadas Othogold 100 (electrodo activo) y para el grupo control se utilizó el equipo de ondas de choque BTL- Radial (electrodo inactivo) en dos (2) sesiones de tratamiento con intervalos de 7 a 10 días entre cada una. La frecuencia de ondas fue de 1.000 ondas por cada sesión con una intensidad de 0,05mJ/mm². El procedimiento se realiza con el paciente acostado en decúbito supino en la unidad de ondas de choque para la localización y medición directa del área a tratar. Se realiza limpieza de la zona con solución antiséptica convencional y se procede a colocar el gel que ayudará a conducir las ondas a través de los tejidos. Para el procedimiento no es necesario colocación de anestesia ya que el mismo es indoloro. Se procede entonces a la aplicación de 1.000 ondas de choque en un área hasta de 10 cm². Fue utilizado el aplicador focalizado electrohidráulico de energía media OE55®. El tratamiento tiene una duración aproximada de 30 minutos y en caso de ser necesario se formuló Acetaminofén 500 mg c/6h por molestias post aplicación.



Figura 1. Equipo de ondas de choque

Ficha técnica del equipo:

Aplicador OE50

- Foco terapéutico fz (-6dB): 0 – 47 mm
- Densidad del flujo de energía (ED): 0.03 – 0.27 mJ/mm²
- Energía del foco (E total / -6dB): 0.3 – 6.15 mJ
- Dimensiones: 21.8 x 40 x 45.9 cm
- Proveedor de energía: AC 100 - 240 V, 50 - 60 Hz
- Energía saliente: 200 VA
- Ratio de repetición: 0.5 - 8 Hz
- Peso: 16.5 kg

8.5 Procedimiento quirúrgico de regeneración ósea guiada (ROG)

Los procedimientos quirúrgicos fueron realizados 2 semanas después de la última sesión de TOC. La cirugía de regeneración ósea guiada (ROG) fue realizada por un solo operador experto en procedimiento de regeneración ósea. El experto no conocía la asignación de los participantes a cada uno de los grupos, asegurando el ciego quirúrgico.

Todos los pacientes fueron pre medicados con antibióticos y analgésicos empezando un día antes del procedimiento quirúrgico con amoxicilina 500mg en cápsulas 1 cada 8 horas durante 1 semana, Nimesulide 100mg en tabletas 1 cada 12 horas por 3 días y acetaminofén 500 mg en tabletas 1 cada 8 horas durante 3 días intercalados con el nimesulide. Previo al procedimiento quirúrgico los pacientes realizaron enjuague de clorhexidina al 0,12% de 15 ml por 30 segundos. El procedimiento fue realizado en todos los participantes al estudio por un médico anestesiólogo bajo sedación consiente.

Previo protocolo de asepsia y antisepsia se realizó infiltración con lidocaína al 2% epinefrina 1:80.000 de manera troncular e infiltrativa dependiendo de la zona quirúrgica. Se realiza una incisión para-crestal ligeramente hacia lingual con relajantes verticales levantando colgajo mucoperióstico vestibular y lingual exponiendo de esta manera el área a tratar. En sitios que existieran dientes adyacentes a la zona edéntula, la incisión vertical se realizó mínimo un diente alejado del sitio quirúrgico y en área edéntula mínimo 5mm más allá del defecto a ser aumentado. Previo al procedimiento de ROG se tomó una biopsia de hueso con un trepano con diámetro interno de 2mm. El trepano se colocó perpendicular al reborde, la parte coronal a 4mm de la cresta, con el fin de poder realizar un estudio histológico para evaluar la calidad ósea al inicio del estudio(baseline-T0). Posteriormente, siguiendo los protocolos de ROG se realiza la decorticalización en la cortical vestibular usando una fresa redonda para permitir aumento de sangrado y el acceso de células del hueso medular al área a regenerar.⁵¹ Para todos los procedimientos se utilizó el hueso mineralizado medular partícula grande y hueso mineralizado cortical partícula pequeña marca Puros®, el cuál fue previamente hidratado bajo las recomendaciones del fabricante, utilizando una técnica por capas. Para cubrir el injerto óseo se utilizó una membrana de pericardio marca Zimmer ® la cual se ajustó al sitio del defecto y se fijó inicialmente con pines de titanio.

Se colocó una primera capa de hueso medular sobre el lecho receptor y posterior una capa externa de cortical y se cubrió con la membrana de pericardio y se colocaron otros pines de titanio asegurando la estabilidad del material de injerto. Se procede a realizar una relajación del colgajo vestibular mucoperióstico con una incisión al periostio y el

colgajo lingual con una cureta de McCall 17/18 para poder cubrir sin tensión el sitio reconstruido (Mandelaris *et al.*, 2015). Las incisiones fueron suturadas por puntos colchoneros horizontales y puntos simples de monofilamento Dafilon (B-Braun®) 6.0. El paciente fue citado a control una vez por semana el primer mes. Se retiraron suturas después de la segunda y/o tercera semana.

A los 6 meses de haber realizado el procedimiento quirúrgico se realizó la cirugía de colocación de implantes. Previo al procedimiento de colocación de implantes se tomó una biopsia de hueso con un trepano bajo los mismos parámetros del baseline. Para la misma, se manejó el mismo protocolo de medicamentos, medidas de asepsia y antisepsia y técnica anestésica de la primera cirugía.

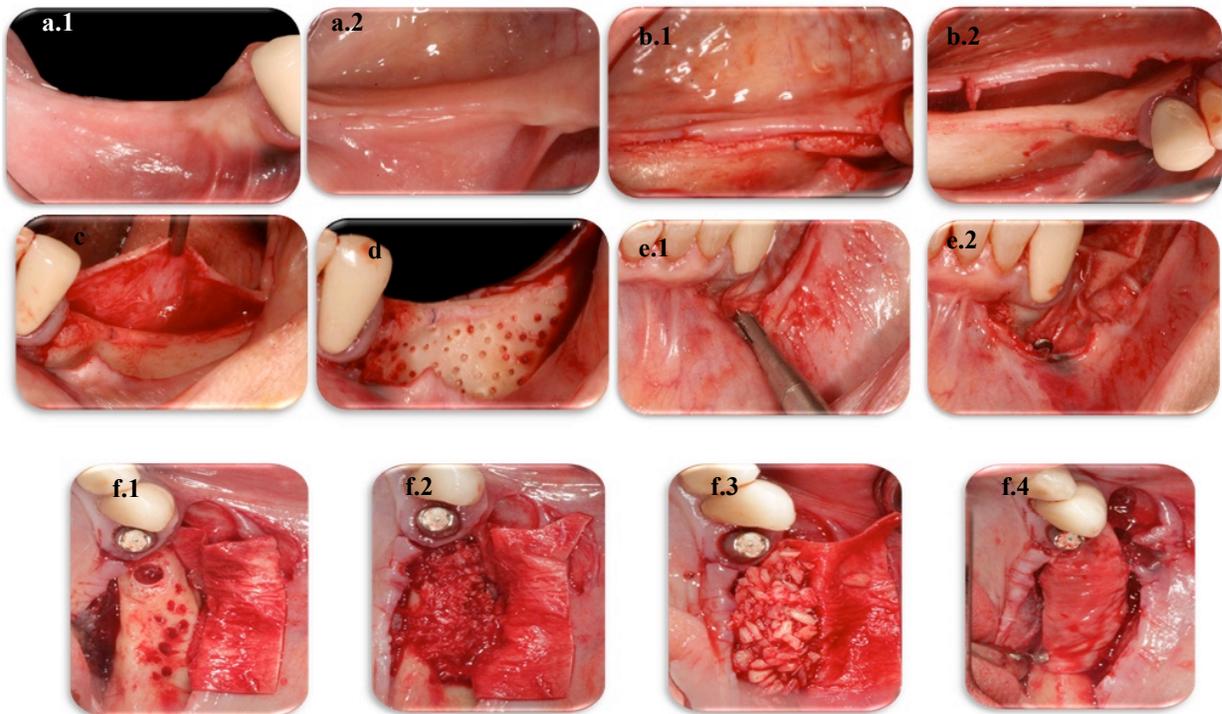


Figura 2. Regeneración ósea guiada; procedimiento quirúrgico. a1,2; reborde inicial previo a ROG, b1,2; incisión intraauricular/paracrestal y elevación del colgajo a espesor total, c; elongación del colgajo, d; decorticalización, e1,2; fijación de la membrana, f1,2,3 y 4. Colocación del injerto óseo.

8.6 Análisis histológico

En el procedimiento de ROG inicial (T0) se tomó una biopsia de hueso con un trepano de 2mm de diámetro. En la cirugía de reentrada, 6 meses después, previa a la preparación para la colocación de los implantes y en zonas que no interfieran con los mismos, se realiza la toma de la biopsia de hueso con un trépano de 2mm. Este, se colocó perpendicular al reborde y se activa en reversa para evitar el deslizamiento del mismo en ambas cirugías. Se depositaron las muestras en paraformaldehído al 4% para su procesamiento en el laboratorio. El hueso se colocó en 70% de etanol y fue subsecuentemente deshidratado en 95% y 100% de etanol. La muestra fue embebida durante 4 a 5 horas en un gel acuoso encapsulando, colocado dentro un mega-casete, y embebida en celoidina-parafina. Usando un micrótopo, se obtuvieron secciones de 5- μ m y se tiñe con hematoxilina-eosina.

Las imágenes para analizar se obtuvieron con un microscopio óptico (ZEISS Axio Lab.A1) y se conectaron a una cámara de video (Axio camHRm) (fig 3) para posteriormente ser evaluadas bajo un sistema de puntaje.



Figura 3. Microscopio óptico (ZEISS Axio Lab.A1) cámara de video (Axio camHRm)

8.7 Sistema de puntaje

Múltiples sistemas de puntaje han sido propuestos para evaluar la cicatrización en defectos óseos bajo cortes histológicos (Han *et al.*, 2018). Se digitalizaron las imágenes de las láminas histológicas bajo un agrandamiento de 200 μm y se analizaron de manera cegada bajo un sistema de códigos que el evaluador no conocía repartiendo de manera aleatoria a quienes se les había realizado la terapia activa y la pasiva.

Dichas imágenes fueron colocadas en una diapositiva del programa Microsoft® Office Powerpoint® bajo las especificaciones de "Widescreen" de manera tal que ocuparan toda la diapositiva (figura 4 y 5).

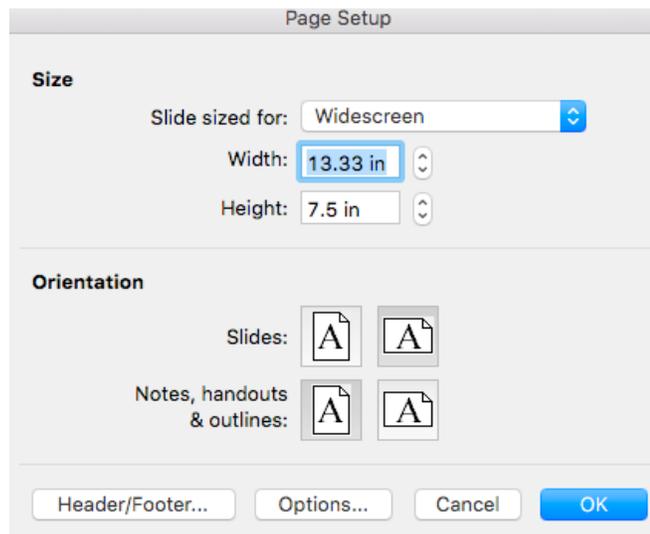


Figura 4. Configuración de página en Microsoft® Office Powerpoint®

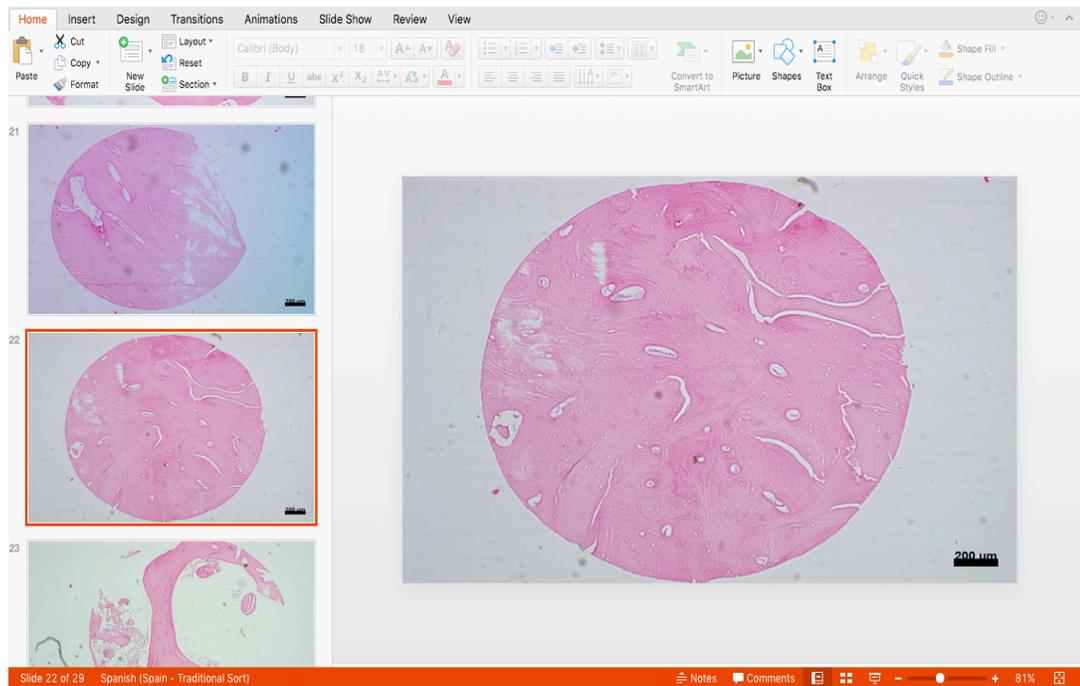


Figura 5. Imagen histológica digitalizada colocada al tamaño de toda la diapositiva en Microsoft® Office Powerpoint®.

Para poder determinar las zonas y factores a evaluar, se estandarizó el tamaño de la cuadrícula que se colocará sobre las imágenes (Fig 6). Esta fue diseñada para ser superpuesta simétricamente en el centro de la imagen de manera que ocupara en su totalidad a la misma. Los parámetros para el tamaño de la cuadrícula se explican en la figura 7.

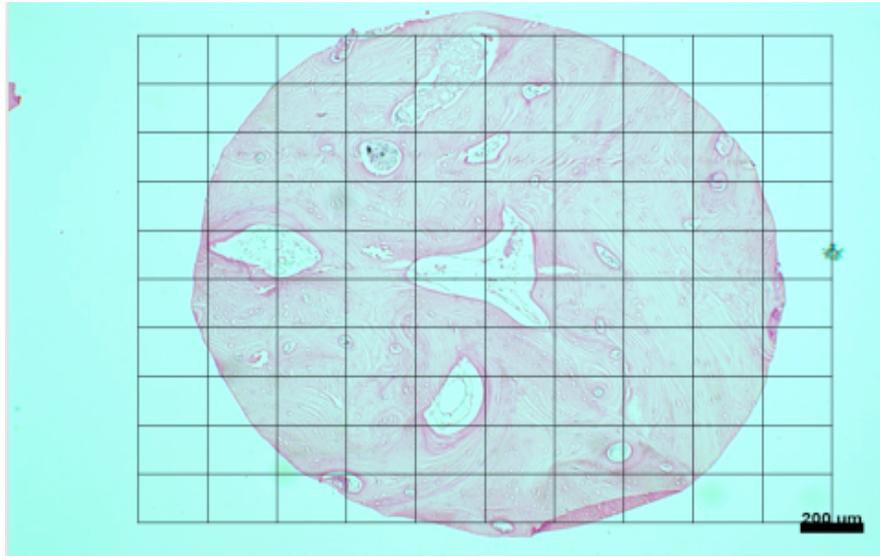


Figura 6. Ubicación de la cuadrícula en el centro de la imagen buscando ocupar en su totalidad la muestra histológica digitalizada.

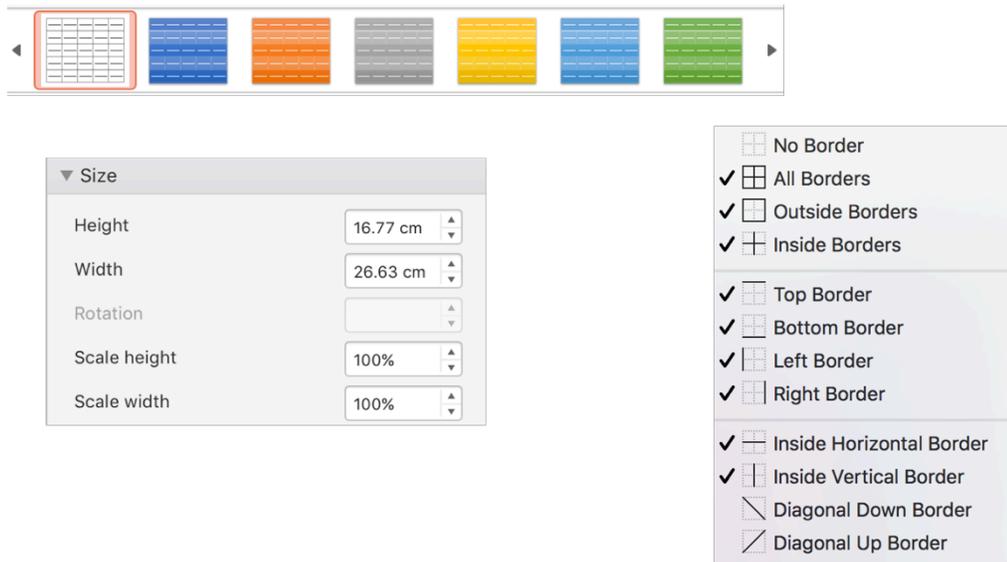


Figura 7. Parámetros para configurar el diseño de la cuadrícula, tamaño y borde.

Para determinar la cicatrización ósea, se toman ciertos parámetros a evaluar y dependiendo de las zonas o la cantidad de cuadrículas que ocupen los mismos, se obtendrá un resultado en porcentaje sobre el total de cuadrículas en la lámina histológica. Estos parámetros serán divididos en dos grupos. Aquellos considerados como una cicatrización normal serán denominados “pro regenerativos” y aquellos que no sean concordantes con una cicatrización normal serán denominados “no regenerativos”.

Para poder establecer el proceso de cicatrización, estos parámetros tendrán un puntaje del 1 al 4 dependiendo el porcentaje que ocupen en la cuadrícula. Este puntaje se explica en la tabla 1. Todo aquel factor que favorezca la regeneración ósea guiada y se encuentre en un alto porcentaje, recibirá un puntaje alto (máximo de 4 puntos). Por otra parte, aquellos que no promueven la regeneración ósea y se encuentren en un porcentaje bajo recibirán un puntaje bajo (máximo de 4 puntos). Por el contrario, si uno de estos que no promueven la regeneración ósea se encuentra en alto porcentaje se le otorga un puntaje bajo de 1. Estos puntos serán sumados al final para obtener puntaje total sobre el cual se establecerá el nivel de cicatrización del tejido a evaluar.

Tabla 1. Puntajes establecidos dependiente del porcentaje

Presencia (%)	0 %	1-25 %	26-75%	76-100%
<i>Pro regenerativo</i>	1	2	3	4
<i>No regenerativo</i>	4	3	2	1

Basados en estos parámetros y puntajes determinamos si la muestra está en proceso de cicatrización dependiendo de 3 estadíos. Cicatrización leve, cicatrización moderada o cicatrización alta (tabla 2)

Tabla 2. Estadíos de cicatrización dependiendo de la sumatoria de los puntajes

Puntaje	12-24	25-36	36-48
Estadío	Cicatrización leve	Cicatrización moderada	Cicatrización alta

8.7 Parámetros a evaluar

Para poder determinar si la cicatrización del tejido óseo se llevó a cabo efectivamente incorporando TOC o no incorporando TOC, se toman en cuenta una serie de criterios biológicos los cuales se deben analizar dentro de la muestra histológica digital. Estos criterios abarcan:

3.7.1 Presencia lagunas de reabsorción/ osteoclastos.

Su presencia sugiere una cicatrización difícil de evaluar histológicamente. Los osteoclastos se encargan de eliminar hueso, tanto la matriz ósea mineralizada como la orgánica, mediante un proceso denominado reabsorción. Son células muy grandes y multinucleadas, las cuales tienen formas irregulares, normalmente situados cerca de la trabécula ósea recién formada.

8.7.2 Presencia hueso inmaduro (“woven bone”).

Criterio que sugiere una cicatrización incompleta. Compuesto de colágeno pobremente organizado que contienen numerosos osteocitos los cuales reposan en lagunas que varían en formas y tamaños, opuesto a un tejido lamelar bien organizado y definido.

8.7.3 Presencia de reacción inflamatoria.

Criterio que sugiere de una pobre cicatrización, en presencia de osteoclastos con áreas de hemorragia y posible necrosis, lo que favorece a una reabsorción en el sitio.

8.7.4 Presencia áreas hemorrágicas.

Criterio el cual sugiere una pobre cicatrización, con presencia de ruptura de vasos sanguíneos, un posible proceso inflamatorio y reabsorción ósea.

8.7.5 Presencia material injertado.

Criterio que sugiere una cicatrización incompleta, inmadura, donde no ha ocurrido un intercambio de la partícula de injerto por hueso nuevo y maduro.

8.7.6 Presencia necrosis.

Su presencia en tejido óseo sugiere una pobre cicatrización. Se caracteriza por una zona de pobre celularidad, pobre presencia de vasos sanguíneos, por ende, pobre irrigación y fibras de tejido colágeno viable para dar soporte al tejido.

8.7.7 Presencia osteoide.

Criterio que sugiere cicatrización ósea inmadura. Los osteoblastos forman un material precursor óseo no endurecido que recibe el nombre de osteoide, el cual se visualiza como trabéculas, normalmente teñidas de rojo, con osteoblastos sobre su superficie.

8.7.8 Presencia hueso nuevo.

Criterio que sugiere cicatrización en proceso. Sugiere estructura ósea nueva, compuesta de colágeno organizado adecuadamente.

Presencia espacios medulares: Criterio que sugiere un hueso maduro con presencia de vasos sanguíneos, cavidad central del hueso e intervalos entre las trabéculas que contienen la medula ósea.

8.7.9 Presencia osteoblastos/ osteocitos.

Criterio que sugiere cicatrización ósea. Los osteoblastos son las células especializadas en la síntesis de matriz ósea y son responsables del crecimiento y remodelación del hueso. Se encuentran en el frente de crecimiento del hueso, alineados uno al lado del otro formando una especie de capa celular de una célula de espesor. Los osteocitos

son el tipo de célula ósea más abundante en el hueso maduro. Se localizan en unas cavidades de la matriz ósea que se denominan lagunas óseas. Tienen aspecto de arañas con largas prolongaciones citoplasmáticas. Esas prolongaciones corresponden a canales que discurren por la matriz extracelular denominados canalículos óseos, en los cuales se extienden las prolongaciones de los propios osteocitos.

8.7.10 Presencia vasos sanguíneos.

Sugiere un tejido estable, maduro, con presencia de aporte vascular el cual involucra amplia celularidad.

8.7.11 Presencia tejido conectivo.

Su presencia en tejido óseo sugiere una cicatrización inmadura. Las fibras colágenas son estriaciones transversales como un sistema biológico bien organizado. Permite inferir la posible formación de puentes de tejido colágeno que permitirán mantener el volumen de la regeneración.

9. RESULTADOS

9.1 Análisis de criterios de cicatrización ósea en imágenes digitalizadas.

Se observaron un total de 18 cortes histológicos de los cuales 9 son para el grupo 0 y 9 son para el grupo 1. Se utilizó tinción de H.E. y se observaron bajo un aumento de 200 *um.* al microscopio óptico donde se determinaron 12 diferentes criterios. Los mismos fueron evaluados por medio de la superposición de una cuadrícula con medidas predeterminadas y por medio de un evaluador. El mismo pudo cuantificar la presencia de los criterios establecidos dependiendo de la cantidad de cuadrículas que ocuparan en la imagen con el fin de poder dar un porcentaje y luego categorizar dentro de un rango el proceso de cicatrización como leve, moderado o alta como se explica en las tablas 1 y 2 y las figura 8 (A,B,C). Se puede observar en la figura 9. uno de los principales problemas al presentar cortes histológicos que no ocuparan la totalidad de las cuadrículas lo cual podría representar un error a la hora de sacar el porcentaje dando un valor subestimado de los mismos.

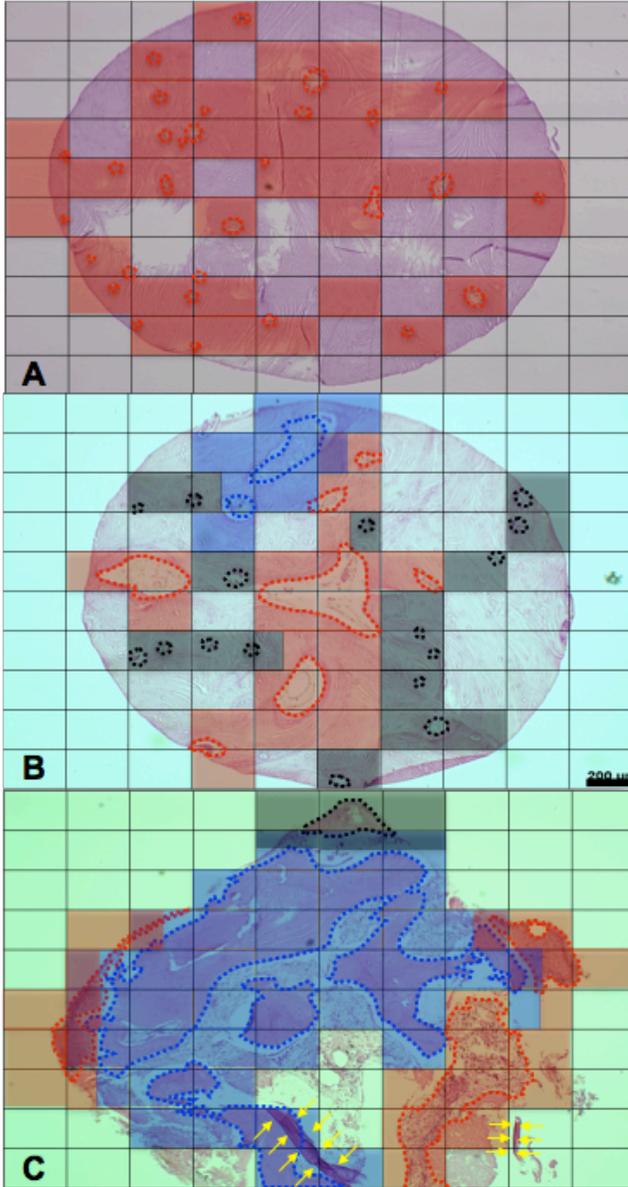


Figura 8. Muestras de diferentes cortes histológicos digitalizados. A: Lamina de corte histológico digitalizada con un aumento de 200um con cuadrícula de tamaño establecido superpuesta. Se observan demarcados con líneas discontinuas en color rojo zonas con presencia de vasos sanguíneos. Los cuadros que ocuparán estos criterios serán contados y sacados en porcentaje. Color rojo: 37 cuadros corresponden al 37% de presencia de vasos sanguíneos. En este ejemplo los 76 recuadros restantes cuentan con la presencia de hueso maduro representando un 76%. B: Lamina de corte histológico digitalizada con un aumento de 200um con cuadrícula de tamaño establecido superpuesta. Se observan demarcados con líneas discontinuas en color rojo zonas con material injertado, azul zonas de tejido conectivo y negro presencia de vasos sanguíneos. Los cuadros que ocuparán estos criterios serán contados y sacados en porcentaje. Color rojo: 19 cuadros corresponden al 19% de presencia de material injertado. Color azul: 8 cuadros corresponden al 8% de presencia de tejido conectivo. Color negro: 16 cuadros corresponden al 16% de presencia de vasos

sanguíneos. C: Lamina de corte histológico digitalizada con un aumento de 200um con cuadrícula de tamaño establecido superpuesta. Se observan demarcados con líneas discontinuas en color rojo un ejemplo de zonas con presencia de reacción inflamatoria, color azul presencia de hueso nuevo y en color negro presencia de woven bone. Los cuadros que ocuparán estos criterios serán contados y sacados en porcentaje. Color rojo: 21 cuadros corresponden al 21% de presencia de zonas con reacción inflamatoria. Color azul: 41 cuadros corresponden al 41% de presencia de hueso nuevo. Color negro: 6 cuadros corresponden al 6% de presencia de vasos sanguíneos. Las flechas amarillas señalan zonas de pliegues en las láminas al ser montadas lo que representaría un error de montaje.

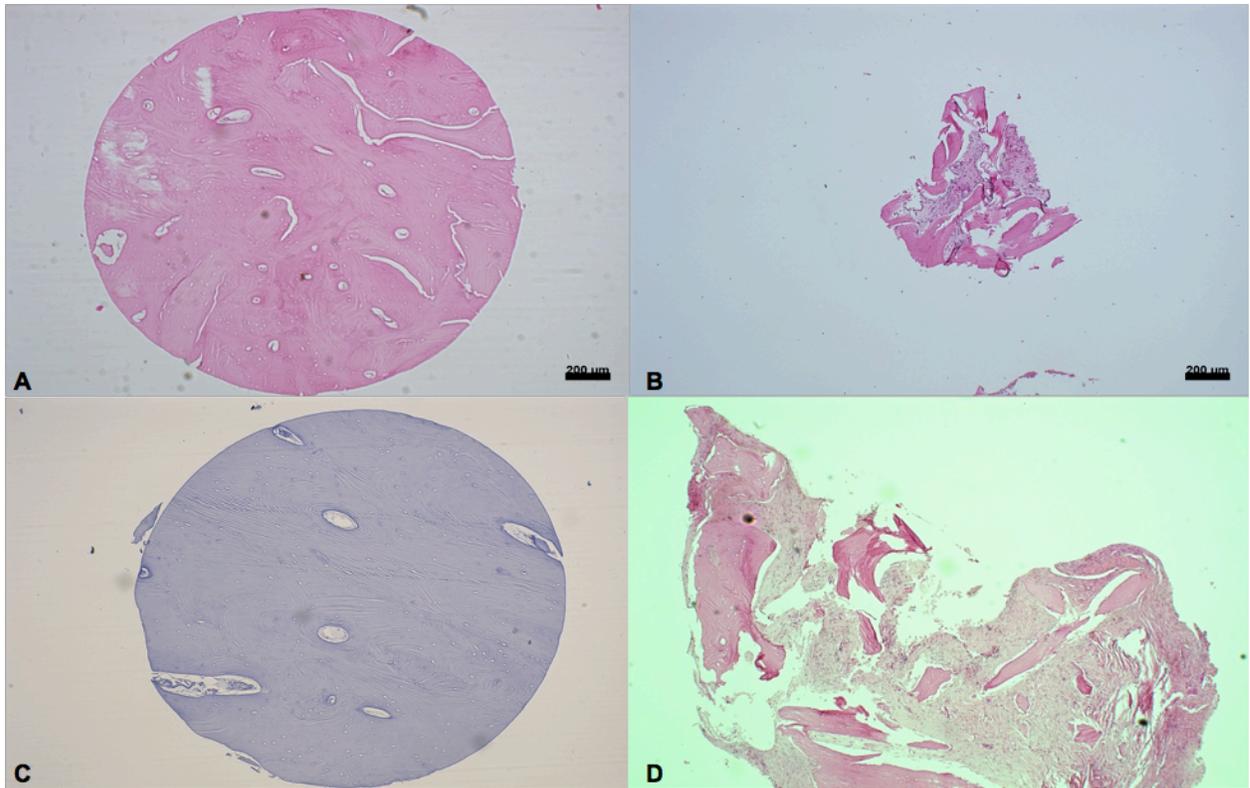


Figura 9. *Diferentes cortes histológicos digitalizados. A. Se observa en esta imagen que en la mayoría de la misma esta la presencia de hueso completamente neoformado. B. Se puede observar que la mayoría de las cuadrículas se presentan sin muestra sin muestra. Teniendo en este caso mayor cantidad de cuadrículas libres que cuadrículas ocupadas por la muestra a evaluar. C. Lámina de corte histológico bajo tinción HE, la cual no presenta la misma coloración en comparación a las demás láminas estudiadas. D. Se observa corte histológico que no presenta una forma redondeada ni uniforme, y la cuadrícula no abarcaría su 100%. Por otra parte de observan pliegues y cortes.*

9.2 Evaluación de la cicatrización ósea bajo un sistema de puntaje histológico.

En las láminas previamente descritas se evaluaron 12 criterios histológicos los cuales brindaban a dicha imagen un porcentaje que sería traducido a un puntaje más simple para poder determinar el nivel de cicatrización presente (tabla 1 y 2). Se recolectaron los datos principalmente en los porcentajes arrojados del análisis histológico y fueron registrados por código de pacientes en la tabla 3. Posteriormente se aplicaron los

critérios para traducir dicho porcentaje al sistema de puntaje el cual se ve representado en la tabla 4.

Tabla 3. Datos en porcentaje en T0 y T1 por grupos, criterios y códigos de pacientes.

CODIGO	GRUPO	LAGUNAS		WOVEN BONE		INFLAMACION		ÁREAS HEMORRÁGICAS		MATERIAL INJERTADO		ZONAS DE NECROSIS		OSTEOIDE		HUESO NUEVO		ESPACIOS MEDULARES		OSTEOBLASTOS / OSTEOCITOS		VASOS SANGUÍNEOS		TEJIDO CONECTIVO			
		BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST
		PW180002	0	0%	0%	77%	19%	34%	15%	0%	0%	0%	24%	0%	0%	77%	15%	12%	42%	15%	38%	30%	46%	4%	8%	15%	42%
PW180005	0	0%	60%	0%	72%	3%	40%	0%	0%	0%	12%	0%	0%	4%	66%	95%	0%	20%	4%	93%	5%	50%	3%	10%	11%		
PW180009	0	0%	10%	0%	60%	0%	40%	0%	0%	0%	30%	0%	0%	20%	40%	98%	40%	50%	32%	95%	77%	80%	63%	40%	80%		
PW180010	0	0%	0%	44%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	40%	0%	0%	27%	55%	32%	90%	12%	40%	33%	87%	2%	60%	14%	75%		
PW180011	0	0%	0%	6%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	10%	0%	0%	3%	20%	64%	99%	3%	40%	64%	95%	10%	0%	8%	20%		
PW180012	0	0%	0%	26%	0%	31%	0%	0%	0%	0%	40%	0%	0%	8%	30%	45%	94%	28%	35%	42%	94%	11%	80%	32%	40%		
PW180013	0	0%	0%	17%	40%	0%	30%	0%	2%	0%	55%	0%	0%	19%	70%	43%	75%	18%	68%	43%	60%	20%	30%	17%	70%		
PW180015	0	0%	0%	0%	35%	10%	35%	3%	0%	0%	56%	0%	0%	0%	75%	98%	55%	10%	45%	95%	50%	60%	2%	5%	76%		
PW180018	0	0%	0%	10%	34%	0%	35%	0%	0%	0%	35%	0%	0%	4%	56%	87%	40%	18%	35%	74%	35%	22%	2%	0%	56%		
PW180001	1	3%	0%	45%	21%	20%	3%	0%	0%	0%	14%	0%	0%	55%	9%	10%	6%	20%	40%	11%	28%	2%	3%	44%	62%		
PW180003	1	1%	0%	10%	17%	34%	7%	0%	0%	0%	18%	0%	0%	45%	23%	99%	57%	45%	52%	90%	60%	45%	10%	33%	47%		
PW180004	1	23%	2%	40%	1%	32%	0%	10%	0%	0%	19%	0%	0%	20%	42%	76%	80%	66%	0%	68%	80%	34%	3%	44%	0%		
PW180006	1	0%	0%	38%	40%	0%	3%	0%	3%	0%	35%	0%	0%	6%	0%	48%	70%	20%	70%	39%	40%	23%	60%	23%	37%		
PW180007	1	0%	0%	4%	10%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	0%	0%	15%	40%	44%	40%	0%	60%	43%	90%	13%	70%	10%	30%		
PW180008	1	0%	0%	44%	40%	0%	10%	0%	30%	0%	10%	0%	0%	27%	70%	32%	60%	12%	65%	33%	70%	2%	30%	14%	15%		
PW180014	1	1%	0%	10%	25%	8%	24%	0%	0%	0%	25%	0%	0%	32%	44%	88%	98%	34%	46%	89%	95%	33%	34%	12%	20%		
PW180016	1	0%	0%	27%	40%	7%	35%	0%	4%	0%	35%	0%	0%	15%	66%	64%	45%	41%	30%	62%	40%	11%	33%	23%	20%		
PW180017	1	2%	0%	32%	2%	6%	0%	0%	0%	0%	2%	0%	0%	6%	2%	63%	89%	18%	75%	57%	85%	5%	55%	18%	45%		

Tabla 4. Datos de puntaje en T0 y T1 por grupos, criterios y códigos de pacientes.

CODIGO	GRUPO	LAGUNAS		WOVEN BONE		INFLAMACION		ÁREAS HEMORRÁGICAS		MATERIAL INJERTADO		ZONAS DE NECROSIS		OSTEOIDE		HUESO NUEVO		ESPACIOS MEDULARES		OSTEOBLASTOS / OSTEOCITOS		VASOS SANGUÍNEOS		TEJIDO CONECTIVO		SUMATORIA	
		BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST	BASELINE	POST
		PW180002	0	4	4	1	3	2	3	4	4	4	3	4	4	2	3	2	3	2	3	3	4	8	2	3	34
PW180005	0	4	2	4	2	3	2	4	4	4	3	4	4	3	2	4	1	2	2	4	2	3	2	2	41	28	
PW180009	0	4	3	4	2	4	2	4	4	4	2	4	4	3	2	4	3	3	3	4	4	4	3	3	4	45	36
PW180010	0	4	4	2	4	4	4	4	4	4	2	4	4	2	2	3	4	2	3	3	4	2	3	2	3	36	41
PW180011	0	4	4	3	4	4	4	4	4	4	3	4	4	3	3	3	4	2	3	3	4	2	1	2	2	38	40
PW180012	0	4	4	2	0	2	4	4	4	4	2	4	4	3	2	3	4	3	3	3	4	2	4	3	3	37	38
PW180013	0	4	4	3	2	4	2	4	3	4	2	4	4	3	2	3	3	2	3	3	3	2	3	2	3	38	34
PW180015	0	4	4	4	2	3	2	3	4	4	2	4	4	4	2	4	3	2	3	4	3	3	2	2	3	41	34
PW180018	0	4	4	3	2	4	2	4	4	4	2	4	4	3	2	4	3	2	3	3	3	2	2	1	3	38	34
PW180001	1	3	4	2	3	3	3	4	4	4	3	4	4	2	3	2	2	3	2	3	2	3	3	3	3	33	38
PW180003	1	3	4	3	3	2	3	4	4	4	3	4	4	2	3	4	3	3	3	4	3	3	2	3	3	39	38
PW180004	1	3	3	2	3	2	4	3	4	4	3	4	4	3	2	4	4	3	1	3	4	3	2	3	1	37	35
PW180006	1	4	4	2	2	4	3	4	3	4	2	4	4	3	4	3	3	2	3	3	3	2	3	2	3	37	37
PW180007	1	4	4	3	3	4	4	4	4	4	3	4	4	3	2	3	3	1	3	3	4	2	3	2	3	37	40
PW180008	1	4	4	2	2	4	3	4	2	4	3	4	4	2	2	3	3	2	3	3	3	2	3	2	2	36	34
PW180014	1	3	4	3	3	3	3	4	4	4	3	4	4	2	2	4	4	3	3	4	4	3	3	2	2	39	39
PW180016	1	4	4	2	2	3	2	4	3	4	2	4	4	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	2	2	37	33
PW180017	1	3	4	2	3	3	4	4	4	4	3	4	4	3	3	3	4	2	3	3	4	2	3	2	3	35	42

9.3 Comparación de la cicatrización ósea bajo un sistema de puntaje histológico.

Los datos previamente recolectados en porcentajes fueron analizados de manera estadística mediante el test de rango de signos de Wilcoxon para comparar las medianas entre T0 y T1 por cada grupo a evaluar como se observa en las tablas 5 y 6.

Tabla 5. Comparación de porcentajes T0-T1 en grupo 0

	Baseline		Post		Valor p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
LAGUNAS	0%	(0%-0%)	0%	(0%-0%)	0.158
WOVEN BONE	10%	(0%-26%)	34%	(0%-40%)	0.594
INFLAMACION	0%	(0%-10%)	30%	(0%-35%)	0.152
ÁREAS	0%	(0%-0%)	0%	(0%-0%)	0.934
HEMORRÁGICAS					
MATERIAL	0%	(0%-0%)	35%	(24%-40%)	0.008
INJERTADO					
OSTEOIDE	8%	(4%-20%)	55%	(30%-66%)	0.075
HUESO NUEVO	64%	(43%-95%)	55%	(40%-90%)	0.722
ESPACIOS	18%	(12%-20%)	38%	(35%-40%)	0.051
MEDULARES					
OSTEOBLASTOS/OS	64%	(42%-93%)	60%	(46%-87%)	0.953
TEOCITOS					
VASOS	20%	(10%-50%)	8%	(2%-60%)	0.767
SANGUINEOS					
TEJIDO CONECTIVO	14%	(8%-17%)	56%	(40%-75%)	0.008

Tabla 6. Comparación de porcentajes T0-T1 en grupo 1

	Baseline		Post		Valor p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
LAGUNAS	1%	(0%-2%)	0%	(0%-0%)	0.0282
WOVEN BONE	32%	(10%-40%)	21%	(10%-40%)	0.6784
INFLAMACION	7%	(0%-20%)	3%	(0%-10%)	0.7218
ÁREAS	0%	(0%-0%)	0%	(0%-3%)	0.3559
HEMORRÁGICAS					
MATERIAL	0%	(0%-0%)	18%	(10%-25%)	0.0076
INJERTADO					
OSTEOIDE	20%	(15%-32%)	40%	(9%-44%)	0.4065
HUESO NUEVO	63%	(44%-76%)	60%	(45%-80%)	0.5927
ESPACIOS	20%	(18%-41%)	52%	(40%-65%)	0.1731
MEDULARES					
OSTEOBLASTOS/OS	57%	(39%-68%)	70%	(40%-85%)	0.2135
TEOCITOS					
VASOS	13%	(5%-33%)	33%	(10%-55%)	0.1727
SANGUINEOS					
TEJIDO CONECTIVO	23%	(14%-33%)	30%	(20%-45%)	0.1727

Se compararon las muestras previamente analizadas en porcentaje. Se utilizó el análisis estadístico de U Mann-Whitney para comparar cada criterio entre grupos en T0 y en T1 como se presentan en las tablas 7 y 8 respectivamente.

Tabla 7. Comparación de porcentajes entre grupos para T0

	Grupo 0		Grupo 1		Valor p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
LAGUNAS	0%	(0%-0%)	1%	(0%-2%)	0.0119
WOVEN BONE	10%	(0%-26%)	32%	(10%-40%)	0.1833
INFLAMACION	0%	(0%-10%)	7%	(0%-20%)	0.4320
ÁREAS	0%	(0%-0%)	0%	(0%-0%)	0.9356
HEMORRÁGICAS					
OSTEOIDE	8%	(4%-20%)	20%	(15%-32%)	0.17
HUESO NUEVO	64%	(43%-95%)	63%	(44%-76%)	0.7569
ESPACIOS	18%	(12%-20%)	20%	(18%-41%)	0.2488
MEDULARES					
OSTEOBLASTOS/OS	64%	(42%-93%)	57%	(39%-68%)	0.4522
TEOCITOS					
VASOS	20%	(10%-50%)	13%	(5%-33%)	0.5953
SANGUINEOS					
TEJIDO CONECTIVO	14%	(8%-17%)	23%	(14%-33%)	0.1016

Tabla 8. Comparación de porcentajes entre grupos para T1

	Grupo 0		Grupo 1		Valor p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
LAGUNAS	0%	(0%-0%)	0%	(0%-0%)	0.4547
WOVEN BONE	34%	(0%-40%)	21%	(10%-40%)	0.9291
INFLAMACION	30%	(0%-35%)	3%	(0%-10%)	0.2065
ÁREAS	0%	(0%-0%)	0%	(0%-3%)	0.203
HEMORRÁGICAS					
MATERIAL	35%	(24%-40%)	18%	(10%-25%)	0.0512
INJERTADO					
OSTEOIDE	55%	(30%-66%)	40%	(9%-44%)	0.2503
HUESO NUEVO	55%	(40%-90%)	60%	(45%-80%)	0.8944
ESPACIOS	38%	(35%-40%)	52%	(40%-65%)	0.1441
MEDULARES					
OSTEOBLASTOS/OS	60%	(46%-87%)	70%	(40%-85%)	0.8945
TEOCITOS					
VASOS	8%	(2%-60%)	33%	(10%-55%)	0.3998
SANGUINEOS					
TEJIDO CONECTIVO	56%	(40%-75%)	30%	(20%-45%)	0.0844

9.4 Comparación de datos pareados T-0 T-1 por Grupo, por Variable y entre Grupos por Variable.

9.4.1 Presencia lagunas de reabsorción/ osteoclastos.

Al comparar T-0 con T-1 en el grupo inactivo no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Por otra parte, en el grupo activo si hubo diferencias estadísticamente significativas entre T-0 y T-1 ($p=0,028$). De igual manera, cuando se compara entre grupos, únicamente en T0 se puede apreciar una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,011$) (Figura 10).

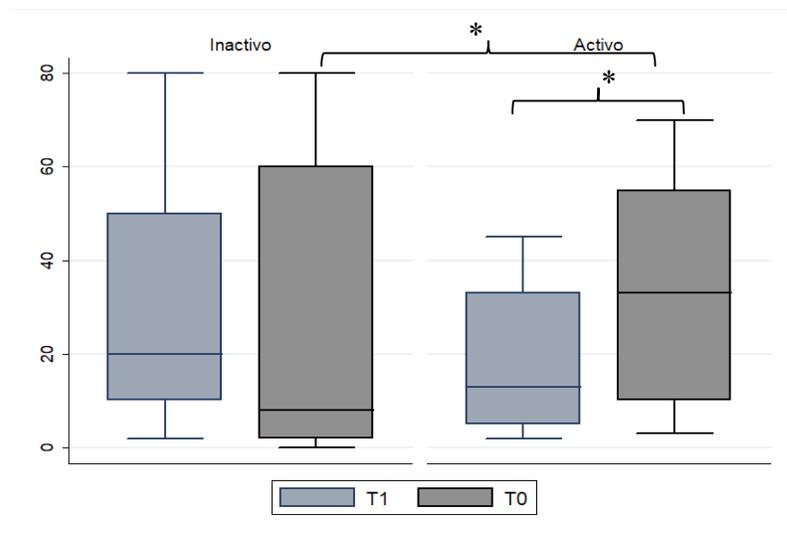


Figura 10. Comparación de datos de presencia de lagunas de reabsorción/osteoclastos en T0 y T1 para los dos grupos. T0= muestra de base. T1= Muestra después de 6 meses de la regeneración. *= $p<0.05$

9.4.2 Presencia hueso inmaduro (“woven bone”).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas tanto en el grupo inactivo como en el grupo activo en ninguno de los tiempos. De igual manera, entre grupos no hubo una diferencia estadísticamente significativa. (Figura 11)

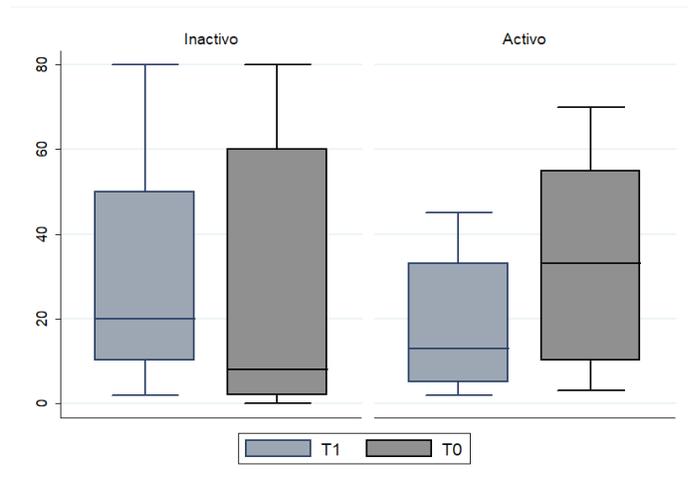


Figura 11. Comparación de datos de presencia de hueso inmaduro (“woven bone”) en T0 y T1 para los dos grupos. T0= muestra de base. T1= Muestra despues de 6 meses de la regeneración.

9.4.3 Presencia de reacción inflamatoria.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el grupo inactivo ni para el grupo activo en ninguno de los tiempos. Entre grupos no hubo una diferencia estadísticamente significativa (Figura 12).



Figura 12. Comparación de datos de presencia de reacción inflamatoria en T0 y T1 para los dos grupos. T0= muestra de base. T1= Muestra despues de 6 meses de la regeneración.

9.4.4 Presencia áreas hemorrágicas.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el grupo inactivo ni para el grupo activo en ninguno de los tiempo. Entre grupos no hubo una diferencia estadísticamente significativa (Figura 13).

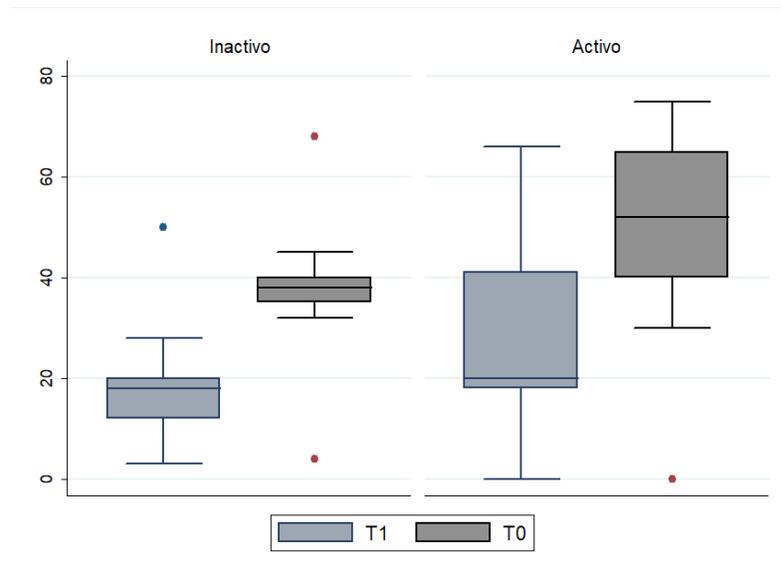


Figura 13. Comparación de datos de presencia de áreas hemorrágicas en T0 y T1 para los dos grupos. T0= muestra de base. T1= Muestra despues de 6 meses de la regeneración.

9.4.5 Presencia material injertado

Para esta variable se presentan diferencias significativas entre los tiempos T0 y T1 en ambos grupos debido a que en T0 ninguno de los pacientes habían recibido material de injerto óseo (Figura 14).

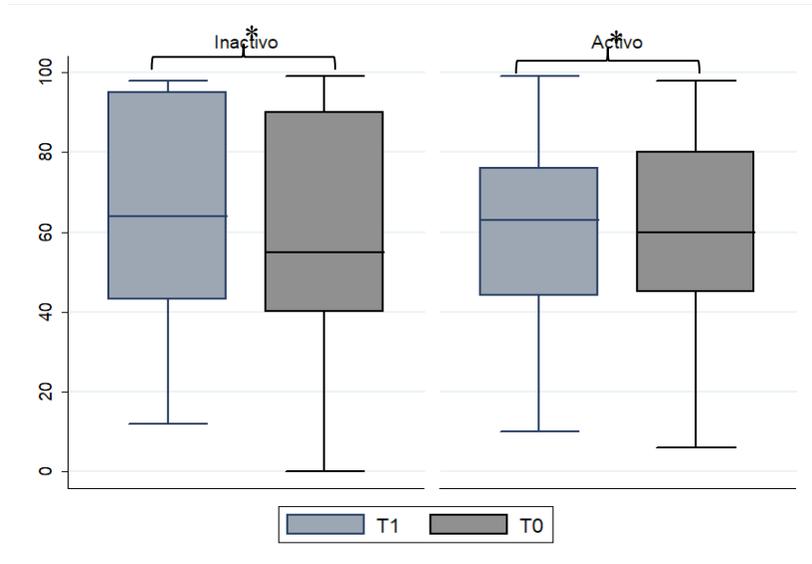


Figura 14. Comparación de datos de presencia de material injertado en T0 y T1 para los dos grupos. T0= muestra de base. T1= Muestra despues de 6 meses de la regeneración. *= $p < 0,05$

9.4.6 Presencia de necrosis.

No se pueden describir datos con respecto a este parámetro ya que las imágenes digitales analizadas no presentaron necrosis en ninguno de los tiempos y en los grupos analizados.

9.4.7 Presencia de osteoide.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el grupo inactivo ni para el grupo activo en ninguno de los tiempos. Entre grupos no hubo una diferencia estadísticamente significativa (Figura 15).

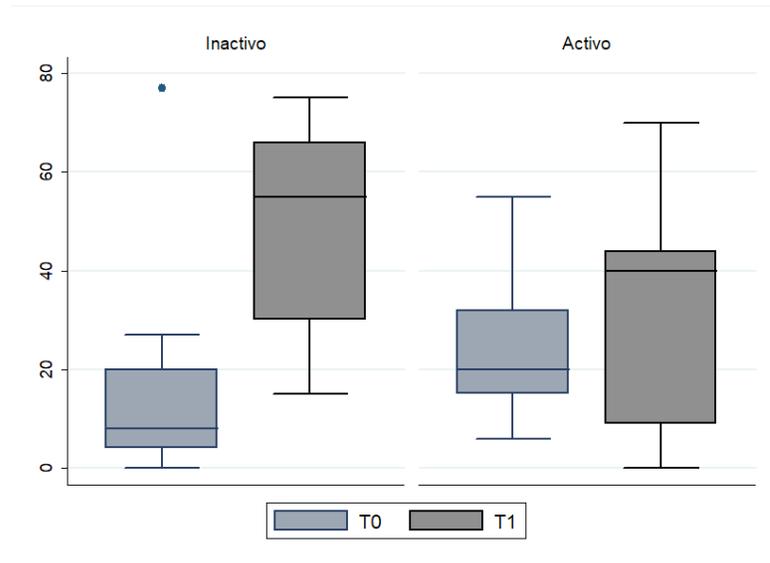


Figura 15. Comparación de datos de presencia de osteoide en T0 y T1 para los dos grupos. T0= muestra de base. T1= Muestra despues de 6 meses de la regeneración.

9.4.8 Presencia de hueso nuevo.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el grupo inactivo ni para el grupo activo en ninguno de los tiempos. Entre grupos no hubo una diferencia estadísticamente significativa (Figura 16).



Figura 16. Comparación de datos de presencia de hueso nuevo en T0 y T1 para los dos grupos. T0= muestra de base. T1= Muestra despues de 6 meses de la regeneración.

9.4.9 Presencia espacios medulares.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el grupo inactivo ni para el grupo activo en ninguno de los tiempos. Entre grupos no hubo una diferencia estadísticamente significativa (Figura 17).

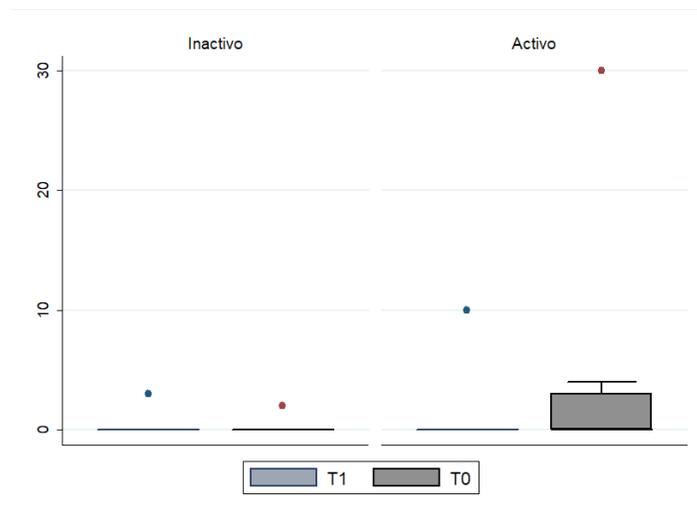


Figura 17. Comparación de datos de presencia de espacios medulares en T0 y T1 para los dos grupos. T0= muestra de base. T1= Muestra despues de 6 meses de la regeneración.

9.4.10 Presencia osteoblastos/ osteocitos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el grupo inactivo ni para el grupo activo en ninguno de los tiempos. Entre grupos no hubo una diferencia estadísticamente significativa (Figura 18).

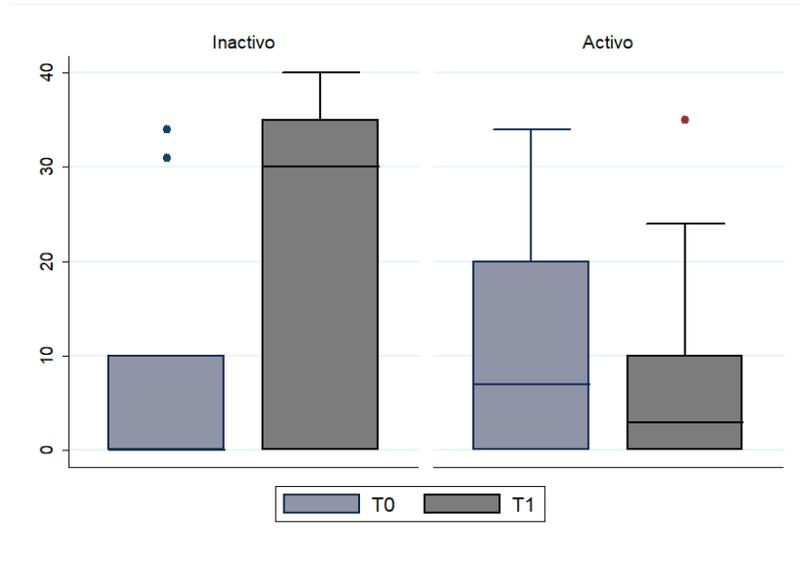


Figura 18. Comparación de datos de presencia de osteoblastos/osteocitos en T0 y T1 para los dos grupos. T0= muestra de base. T1= Muestra despues de 6 meses de la regeneración.

9.4.11 Presencia vasos sanguíneos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cada grupo ni en los tiempos T-0 y T-1. Entre grupos no hubo una diferencia estadísticamente significativa (Figura 19).

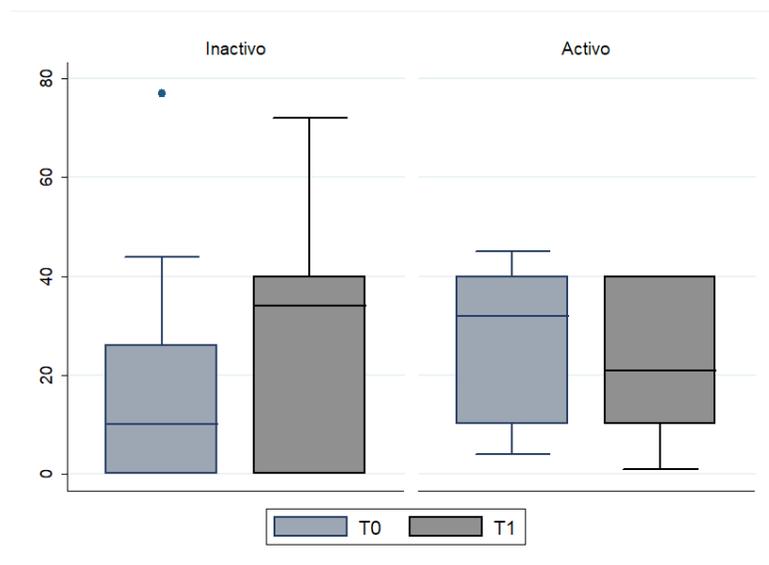


Figura 19. Comparación de datos de presencia de vasos sanguíneos en T0 y T1 para los dos grupos. T0= muestra de base. T1= Muestra despues de 6 meses de la regeneración.

9.4.12 Presencia tejido conectivo.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar T0 – T1 en el grupo inactivo ($p= 0,08$). En el grupo activo entre tiempos no se observaron diferencias ni tampoco al comparar entre grupos en ambos tiempos (Figura 20).

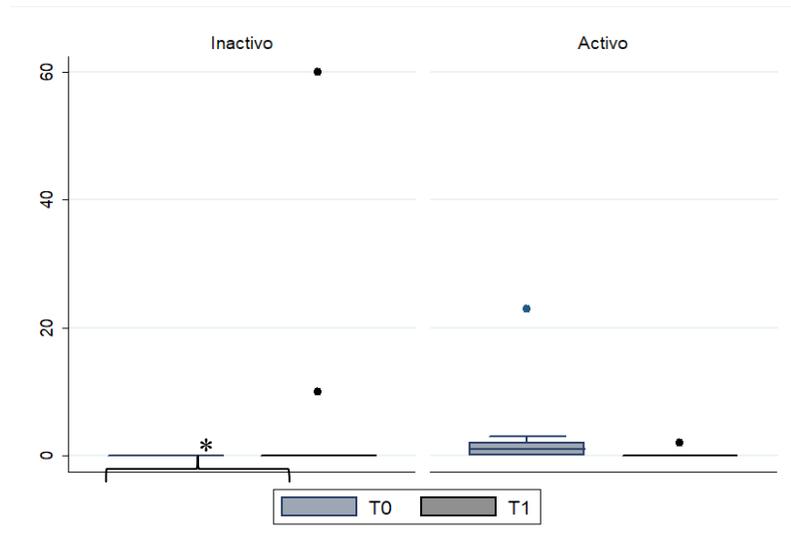


Figura 20. Comparación de datos de presencia de tejido conectivo en T0 y T1 para los dos grupos. T0= muestra de base. T1= Muestra despues de 6 meses de la regeneración. *= $p<0,05$

Se puede determinar por medio de las tablas presentadas (Tabla 7 y 8) que hubo significancia estadística en tres criterios; tejido conectivo, material injertado y presencia de lagunas de reabsorción. Basados en estos datos, que ambos grupos se pueden encasillar dentro de cicatrización de moderada a alta, con lo cual se concluye que en

las imágenes histológicas hubo una alta presencia de criterios pro regenerativos y hubo escasez de criterios no regenerativos.

Tomando en consideración la sumatoria de todos los puntajes obtenidos por grupo se puede observar que para el grupo 0 en T-0 da una mediana de 38, que basado en la tabla 2 pertenecería a una cicatrización alta. Por su parte para el grupo 0 en T-1 da 36 con lo cual se podría encasillar en el rango de una cicatrización moderada. Para el grupo 1 en T-0 nos da una mediana de 37, que basado en la tabla 2 pertenecería a una cicatrización alta. De igual manera, para el grupo 1 en T-1 da 38 con lo cual se puede encasillar en el rango de una cicatrización alta.

10. DISCUSIÓN

La terapéutica con implantes dentales para restablecer dientes perdidos ha ganado popularidad en la odontología actual. La colocación adecuada de los mismos requiere de dimensiones mínimas en cuanto al tejido óseo remanente, las cuales son indispensables para alojar el implante y proporcionar estética y función (Liu & Kerns, 2014).

Una pérdida ósea horizontal y/o vertical puede causar problemas a los pacientes y debe corregirse previamente a la cirugía de colocación de implantes dentales. Para regenerar suficiente hueso, es necesario tratar el sitio por medio de técnicas que aumenten la cresta ósea (Adell *et al.*, 1986). Una técnica de aumento de la cresta es la Regeneración Ósea Guiada (ROG). La ROG es un procedimiento quirúrgico que hace uso de membranas de barrera, las cuales favorecen la migración de células pluripotenciales y osteogénicas al sitio del defecto óseo; además de esto, tienen como función excluir las células que puedan disminuir o afectar la formación de hueso y esto con o sin injertos óseos. El uso de esta técnica ha ganado mayor popularidad por sus altas tasas de éxito, sumado a una alta tasa de edentulismo a nivel mundial, lo cual se puede proyectar en la población colombiana donde se evidencia una prevalencia de edentulismo parcial de 73.43% (Lundgren *et al.*, 1997; Buser *et al.*, 2004).

Por su parte, una serie de estudios han respaldado firmemente el hecho de que las ondas de choque tienen el potencial de fomentar la regeneración de hueso con niveles de energía de 0.16 mJ / mm² en un rango entre 250 y 500 impulsos. En especialidades del área de la salud como la ortopedia donde se ha implementado el uso de ondas de choque, se observó que había una mayor expresión de marcadores osteogénicos entre estos se encuentran proteínas morfogénicas óseas (BMP), el factor de crecimiento transformante (TGF- β), el aumento de la actividad fosfatasa alcalina ósea y la expresión del ARNm de osteocalcina. Lo que sugiere que en sitios mandibulares regenerados su aplicación podría contribuir a una alta tasa de éxito en cuanto a cicatrización de tejido

óseo (Kesevalu *et al.*, 2008). En un estudio propuesto por Kesavalu en el año 2008 donde se aplicaba TOC en ratas inducidas a una infección por *P.gingivalis* con claras pérdidas óseas a nivel alveolar, se pudo evidenciar que al administrar de 300 a 1000 impulsos con un nivel de energía de 0.1mJ/mm² hubo una mejora significativa en la altura del hueso a las 6 y 12 semanas después del tratamiento, el cual fue más notable a nivel maxilar (Kesevalu *et al.*, 2008). En este estudio se aplicaron ondas de 1000 impulsos con niveles de energía de 0.05mJ/mm², lo que estaría por debajo de lo utilizado en estudios previos con resultados favorables (Kesevalu *et al.*, 2008). Es por esto que se sugiere en futuras investigaciones seguir la misma línea de esta terapia pudiendo comparar si a diferentes niveles de energía se podrían obtener resultados favorables o si esta variable no afecta la terapia.

Por otro lado, analizar una muestra histológica la cual fuera o no tratada con TOC es indispensable para poder determinar si dicho tratamiento fue efectivo y de esta manera determinar si los sitios son aptos o no para la colocación de implantes dentales. Diversos estudios han implementado el uso de sistemas para analizar la cicatrización ósea en una muestra histológica. Autores como Lane y Sandhu en un estudio previo, implementaron el uso de sistemas para identificar y medir la cantidad de hueso nuevo formado por medio de análisis radiográficos (Barker *et al.*, 2018). El sistema propuesto en este estudio deriva de métodos previos, para calificar por medio de diferentes criterios la calidad de hueso formado, categorizando en criterios pro regenerativos y no regenerativos, a los 6 meses de cicatrización al ser tomada la segunda muestra. Dicho sistema propuesto demuestra ser útil y sencillo que sirva para poder categorizar cada muestra como cicatrización leve, moderada o alta. A diferencia del estudio de Barker *et al.*, [2018] que utilizó 4 criterios de evaluación, en este estudio se propusieron 12 criterios biológicos de análisis con el fin que la evaluación fuese más minuciosa y la clasificación más certera (Barker *et al.*, 2018). No obstante, durante el desarrollo de este estudio piloto se pudo evidenciar ciertas deficiencias las cuales sirven como posibles mejorías para futuros estudios.

A diferencia de este estudio de Barker *et al.*, [2018] donde se realizó un análisis histomorfométrico de las muestras, este estudio implementa un análisis con una cuadrícula digital que hace más accesible para diversos investigadores dicha técnica a diferencia de softwares complejos de manejar como los de histomorfometría. Sin embargo, en el desarrollo de este estudio piloto, se puede constatar que dicha cuadrícula debe ajustarse de manera que no queden cuadros por fuera de la imagen y pueda alterar negativamente el resultado, es decir, que la misma ocupe el 100% de la imagen histológica digital sin cuadros. Sobre esa misma línea se puede aportar que al momento de realizar las muestras y poder obtener las imágenes digitales, deben tener no solo el mismo aumento, sino que debe cumplir con la misma forma de manera que la cuadrícula se superponga en un 100% en todas las imágenes. Dentro de otras deficiencias en este estudio piloto se pudo observar que estos cortes histológicos digitales deben cumplir con ciertos requisitos como nitidez, que no presenten cortes o pliegues, que cuente con un montaje compacto y se garantice la calidad en la técnica del laboratorio con el fin que cada criterio histológico sea fácilmente visualizado en una muestra adecuadamente preparada (Barker *et al.*, 2018).

Se podría recomendar un análisis más profundo al implementar más de un evaluador de la muestra mediante una calibración inter e intraclase. En este caso dos evaluadores de las muestras histológicas adecuadamente calibrados con el fin de reducir al máximo los sesgos (Barker *et al.*, 2018).

Se puede extraer que el presente estudio piloto contiene una muestra insuficiente para obtener conclusiones certeras con una significancia estadística. En este estudio no se puede concluir que la TOC pueda o no favorecer la cicatrización en cuanto a los sitios mandibulares regenerados, ya que en los resultados obtenidos no se puede observar una tendencia favorable por parte de un grupo a otro.

11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente estudio se puede evidenciar que las ondas de choque a una frecuencia de 1000 impulsos con niveles de energía de 0.05mj/mm², no mostró diferencias significativa entre los dos grupos estudiados a diferencia del estudio de Kesavalu en el año 2008 donde aplicaba con una frecuencia de 300 a 1000 impulsos con un nivel de energía de 0.1mj/mm² donde si mostraron diferencias significativas (Kesevalu *et al.*, 2008). Es por esto que se recomienda realizar más estudios a diferentes frecuencias para evidenciar si estos niveles de energía realmente tienen un efecto positivo sobre los procesos de cicatrización ósea.

Por otra parte, al analizar es sistema de puntaje propuesto pudimos evidenciar las diferentes falencias mencionadas en la discusión de este presente estudio. Por lo que se recomienda realizar un proceso de estandarización tanto para el montaje de las muestras, para la realización de la cuadrilla, como para que la muestra sea analizada por más de un evaluador, con el fin de poder lograr que este método sea reproducible y aplicable en otros estudios.

Este estudio aporta a la comunidad científica y al clínico una alternativa sencilla y accesible, que con las recomendaciones propuestas puede ser una útil herramienta de interpretación del proceso de cicatrización en una muestra histológica determinada.

Por el contrario, este estudio no es capaz de aportar evidencia con significancia estadística, que apoye el argumento que la TOC favorezca el proceso de cicatrización en tejido óseo al ser evaluados a los 6 meses después del procedimiento de ROG.

12. REFERENCIAS

- Acocella, A., Bertolai, R., Colafranceschi, M., & Sacco, R. (2010). Clinical, histological and histomorphometric evaluation of the healing of mandibular ramus bone block grafts for alveolar ridge augmentation before implant placement. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 38(3), 222-230.
- Adell, R., Lekholm, U., Rockler, B., Brånemark, P. I., Lindhe, J., Eriksson, B., & Sbordone, L. (1986). Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures:(I). A 3-year longitudinal prospective study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 15(1), 39-52.
- Ahmad, Abu-Hassan MI, Li Q, MV Swain. Three dimensional of mandibular bone remodeling quantification using standard tessellation language based registration superimposition. *Cin Oral Impl Res* 2013; 24: 1273-1279.
- Akriti, G., & Pramod, K. (2015). Assessment of the histological state of the healing wound. *Plastic Aesth Res*, 5, 239-242.
- Articulo de Scoring System Han, Z., Bhavsar, M., Leppik, L., Oliveira, K. M., & Barker, J. H. (2018). Histological Scoring Method to Assess Bone Healing in Critical Size Bone Defect Models. *Tissue Engineering Part C: Methods*, 24(5), 272-279
- Becker, W. (1990). Bone formation at dehisced dental implant sites treated with implant augmentation material: A pilot study in dogs. *Int. J. Periodont. Rest. Dent.*, 10, 93-101.
- Benic and Christoph H. F. Hämmerle (2014) Horizontal bone augmentation by Means of guided bone regeneration, *Periodontology* 2000, Volume 66, Issue 1, pages 13-40, October 2014.
- Burchardt H. Biology of bone graft repair. *Clin Orthop Relat Res* 1983: 174: 28 – 42.

Buser D, D Dent, Karl D, Dmd, DR med Lateral Ridge Augmentation Using autografts and Barrier Membranes: A Clinical Study With 40 Partially Edentulous Patients J Oral Surg Maxillofac 54: 420-432, 1996

Buser D, Martin W, Belser UC. Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: Anatomic and surgical considerations. J Oral Maxillofac Implants 2004; 19 (Suppl): 43-61.

Cassar A, Prasad M1, Rodriguez-Porcel M1, Reeder GS1, Karia D2, DeMaria AN3, Lerman A4. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave myocardial revascularization therapy for refractory angina pectoris. Mayo Clin Proc. 2014;89(3):346-354

Chiapasco M, Zaniboni M, Boisco M. Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants. Clin Oral Implant Res 2006; 17(Suppl 2):136-159

Chiapasco M, Zaniboni M, Boisco M. Augmentation Procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges With oral implants. Clin Oral Implant Res 2006; 17 (Suppl 2): 136-159.

Cypher, T. J., & Grossman, J. P. (1996). Biological principles of bone graft healing. The Journal of foot and ankle surgery, 35(5), 413-417.)

Donos N, Mardas N, Chadha V. Clinical outcomes of implants following lateral bone augmentation: systematic assessment of available options (barrier membranes, bone grafts, split osteotomy) J Clin Periodontol 2008; 35(Suppl. 8):173-202.

Donos N, N Mardas, Chadha V. Clinical outcomes of lateral bone augmentation implants following: systematic assessment of available options (barrier membranes, bone grafts, split osteotomy). J Clin Periodontol2008: 35: 173-202.

Donos N, N Mardas, Chadha V. Clinical results of lateral implants following bone augmentation: systematic evaluation of the available options (barrier membranes, bone grafts, osteotomy). J Clin Periodontol 2008: 35: 173 -202.

Falkensammer F, Rausch-Fan X, Arnhart C, Krall C, Schaden W, Freudenthaler J. Impact of extracorporeal shock-wave therapy on the stability of temporary anchorage devices in adults: a single-center, randomized, placebo clinical trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2014; 146:413-422.

Falkensammer F, Rausch-Fan X, Schaden W, Kiranovic D, Freudenthaler J. Impact of extracorporeal schockwave therapy on tooth mobility in adult orthodontic patients: a randomized single-center placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2015;42:294-301

Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010;89:219-29.

Han, Z., Bhavsar, M., Leppik, L., Oliveira, K. M., & Barker, J. H. (2018). Histological Scoring Method to Assess Bone Healing in Critical Size Bone Defect Models. *Tissue Engineering Part C: Methods*, 24(5), 272-279.

Jensen, Aaboe M, Pinholt EM, Hjorting-Hansen E, Melsen F, Ruyter IE. Tissue reaction and material characteristics of the four bone substitutes. *Int J Oral Implants Maxillofac* 1996; 11: 55-66.

Kassebaum N J, E Barnabas, Dahiya M, Bhandari B, C Murray, W. Marcenes Global Burden of Severe Tooth Loss: A Systematic Review and Meta-analysis, *JDR Clinical Research Supplement* 2014.

Kulak CA, Dempster DW. Bone histomorphometry to endocrinologists and concise review for clinicians. *Bras Endocrinol Metab* 2010 Arq; 54 (2): 87-98.

Lang NP, Hämmerle CH, Bragger T, Lehmann B, Nyman SR. Guided tissue regeneration in bone defects of the jaw before the implant placement. *Clin Oral Implants Res* 1994; 5: 92-97.

Lee A, Brown D, Wang HL. Sandwich predictable bone augmentation for bone augmentation horizontally. *Implant Dent* 2009; 18: 282-290.

Lemo N, Marignac G, Reyes-Gomez E, Lilin T, Crosaz O, Ehrenfest DM. Cutaneous reepithelialization and wound contraction after skin biopsies in rabbits: a mathematical model for healing and remodelling index. *Vet Arh* 2010;80:637-52.

Liu, J., & Kerns, D. G. (2014). Suppl 1: Mechanisms of Guided Bone Regeneration: A Review. *The open dentistry journal*, 8, 56.

Lundgren, A. K., Sennerby, L., Lundgren, D., Taylor, A., Gottlow, J., & Nyman, S. (1997). Bone augmentation at titanium implants using autologous bone grafts and a bioresorbable barrier. An experimental study in the rabbit tibia. *Clinical oral implants research*, 8(2), 82-89.

Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol*. 1976; 47:256-260.

Milinkovic I, L. Cordaro Are there specific Indications for the different alveolar bone augmentation for implant placement Procedures? A systematic review. *Int J Oral Surg* 2014 *Maxillofac*; 43: 606-625.

Ministry of Health. IV National Study of oral health ENSAB IV. 2013-2014.

Netto, C., de Miranda, H. D., Olate, S., Chaves, M. D. G. A. M., Barbosa, J. R. D. A., & Mazzonetto, R. (2009). Análisis Histológico del Proceso de Reparación en Defectos Óseos: Reconocimiento de Defectos Críticos. *International Journal of Morphology*, 27(4), 1121-1127.

Notarnicola A1, Moretti B. The biological effects of extracorporeal shock wave therapy (eswt) on tendon tissue. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2012; 17;2:33-37

Sathishkumar S, Meka A, Dawson D, House N, Schaden W, Novak MJ, Ebersole JL, Kesavalu L. Extracorporeal shock wave therapy induces alveolar bone regeneration. *J Dent Res*. 2008; 87(7):687-691.

Schmid, J., Wallkamm, B., Hämmerle, C. H., Gogolewski, S., & Lang, N. P. (1997). The significance of angiogenesis in guided bone regeneration. A case report of a rabbit experiment. *Clinical oral implants research*, 8(3), 244-248

Sultana J, Molla MR, Kamal M, Shahidullah M, Begum F, Bashar MA. Histological differences in wound healing in maxillofacial region in patients with or without risk factors. *Bangladesh J Pathol* 2009;24:3-8.

Urban IA, Nagursky H, Lozada JL, Nagy K. Horizontal Ridge augmentation with a collagen membrane and a combination of particulated autogenous bone and anorganic bovine bone-derived mineral: a prospective case series in 25 Patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2013; 33:299-307.

Urban IA, Nagursky H, Lozada JL. Horizontal ridge augmentation with a resorbable membrane and particulated autogenous bone with or without anorganic bovine bone-derived mineral: a prospective case series in 22 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011; 26:404-414.

Venkatesh Prabhuji, M. L., Khaleelahmed, S., Vasudevalu, S., & Vinodhini, K. (2014). Extracorporeal shock wave therapy in periodontics: A new paradigm. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(3), 412-5.

Wang FS, Wang CJ, Sheen-Chen SM, et al: Superoxide mediates shock wave induction of ERK-dependent osteogenic transcription factor (CBFA1) and mesenchymal cell differentiation toward osteoprogenitors. *J Biol Chem* 2002;277:10931-10937

Wang HL, Al-Shammari K. HVC ridge deficiency classification: a therapeutically oriented classification. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002; 22: 335-343.

Wang, H. L., & Boyapati, L. (2006). "PASS" principles for predictable bone regeneration. *Implant Dentistry*, 15(1), 8-17.

Wu, B., Liang, J., Plassman, B. L., Remle, C., & Luo, X. (2012). Edentulism trends among middle-aged and older adults in the United States: comparison of five racial/ethnic groups. *Community dentistry and oral epidemiology*, 40(2), 145-153

Yang, L.M., & Wessel, C.J. (2017). *The Deficient Alveolar Ridge : Classification and Augmentation Considerations for Implant Placement.*

13. ANEXOS

Aspectos éticos

Este estudio evalúa técnicas quirúrgicas estándar usadas en la práctica clínica pero incorpora la técnica de ondas de choque que ha sido usada ampliamente en la práctica médica pero hay pocos estudios con aplicación en cavidad oral. Los estudios publicados no reportan efectos adversos. Por ser un ensayo clínico y el uso de nuevas tecnologías se considera un estudio de riesgo mayor al mínimo.

Para esta investigación se tuvieron en cuenta los siguientes capítulos de la Resolución 008430 de 1999 del Ministerio de Salud de Colombia para la investigación sobre seres humanos. De acuerdo con la clasificación de riesgo se considera de RIESGO MAYOR AL MÍNIMO.

Consentimiento informado

PARTE I: Información acerca de la Investigación

Título de la investigación: "Aumento horizontal de reborde mandibular con ondas de choque y regeneración ósea: ensayo clínico aleatorizado"

Protocolo Número:

Patrocinador:

Investigador principal:

Introducción:

Este consentimiento informado está dirigido a hombres y mujeres mayores de 35 años, atendidos en las clínicas del postgrado de Periodoncia de la Universidad _____ y de práctica privada, que son invitados a participar en la investigación y deberá ser firmado sólo si usted está de acuerdo en participar en este estudio. Usted recibirá una copia completa del documento.

Yo soy el Dr (a) _____ y trabajo como co-investigador en este proyecto de investigación. Estamos haciendo una investigación sobre el efecto de una nueva tecnología utilizada en Medicina que ejerce un efecto sobre el hueso y sobre la formación ósea en sitios donde se ha perdido el ancho del reborde en la mandíbula. Se quiere estudiar si esos efectos pueden mejorar la respuesta al tratamiento de reconstrucción del hueso, procedimiento que se hace de manera rutinaria. Para esto se comparará la respuesta clínica y radiográfica, la ganancia del ancho y remodelación del injerto óseo, la calidad y dureza del hueso. Lo voy a invitar a participar en ésta investigación y le daré toda la información que usted desee. No tiene que decidir ahora y está en libertad de hablar con la persona que usted desee sobre la investigación.

Si hay palabras que usted no entienda, puede decírmelo y nos tomamos el tiempo necesario para poder explicarle y que le quede claro, de igual manera si le surgen más preguntas puede preguntarme a mí, o a otro miembro del equipo.

Propósito:

Usted debe entender que el objetivo de ésta investigación es comparar la respuesta a la reconstrucción de hueso a través de la evaluación clínica, radiográfica, por medio de tomografías y toma de muestra de hueso.

Se compararán dos tipos de tratamiento, el que se ha utilizado para aumento de espesor de hueso, que se llama regeneración ósea guiada y uno nuevo, en el cuál se utiliza un aparato que genera ondas en combinación con la regeneración ósea guiada. La terapia de ondas de choque, genera una serie de sonidos que generan ondas que activan la reparación del hueso.

Tipo de Intervención de Investigación

Este estudio compara dos grupos con dos tipos de tratamiento. A ambos grupos se les realizará un tratamiento de regeneración ósea (tratamiento que se hace de rutina). Se harán también dos sesiones de ondas con un equipo que las genera, sin embargo unos pacientes recibirán ondas activas y otros ondas inactivas o sin efecto. Ni el clínico que lo está tratando ni usted podrá saber si las ondas de choque están activas, esta es la manera como se estudia los efectos de nuevas técnicas para evitar que los resultados se vean afectados al conocer a que grupo se pertenece.

Selección de participantes

Estamos invitando a hombres y mujeres mayores de 35 años que tengan periodontitis, que asisten a la clínica odontológica de la Universidad _____ y a práctica privada, que quieran participar en el estudio.

Participación Voluntaria

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en esta clínica y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

Procedimientos y Protocolo

Esta investigación incluirá una evaluación clínica completa, donde se observará el tipo de defecto horizontal de reborde presenta, modelos, fotos clínicas y radiografías antes de iniciar el tratamiento. Usted será citado para la toma de una radiografía que se llama tomografía. Posteriormente usted tendrá un cita para una sesión con ondas, éstas podrán estar activas o no. Se citará nuevamente a otra sesión más entre 7 a 10 días. El procedimiento de cirugía para aumento de hueso se realizará a las 3 semanas y se tomara una muestra de hueso. Se realizarán controles durante 4 semanas después de la cirugía, y se tomará una segunda radiografía entre la 3 y 4 semanas después del procedimiento. Al completar los 6 meses después de la cirugía, se tomará una tercera radiografía antes de la cirugía de reentrada de colocación de implantes y toma de muestra de hueso.

Duración

La investigación se realizará durante 8 meses. Usted deberá asistir a 1 cita de examen inicial y 2 sesiones de ondas de choque, estas son de 45 minutos. Las citas de examen tienen una duración de una hora, la del procedimiento quirúrgico aproximadamente de 2.5 horas y las citas de control tendrán una duración de aproximadamente de 30 minutos.

Riesgos

Usted debe entender que el examen clínico convencional y las radiografías no representan ningún riesgo. Personal profesional con experiencia realizará todos estos

procedimientos utilizando medidas de seguridad estandarizadas; estas incluyen el uso de ropa protectora (blusas de clínica), guantes, tapabocas y gafas protectoras y chaleco plomado para radiografías. Todos los instrumentos serán esterilizados para cada paciente.

Las ondas han sido ampliamente utilizadas en las diferentes partes del cuerpo, pero hay muy pocos estudios en la boca por lo que no se conoce mucho de sus riesgos. Dos estudios realizados utilizando ondas en tratamiento de ortodoncia no mostraron ningún efecto adverso. Sin embargo, hay muy poca información al respecto. En medicina los efectos adversos son muy raros y se relacionan con la formación de morados en la piel, inflamación leve y tumefacción en el área que no afectan el efecto de la terapia. Para cubrir cualquier evento este estudio estará cubierto por una póliza para cubrir cualquier evento que suceda durante la investigación y sea derivado del mismo.

Beneficios

El mayor beneficio que usted obtiene es el examen diagnóstico y el tratamiento de reconstrucción del reborde de hueso por participar en este estudio. Es posible tener un efecto adicional mejorando la cicatrización y la formación de hueso con las ondas.

Incentivos

Usted no recibirá dinero por participar en el estudio. Los costos del examen odontológico, las sesiones de ondas, las radiografías y procedimientos quirúrgicos que se realicen durante el estudio serán cubiertos por los investigadores. Otros procedimientos dentales que usted requiera no serán cubiertos, como los implantes dentales.

Confidencialidad

La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial (Ley de habeas data del 2012). La información acerca de usted que sea recogida durante la investigación, será puesta fuera de alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es su número y se mantendrá la información encerrada en cabina con llave. No será compartida ni entregada a nadie con la excepción de que la ley requiera la información.

Compartiendo los Resultados

El conocimiento que obtengamos por realizar esta investigación se compartirá con usted antes de que se haga disponible al público. No se compartirá información confidencial. Habrá pequeños encuentros en la comunidad y estos se anunciarán. Después de estos encuentros, se publicarán los resultados para que otras personas interesadas puedan aprender de nuestra investigación.

Derecho a negarse o retirarse

Usted no tiene por qué participar en esta investigación si no desea hacerlo y el negarse a participar no le afectará en ninguna forma a que sea tratado en esta clínica. Usted todavía tendrá todos los beneficios que de otra forma tendría en esta clínica. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que desee sin perder sus derechos como paciente aquí. Su tratamiento en la clínica no será afectado en ninguna forma.

Alternativas a la Participación

Si usted no desea tomar parte en la investigación, se le proporcionará el tratamiento estándar en uso, disponible en la clínica odontológica de la Universidad o en la práctica privada

A Quién Contactar

Si tiene cualquier pregunta puede hacerlas ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar a:

CONTACTO DEL COMITÉ DE ÉTICA:

Presidente Comité Institucional de Ética

CONTACTO DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN:

Investigador principal del proyecto y co-investigadores

PARTE II: Formulario de firmas

He sido invitado a participar en la investigación “Aumento horizontal de reborde mandibular con ondas de choque y regeneración ósea: ensayo clínico aleatorizado”

He de realizar diferentes visitas de seguimiento dependiendo del caso particular. He sido informado que los riesgos son mínimos y que pueden incluir los riesgos propios del tratamiento odontológico. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que

puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me han contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Participante

Firma del Participante y Fecha

Tutor legal del Participante

Firma del Tutor legal y Fecha

Investigador principal

Firma del Investigador y Fecha

Nombre del Testigo (I)

Firma del Testigo (I) y Fecha

Nombre del Testigo (II)

Firma del Testigo (II) y Fecha

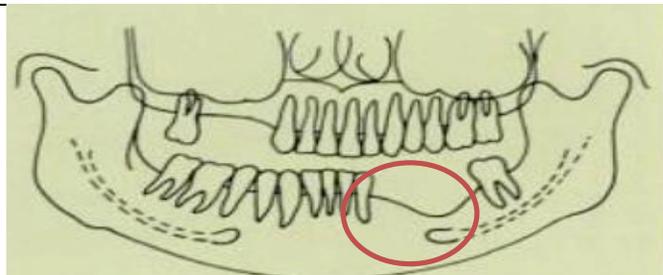
Anexo 3. Historia clínica y tratamiento ondas de choque proyecto ondas de choque regeneración ósea

**HISTORIA CLINICA Y TRATAMIENTO ONDAS DE CHOQUE
PROYECTO ONDAS DE CHOQUE REGENERACIÓN ÓSEA**

<i>NOMBRE:</i>	<i>EDAD:</i>
<i>CC:</i>	<i>TELEFONO</i>

<i>MEDICO TRATANTE:</i>
<i>MEDICO FENWAY MEDICAL :</i>

HISTORIA CLINICA:
<i>Motivo de consulta:</i>
<i>Antecedentes:</i>
<i>Imagen diagnostica:</i>
<i>Diagnóstico:</i>



Mandibular izquierda 36-37

PROCEDIMIENTO : SESIÓN 1
<i>Fecha:</i>
<i>Zona:</i>
<i>Equipo:</i>
<i>Intensidad:</i>
<i>Numero de ondas:</i>
<i>Frecuencia:</i>
<i>Observaciones:</i>

<i>Complicaciones:</i>
<i>Medicación:</i>

PROCEDIMIENTO : SESIÓN 2
<i>Fecha:</i>
<i>Zona:</i>
<i>Equipo:</i>
<i>Intensidad:</i>
<i>Numero de ondas:</i>
<i>Frecuencia:</i>
<i>Observaciones:</i>
<i>Complicaciones:</i>
<i>Medicación:</i>
<i>Próxima cita:</i>