



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO BIOREGULATORIO DE LA CICATRIZACIÓN ÓSEA EN ALVÉOLO HUMANO POS-EXODONCIA Y CON IMPLANTE INMEDIATO

DANIEL FERNANDO HERNÁNDEZ GONZÁLEZ

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Odontología

Bogotá D.C., Colombia

Noviembre, 2016

ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO BIOREGULATORIO DE LA CICATRIZACIÓN ÓSEA EN ALVÉOLO HUMANO POS-EXODONCIA Y CON IMPLANTE INMEDIATO

DANIEL FERNANDO HERNÁNDEZ GONZÁLEZ

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en Rehabilitación Oral

Director (a):

Ph.D., CAROLINA TORRES RODRÍGUEZ

Codirector (a):

Ph.D., CARLOS JULIO CORTÉS RODRÍGUEZ

Asesor (a):

Ph.D., PABLO ANTONIO GALINDO MORENO

Línea de Investigación:

Implantes dentales

Grupo de Investigación:

Grupo de investigación en Biomecánica - GIBM-UNAL

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Odontología

Bogotá D.C., Colombia

Noviembre, 2016

A Dios y a mis padres

*Vive como si fueras a morir mañana. Aprende
como si fueras a vivir para siempre.*

Mahatma Gandhi

Nota de aceptación

FIRMA DE JURADO

FIRMA DE JURADO

Bogotá D.C., noviembre 2016

Agradecimientos

A mi directora la Dra. Carolina Torres Rodríguez, que me ha enseñado tanto en lo profesional como en lo personal y que siempre tendrá un lugar especial en mi corazón.

Al Grupo de Investigación en Biomecánica de la Universidad Nacional de Colombia, en especial a mi codirector el Dr. Carlos Julio Cortés, por tener una paciencia infinita.

Al Dr. Pablo Antonio Galindo, por su comprensión y generosidad con el conocimiento que nos transmitió en cada una de sus visitas.

A Centro de Investigación y Extensión de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia y al Comité de Ética de la Facultad de Odontología.

A mis padres, por inculcarme la perseverancia, trabajo y amor por lo que se hace, a ellos les debo todo lo que soy.

A mi familia, por su comprensión y apoyo en esta etapa.

A mis amigos, que nunca dudaron en que este día llegaría.

Resumen

Introducción: Varios estudios *in vitro*, *in vivo*, en animales y en humanos esclarecen los procesos de cicatrización ósea en alvéolos pos-exodoncia con y sin colocación implantes, sin embargo, estos tienen que analizarse con mucha cautela por la dificultad de extrapolación a situaciones reales. Es por esto que actualmente se proponen modelos matemáticos por simulación computacional, con el fin de reunir los datos obtenidos de estudios previos e interrelacionarlos para generar un punto de vista global de la cicatrización ósea sin los posibles sesgos y problemas éticos del estudio en humanos.

Objetivo: Esclarecer cuál es la mejor condición clínica para colocar un implante pos-exodoncia a partir del análisis de modelos bio-regulatorios de alvéolos pos-exodoncia y con implante inmediato. **Materiales y métodos:** Estudio observacional-analítico, donde se realizaron modelos conceptuales a partir de la búsqueda de literatura en bases de datos como Pubmed, Science Direct, Wiley, Springerlink, Embase, Scielo y el análisis de los modelos bioregulatorios de la cicatrización espontánea del alvéolo pos-exodoncia y la cicatrización ósea del alvéolo pos-exodoncia con colocación de implante inmediato.

Resultados: Se encontraron 12.897 artículos, de los cuales se eligieron 89 artículos con los que se elaboraron los modelos conceptuales, encontrando que inmediatamente luego de la extracción el alvéolo se llena de sangre para formar el coágulo que luego es reemplazado por tejido de granulación. A la primera semana comienza una deposición de tejido mineralizado, después de 2 a 4 semanas se pueden observar eritrocitos dispersos entre células mesenquimales. Entre las semanas 6 a la 8 la mayoría del tejido es reemplazado por matriz provisional y hueso inmaduro. La organización del hueso y su arquitectura a menudo no es completa a las 24 semanas después de la extracción del diente. La cicatrización del alvéolo pos-extracción alrededor de implantes inmediatos es influenciada por varios factores, incluyendo el protocolo quirúrgico adoptado, la morfología, dimensiones del alvéolo y las características del implante. Después de la colocación de implantes rápidamente se forma hueso nuevo y relativamente inmaduro, este hueso es luego reemplazado por un hueso más fuerte y complejo a lo largo de la interfase.

Conclusiones: Se esclareció a partir de los modelos bioregulatorios que los procesos biológicos son exitosos en condiciones muy específicas de salud, si estas condiciones no se cumplen es mejor posponer la implantación hasta que se haya dado la cicatrización correcta, ya sea por medio de injertos de tejidos duros o blandos.

Palabras clave: Modelos matemáticos, cicatrización de la herida, colocación inmediata de implantes.

Abstract

Introduction: Several studies in vitro, in vivo, in animals and in humans have showed the processes of bone healing in alveolar post-extraction with and without implants placement, however, these must be analyzed with caution because of the difficulty of extrapolating to real situations. Mathematical models is currently proposed by computer simulation in order to gather data from previous studies and interrelate to generate a global view of the bone healing without potential biases and ethical problems of human study. **Objective:** To clarify what is the best clinical condition to place a post-extraction implant from the analysis of bioregulatory models of cells post-tooth extraction with immediate implant. **Materials and Methods:** Observational-analytic study where conceptual models were made from the literature search in databases such as PubMed, Science Direct, Wiley, SpringerLink, Embase, Scielo and analysis of bioregulatory models of spontaneous healing post-extraction socket and alveolar bone healing of post-tooth extraction with immediate implant placement. **Results:** 12,897 articles were found, of which 89 items were chosen to developed conceptual models, finding that immediately after extraction, the socket was filled with blood to form a clot, which is then replaced by granulation tissue. In the first week begins deposition of mineralized tissue, after 2 to 4 weeks scattered erythrocytes could be observed between mesenchymal cells. Between weeks 6 through 8 most tissue was replaced by provisional matrix and immature bone. Bone organization and architecture are not complete at 24 weeks after tooth extraction. Several factors were influenced the healing of post-extraction socket around immediate implants, including surgical protocol adopted, morphology, dimensions of the socket and characteristics of the implant. After implant placement is quickly formed new and immature bone, then it was replaced by stronger complex along the interface. **Conclusions:** It is clarify from the bioregulatory models that,

biological processes are successful in very specific health conditions, is better to postpone implementation if these conditions are not found until it has given proper healing, either by grafting hard tissue or soft.

Keywords: Mathematical Modeling, Wound Healing, Immediate Dental Implant Placement.

Contenido

Pág.

RESUMEN

GLOSARIO

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS.....	9
GENERAL	9
ESPECÍFICOS.....	9
1. MARCO TEÓRICO	10
1.1 MODELOS MATEMÁTICOS	10
1.1.1 MODELOS CONCEPTUALES.....	11
1.1.2 MODELOS EXPERIMENTALES <i>IN VIVO</i> E <i>IN VITRO</i>	12
1.1.3 MODELOS <i>IN SILICO</i>	12
1.2 CICATRIZACIÓN ÓSEA DE ALVÉOLOS POS-EXODONCIA	13
1.3 CICATRIZACIÓN ÓSEA DE ALVÉOLOS POS-EXODONCIA CON IMPLANTES DENTALES INMEDIATOS.....	15
2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
2.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	17
2.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	17
2.1.2 PARÁMETROS PARA LA ELABORACIÓN DE LOS MODELOS CONCEPTUALES.....	18

2.1.3 ANÁLISIS DE LOS MODELOS MATEMÁTICOS.....	18
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
3.1 MODELOS CONCEPTUALES DEL ALVÉOLO HUMANO POS-EXODONCIA INTACTO	20
3.1.1 FASE INFLAMATORIA.....	23
(a) FORMACIÓN DEL COÁGULO.....	23
(b) TEJIDO DE GRANULACIÓN.....	25
3.1.2 FASE PROLIFERATIVA.....	26
(a) MATRIZ PROVISIONAL.....	26
(b) HUESO INMADURO	27
3.1.3 FASE DE MODELACIÓN.....	28
(a) HUESO LAMINAR Y MEDULAR	29
3.2 ANÁLISIS DE UN MODELO BIOREGULATORIO DE CICATRIZACIÓN ÓSEA DEL ALVÉOLO POS-EXODONCIA INTACTO	30
3.3 MODELOS CONCEPTUALES DEL ALVÉOLO HUMANO POS-EXODONCIA CON COLOCACIÓN DE IMPLANTE DENTAL INMEDIATO	32
3.3.1 FASE INFLAMATORIA.....	34
(a) FORMACIÓN DEL COÁGULO.....	34
(b) TEJIDO DE GRANULACIÓN.....	34
3.3.2 FASE PROLIFERATIVA.....	36
(a) MATRIZ PROVISIONAL.....	36
(b) HUESO INMADURO	37
3.3.3 FASE DE MODELACIÓN.....	38
(a) HUESO LAMINAR Y MEDULAR	38
3.4 ANÁLISIS DE UN MODELO BIOREGULATORIO DE CICATRIZACIÓN ÓSEA EN ALVÉOLO POS-EXTRACCIÓN CON COLOCACIÓN INMEDIATA DE IMPLANTE DENTAL.....	41
4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	43
4.1 CONCLUSIONES	43
4.2 RECOMENDACIONES.....	44
4.3 IMPLICACIONES CLÍNICAS.....	45

Lista de figuras

	Pág.
1. Estructuras del proceso alveolar dentado.....	13
2. Unidad básica multicelular.....	16
3. Secuencia de eventos histológicos luego de la extracción dental.....	22
4. Proceso de coagulación de la sangre por vía extrínseca.....	24
5. Formación de coágulo de sangre y tejido de granulación.....	25
6. Fase proliferativa del alvéolo post-exodoncia intacto.....	28
7. Fase inflamatoria del alvéolo pos-exodoncia con colocación de implante dental inmediato.....	35
8. Fase proliferativa del alvéolo pos-exodoncia con colocación de implante dental inmediato.....	38
9. Mediadores involucrados en las relaciones intercelulares.....	40

Lista de tablas

	Pág.
1. Secuencia de tiempo de la regeneración de tejido humano	15
2. Esquema de búsqueda y resultados bibliográficos.....	19
3. Fases de la cicatrización ósea del alvéolo dental	21

Glosario

Alvéolo: Tejido óseo al que el diente está unido por medio del ligamento periodontal.

Apical: Dirigida hacia el ápice (o punta de la raíz) del diente.

Aparato de inserción: Consta de cemento de la raíz, el ligamento periodontal y el hueso alveolar (adecuado).

Amelocementaria (línea): La frontera entre el esmalte y el cemento de la raíz.

Cemento: Tejido conectivo mineralizado que cubre la superficie externa de la raíz (s) de los dientes. También se puede encontrar en las superficies de esmalte y en los agujeros apicales de la pulpa.

Cervical: Perteneciente a la cérvix (o cuello) del diente.

Inserción de tejido conjuntivo: Las fibras del tejido conectivo de la encía y el ligamento periodontal, que se insertan en el cemento de la raíz.

Coronal: Dirigida hacia la corona del diente.

Conexiones dentino-cementaria (cemento-dentinal): La línea (área) de la unión de la dentina y el cemento radicular.

Dento-gingival, unión: Interfaz entre los tejidos gingivales y la parte del diente que está cubierta por los tejidos gingivales.

Patrón de diferenciación - La vía de diferenciación que siguen las células de un epitelio escamoso estratificado de una región particular (por ejemplo, la encía), que se refleja en la producción y montaje de componentes citoplasmáticos específicos en la secuencia de estratos de basal a superficial y que conduce a la formación de una capa superficial estructuralmente distintos y funcionalmente específica

Encía adherida: Una combinación de los tejidos epiteliales y conjuntivo que rodea y se une al proceso de diente y alveolar y se extiende hasta la unión mucogingival. En el lado palatino es un borde de tejido que se funde con la mucosa masticatoria del paladar duro.

Encía interdental: La parte de la encía entre los dientes adyacentes Comprende la papila vestibular y oral y de la col interdental.

Epitelio de unión: El collar epitelial que proporciona las uniones epiteliales de la superficie del diente continuo con pero estructuralmente distintas de epitelio sulcular.

Epitelio crevicular: El revestimiento epitelial del surco gingival, que se extiende desde el margen gingival hasta el epitelio de unión.

Margen gingival: La línea de tejidos gingivales que representan la unión de la encía bucal y surcos (o unión) epitelio. Esta es la línea de la encía más cercana al plano oclusal.

Modelo conceptual: Organización y representación gráfica del conocimiento, en un área o campo específico asociado a un sistema abstracto.

Modelo matemático: Gráfica matemática (simbólica), física, representación verbal o versión simplificada de un concepto, fenómeno, relación, estructura, sistema o aspecto del mundo real.

Papila gingival: La parte de la encía que ocupa la parte de los espacios interproximales. Transcurrirá entre los dientes en contacto, es decir, parte de la encía interdental.

Interalveolar: Relativo al espacio entre los alvéolos.

Cresta interalveolar: El borde coronal del hueso interdental, es decir, el tabique óseo interdental.

Hueso interalveolar: Esa parte del proceso alveolar situado entre los alvéolos individuales.

Tabique interalveolar: La parte del proceso alveolar que se encuentra entre las raíces de los dientes adyacentes (ver el hueso interradiculares).

Interradicular: Relativo al espacio entre las raíces de un diente multiradicular

Interradicular hueso: Porción (tabique) del proceso alveolar situado entre las raíces de un diente multiradicular Se compone de dos placas cribiforme y la esponjosa de soporte.

Interradiculares tabique: La parte del proceso alveolar que se encuentra entre las raíces de un diente multiradicular.

Lámina dura: Un término radiológico utilizado para describir la línea radiopaca que representa la lámina cribosa del alveolo, es decir, el hueso alveolar adecuada

Unión mucogingival (línea): La línea clínicamente perceptible entre la encía y la mucosa alveolar. Histológicamente, esta línea indica la unión de la firma de tejido conectivo (lámina propia) rica en colágeno de la encía y el tejido conectivo suelto de la mucosa alveolar, que contiene fibras elásticas.

Peri-ápice: Los tejidos que rodean el ápice de la raíz, es decir, el ligamento periodontal y el hueso alveolar periapical

Periapical: Relativo al espacio que abarca el ápice de un diente.

Lámina propia: La parte o entidad de hueso alveolar adecuado en el que se anclan las fibras principales del ligamento periodontal.

Ligamento periodontal: tejido conectivo denso que envuelve las raíces de los dientes, que se encuentra entre el cemento y el hueso alveolar y que se extiende coronal de la cresta alveolar.

Haces de fibras periodontales: Fibras principales del ligamento periodontal se reunieron en haces con una clara orientación en el espacio periodontal. Hay al menos cinco grupos particulares.

Regeneración periodontal: Restauración de la arquitectura y de la función en la cicatrización de los tejidos periodontales, es decir, el epitelio de unión, tejido gingival, ligamento periodontal, cemento y el hueso alveolar.

Periodonto: Combinación de varios tejidos de soporte de los dientes y son de desarrollo, topográficamente, y funcionalmente relacionados. El periodonto incluye la encía, el cemento, el ligamento periodontal y el hueso alveolar.

Raíz: La parte anatómica del diente que está cubierta con cemento.

Fibras de Sharpey: Las porciones de las fibras principales del ligamento periodontal que se incrustan en cualquiera de cemento de la raíz o el hueso alveolar adecuado.

Fibras transeptales: Las fibras de colágeno que cruzan coronal o incluso a través de la cresta de tabiques interalveolares de uno a otro de los dientes adyacentes.

Introducción

Debido que los implantes dentales se han convertido en una alternativa para dar solución a los problemas estéticos y de salud que generan los dientes perdidos, un análisis profundo de la forma como se da la cicatrización alrededor de ellos es necesario para avanzar en los interrogantes que aún se tienen. Estos fueron introducidos por Bränemark en la década de los 60' cuando demostró la posibilidad de oseointegración definida como: la integración estructural de un metal biocompatible dentro del hueso vivo a un nivel bioquímico (1). Luego se encontró que el diseño macroscópico y microscópico del implante, el diámetro, la forma, las roscas, la superficie y el tamaño influyen considerablemente en el mecanismo de oseointegración, es por esto que se ha desarrollado en la industria de la implantología un sin número de esquemas geométricos en los dispositivos implantables (2). Sin embargo, la colocación de un implante dental requiere ciertas características tanto propias del paciente como asociadas al operador y al implante como tal (3). Uno de los factores más importantes a considerar, a parte de las condiciones sistémicas, es la cantidad y calidad del tejido óseo donde se va a alojar el implante dental, ya que su volumen pudo verse afectado por distintas causas tales como el remodelado fisiológico que ocurre luego de la extracción, osteoporosis, prótesis totales o removibles previas, neumatización del seno maxilar o enfermedad periodontal antes de la pérdida del diente. Para superar este inconveniente se han ideado implantes delgados y cortos, no obstante ciertas consideraciones clínicas de tipo estético y funcional impiden el uso de estos dándole paso a diferentes técnicas quirúrgicas que pueden ser usadas para la corrección del hueso alveolar atrofiado dentro de las que encontramos regeneración ósea guiada, injerto de hueso onlay, injerto de hueso interposicional, distracción osteogénica, ridge split y elevaciones de piso de seno maxilar (4–6). Esta gran variedad de técnicas y materiales exigen un conocimiento amplio de los procesos biológicos que resultarán en una recuperación de la estética y función de los tejidos afectados, demandando un análisis

precavido de los diferentes escenarios a los cuales se puede enfrentar el profesional en salud.

Antiguamente, se creía que debía permitirse un remodelado alveolar pos-extracción por 2 o 3 meses antes de la colocación de implantes. Además, un período de espera adicional sin carga de 3 a 6 meses sería necesario para que ocurra la oseointegración de los implantes. Este enfoque convencional, que permite al alvéolo la cicatrización completa antes de la colocación del implante, es reemplazado por técnicas que permiten la colocación del implante directamente en el sitio de la extracción en el momento de esta. Este proceder ha ganado popularidad debido que acorta los tiempos de tratamiento (7).

Cuando los dientes son extraídos por patología o trauma, los tejidos duros y blandos sufren unos cambios consecuentes a esto. Comúnmente se ve reabsorción del tejido óseo y recesión en los tejidos blandos, por lo tanto en estas situaciones se puede considerar la colocación de un implante inmediato o un plan de tratamiento más tradicional, la responsabilidad de esta decisión recae sobre el equipo multidisciplinario que deberá establecer un correcto diagnóstico mediante la evaluación de todo los parámetros clínicos para seleccionar el momento óptimo para la colocación del implante dependiendo de la situación clínica encontrada (7).

La colocación inmediata del implante dental permite ciertas ventajas con respecto a los enfoques convencionales, tales como la reducción del número de procedimientos quirúrgicos y además menor tiempo de tratamiento requerido, preservación de tejido óseo y óptima estética de los tejidos blandos (8,9), sin embargo no existe un consenso general sobre varios aspectos de la colocación de implantes dentales inmediatos en el alvéolo pos-exodoncia.

Teniendo en cuenta la necesidad de entender los cambios en el remodelado óseo que ocurre luego de una extracción dental o alrededor de los implantes, se han ideado distintos modelos animales y pruebas histológicas en humanos que ayudan a la comprensión parcial de este complejo proceso biológico que involucra tejido blandos y duros, sin embargo, sus resultados son limitados y su extrapolación a la clínica requiere un análisis muy precavido, ya que existen muchas variables que pueden influenciar el verdadero proceso que se presenta en pacientes humanos. Es por esto que se requieren metodologías que nos ayuden a la integración de todo este conocimiento que tenemos actualmente para obtener conclusiones que podamos aplicar a la realidad de la práctica odontológica (10–19).

Durante la última década se intensificó el desarrollo de métodos computacionales, a partir de modelos conceptuales y experimentación *in vitro* - *in vivo*, que nos ayudan a simular los procesos biológicos por medio de modelos matemáticos, que son una herramienta utilizada para ampliar la evidencia científica, acercarse a la realidad clínica y tomar decisiones terapéuticas acertadas (9–13). De esta manera, se han dado importantes avances en el entendimiento de estos procesos de cicatrización ósea en alvéolos pos-exodoncia con y sin colocación de implantes por medio de la construcción de modelos matemáticos por simulación computacional (20–22), con el fin de reunir los datos obtenidos de estudios previos e interrelacionarlos para generar un punto de vista global de la cicatrización ósea, sin los posibles sesgos y problemas éticos inherentes a la investigación en humanos. Además se minimizan los altos costos que se pueden presentar al realizar este tipo de investigaciones.

En el presente trabajo se realizó la construcción de modelos conceptuales y se analizó la simulación computacional incluyendo diferentes perspectivas teóricas y experimentales tanto *in vitro* como *in vivo* que existen en la literatura acerca del proceso de remodelación ósea que sucede alrededor de dos situaciones clínicas comunes en la práctica diaria del odontólogo rehabilitador y quirúrgico. Esto beneficia la formulación de nuevas investigaciones por el planteamiento de hipótesis para estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*, además ayuda y orienta la toma de decisiones al momento de enfrentarse a cada uno de los dos casos y tener un conocimiento biológico de lo que sucede o podría suceder en la aplicación de las actuales terapéuticas para la sustitución de dientes perdidos mediante implantes de oseointegración.

Se analizaron dos condiciones clínicas diferentes como lo son: un alvéolo intacto y con colocación inmediata de implante dental, ya que la literatura científica actual aún existe polémica en cuanto a qué situación es más favorable desde un punto de vista biológico y clínico para los pacientes que requieren este tratamiento.

Estos modelos nos permiten responder la siguiente pregunta planteada: ¿En un alvéolo pos-exodoncia humano es mejor colocar un implante dental inmediato o tardío, analizando el proceso desde modelos bioregulatorios de cicatrización ósea?

OBJETIVOS

GENERAL

Esclarecer cuál es la mejor condición clínica para colocar un implante pos-exodoncia a partir del análisis de modelos bio-regulatorios de alvéolos pos-exodoncia y con implante inmediato.

ESPECÍFICOS

- Establecer un modelo conceptual de cicatrización de un alvéolo humano pos-exodoncia intacto a partir de la biología, la experimentación in vitro e in vivo realizada en humanos.
- Analizar las simulaciones y los resultados de los modelos de cicatrización ósea en un alvéolo humano pos-exodoncia intacto.
- Establecer un modelo conceptual de cicatrización ósea de un alvéolo humano pos-exodoncia con colocación de implante dental inmediato.
- Analizar las simulaciones y los resultados de la cicatrización ósea mediante el modelo bioregulatorio en un alvéolo pos-exodoncia con colocación de implante dental inmediato.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 MODELOS MATEMÁTICOS

Un modelo matemático se define como una “gráfica matemática (simbólica), física, representación verbal o versión simplificada de un concepto, fenómeno, relación, estructura, sistema o aspecto del mundo real”. Se emplea algún tipo de formulismo matemático para expresar relaciones entre variables y entidades que permiten estudiar comportamientos de sistemas complejos ante situaciones difíciles de observar en la realidad, como es el caso de las estructuras anatómicas y biológicas que componen el sistema estomatognático. Este hace referencia a una generalidad que puede derivar en métodos más específicos, ya que este puede ser tan simple como una ecuación que relacione dos variables o tan complejo como un grupo de ecuaciones que interactúen entre sí (23).

Los modelos matemáticos proveen una poderosa herramienta para asistir estudios experimentales en todos sus niveles de organización. Los biólogos se encuentran con situaciones en donde los modelos son especialmente útiles, por ejemplo cuando eventos múltiples y simultáneos hacen difícil predecir intuitivamente el comportamiento del sistema y la escala de tiempo de los eventos bajo investigación son significativamente diferentes, así como cuando el sistema exhibe un comportamiento no lineal. Para estas situaciones los modelos matemáticos pueden asistir en la formulación de hipótesis y encontrando experimentos que pueden diferenciar los distintos mecanismos, pero más importante que esto, los modelos matemáticos son una herramienta de “síntesis”, es decir, combina elementos separados en orden de formar un todo coherente (20). Entonces, un modelo es una representación que describe en forma simplificada el comportamiento de un fenómeno, un experimento o un objeto real. Para poder utilizar correctamente un modelo

matemático, es necesario conocer bien el problema y definirlo con precisión. Otro requerimiento en el uso de los modelos, es que obliga a los usuarios a identificar las áreas en las que el conocimiento o la información son deficientes y en las que se requiere de mayor esfuerzo o de mayores conocimientos.

La simulación computacional se ha extendido en todas las áreas del conocimiento gracias a la capacidad de los computadores de resolver problemas complejos. Su evolución y aplicación a diferentes ramas de las ciencias de la salud han generado la confianza suficiente para probar hipótesis clínicas que a la luz de la experimentación, podría resultar bastante complejo, costoso y éticamente imposible (24). Para la obtención de una simulación cercana a la realidad, los datos requeridos se obtienen de ciencias básicas fundamentales para comprender los distintos procesos fisiológicos del ser humano y luego poder plasmarlos en ecuaciones y números que puedan ser reconocidos por un ordenador que ejecute una interrelación de la información y arroje resultados que puedan ser analizados para dar conclusiones de causa-efecto, en el mejor de los casos. Esta interrelación entre matemática, ingeniería y biología genera una herramienta muy importante para estudiar distintas situaciones ayudando al entendimiento y elaboración de posibles soluciones que impacten en la calidad de vida de los seres humanos (24,25).

Especialidades médicas y odontológicas han logrado conformar equipos multidisciplinarios interesantes en conjunto con diferentes ingenierías, aplicando estas herramientas computacionales a problemas diarios que aún no han podido ser explicados de tal manera que se obtenga una solución altamente efectiva y eficaz, como es el caso particular de la pérdida de dientes y su restitución.

A continuación se describen los tipos de modelos matemáticos:

1.1.1 MODELOS CONCEPTUALES

Un modelo conceptual es la organización y representación gráfica del conocimiento, en un área o campo específico asociado a un sistema abstracto, es decir, se identifican las cosas fundamentales sin dar demasiada importancia a ejemplos o instancia particulares (26).

En la investigación biomédica de biología ósea, inicialmente se establecen unas predicciones específicas de cómo un sistema puede comportarse bajo ciertas condiciones externas. Para formar esta hipótesis se necesita que la complejidad del fenómeno real sea

reducida a un modelo conceptual que contendrá las relaciones lógicas entre los elementos claves percibidos de un conjunto (20).

Las hipótesis planteadas pueden ser evaluadas usando condiciones experimentales específicas, cuyos resultados permiten que el modelo conceptual se refine. De esta manera se genera una colección de observaciones individuales de los diferentes aspectos del metabolismo óseo, cada observación puede ser vista como una pieza individual de un gran rompecabezas, no obstante, sin una imagen general en mente, es decir, sin un modelo conceptual, estas piezas individuales no pueden ser unidas de manera sistemática (20,23).

1.1.2 MODELOS EXPERIMENTALES *IN VIVO* E *IN VITRO*

Una vez establecido un modelo conceptual, se formula una hipótesis específica y así se comienza con identificar el mejor sistema experimental para evaluar dicha hipótesis. La meta final es entender cómo funciona el tejido óseo en el ser humano, sin embargo como los humanos muchas veces no pueden ser usados como objetos de estudio, las ciencias emplean por lo general diferentes modelos que pueden ser distinguidos en: modelos *in vivo*, representando la función entera del organismo y, modelos *in vitro* representando la función de ciertas partes por fuera del organismo (20,27).

Así los modelos *in vivo* e *in vitro* son usados como simplificaciones controladas del proceso de estudio, pero la interpretación de los datos obtenidos de estas manipulaciones experimentales depende en gran medida de: (a) que los procesos modelados sean fundamentalmente similares a los que ocurren en humanos, (b) que el rol relativo de los parámetros estudiados sea de gran importancia comparado con las variables que están por fuera de la atención experimental y, (c) que los efectos de los posibles sesgos no alteren en gran medida la fisiología normal (20).

1.1.3 MODELOS *IN SILICO*

Los modelos matemáticos proveen una herramienta para formalizar el modelo conceptual bajo la hipótesis, el cual permite la simulación de los elementos propuestos *in silico* y la predicción de los resultados experimentales consecuentes con lo asumido en el modelo

conceptual. Por lo tanto se pueden utilizar los modelos matemáticos como un enlace entre el modelo conceptual y las evaluaciones experimentales (20).

1.2 CICATRIZACIÓN ÓSEA DE ALVÉOLOS POS-EXODONCIA

El proceso alveolar es una estructura ósea dependiente del diente, que se desarrolla en conjunto con el proceso de la erupción dental. Cuando el diente se pierde o es extraído, se inicia un proceso de modelado y remodelado óseo resultante en cambios significativos en anchura y altura de la cresta alveolar, siendo la pared vestibular más afectada que la palatina o lingual (28). La porción interna de las paredes del alvéolo es llamada lámina propia (término histológico) y la estructura dura remanente es llamada hueso alveolar (ver figura No. 1). La lámina propia es un hueso laminar de 0,2 – 0,4 mm de ancho, compuesto por una lámina circunferencial mientras que el hueso alveolar es también de tipo laminar pero compuesto de lámina concéntrica e intersticial y de médula. En la lámina propia, se insertan las fibras de Sharpey que conectan el ligamento periodontal con el hueso alveolar. Igualmente, en el lado contralateral del ligamento periodontal, el cemento dental con las fibras de Sharpey que conectan el ligamento periodontal a la dentina.

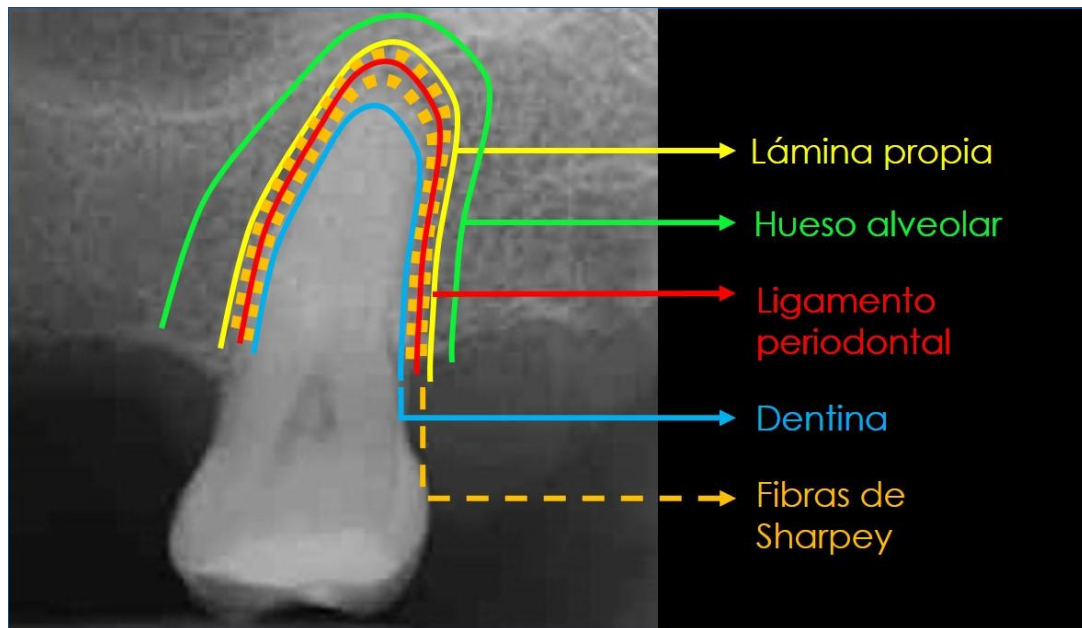


Figura No. 1. Estructuras del proceso alveolar dentado.

Así como el ligamento periodontal y el cemento radicular, la lámina propia es una estructura dependiente del diente, es decir, una vez se realiza la extracción estas estructuras desaparecen. Por lo general, la lámina propia y la tabla vestibular tienen el mismo espesor, en consecuencia la mayoría de pared vestibular es una estructura dependiente del diente (29). Esto es importante tenerlo en cuenta para prevenir futuros cambios dimensionales luego de la extracción dental porque se puede perder la lámina propia y en consecuencia la pared vestibular, esto cuando el tratamiento está encaminado a la colocación de implantes dentales, ya que limita su resultado estético, muchas veces obligando a realizar procesos previos de regeneración ósea.

La fisiología del proceso de cicatrización comienza con el llenado del alvéolo por el coágulo de sangre, el cual madura en una matriz de tejido conectivo que se convertirá eventualmente en un tejido mineralizado, primero en hueso inmaduro y luego en hueso laminar y medular (10,14,19). Para entender este proceso de cicatrización de los alvéolos pos-extracción en animales y humanos, los primeros esfuerzos fueron realizados por Clafin en 1937 (15) y Amler *et al* en 1960 y 1969 (10,11) encontrando como resultado (ver Tabla No. 1) que el proceso cronológico de cicatrización iniciaba inmediatamente con la formación del coágulo, luego de 4 días encontraron la primera evidencia de epitelización, a los 7 días se daba un remplazo de este coágulo por tejido de granulación y presencia de tejido osteoide en la base del alvéolo, cerca de 20 días más tarde se daba el remplazo del tejido de granulación por tejido conectivo y por último llegando al día 38 observaron la presencia hueso trabecular en 2/3 del alvéolo. Entre sus hallazgos mencionan que la tasa de cicatrización del tejido es más rápida en los modelos animales (5 a 8 días) que en los experimentos realizados en humanos (10 a 14 días), a pesar que en humanos sanos la tasa de formación ósea era un poco más acelerada (7 días) (10). Evian *et al.* (17) establece que entre las 8 y 12 semanas obtendremos un tejido óseo maduro bien formado el cual presenta osteoblastos y sistema osteoide.

Tejido	Días después de la extracción
Formación del coágulo	Mismo día
Reemplazo del coágulo por tejido de granulación	7
Reemplazo del tejido de granulación por tejido conectivo	20
Aparición de tejido osteoide en la base del alvéolo	7
Llenado de al menos 2/3 del fondo del alvéolo por trabécula	38
Primera evidencia de epitelización	4
Fusión del epitelio	24 a 35 y más

Tabla No. 1. Secuencia de tiempo de la regeneración de tejido humano (10).

De acuerdo a la literatura existente se puede clasificar los componentes del proceso de cicatrización según los hallazgos histológicos encontrados en: El coágulo de sangre (CS), que contiene eritrocitos y leucocitos embebidos en una red de fibrina; tejido de granulación (TG), rico en estructuras vasculares neoformadas, células inflamatorias y eritrocitos; matriz provisional (MP), presentando células mesenquimales, fibras colágenas y vasos sanguíneos; hueso inmaduro (HI), consistente en proyecciones de hueso inmaduro; hueso laminar y medular (HL/HM), hueso mineralizado que aloja osteonas secundarias rodeado por espacios medulares ricos en vasos, adipocitos, células mesenquimales y células inflamatorias (10,11,14,15). Estos hallazgos histológicos se agrupan en tres fases secuenciales que se desarrollan de manera solapada durante todo el proceso de cicatrización (11,14–17,19,29–31).

1.3 CICATRIZACIÓN ÓSEA DE ALVÉOLOS POS-EXODONCIA CON IMPLANTES DENTALES INMEDIATOS

La colocación de un implante dental dentro del hueso alveolar es seguido por una secuencia de eventos de cicatrización que resultan en el establecimiento de la oseointegración, caracterizada por un contacto directo del hueso vital y la superficie del implante (1). Estudios en modelos animales han demostrado que inmediatamente después de la colocación quirúrgica de un implante dental, la parte periférica de las roscas

del implante, están en contacto directo con el hueso que lo recibe y, por lo tanto, le provee de una estabilidad mecánica primaria durante las primeras fases de la cicatrización. Las partes internas de las roscas, tienen un contacto limitado o nulo con la parte adyacente del hueso que lo recibe, cuyo espacio será rellenado luego por tejido óseo neo-formado que constituirá la fijación secundaria y definitiva del implante dental (32).

Luego de la colocación de implantes, se forma hueso nuevo relativamente inmaduro en la interface del implante, este hueso es luego reemplazado por hueso más mineralizado y resistente. El remodelado óseo alrededor de los implantes es guiado por complejas relaciones espacio-temporales entre osteoclastos, osteoblastos y osteocitos, lo cual Frost (33) describe como la Unidad Básica Multicelular. Esta consiste en un conjunto de osteoclastos a la cabeza de la unidad, seguidos de un conjunto de osteoblastos diferenciados que llenan el área reabsorbida (ver figura No. 2) (34).

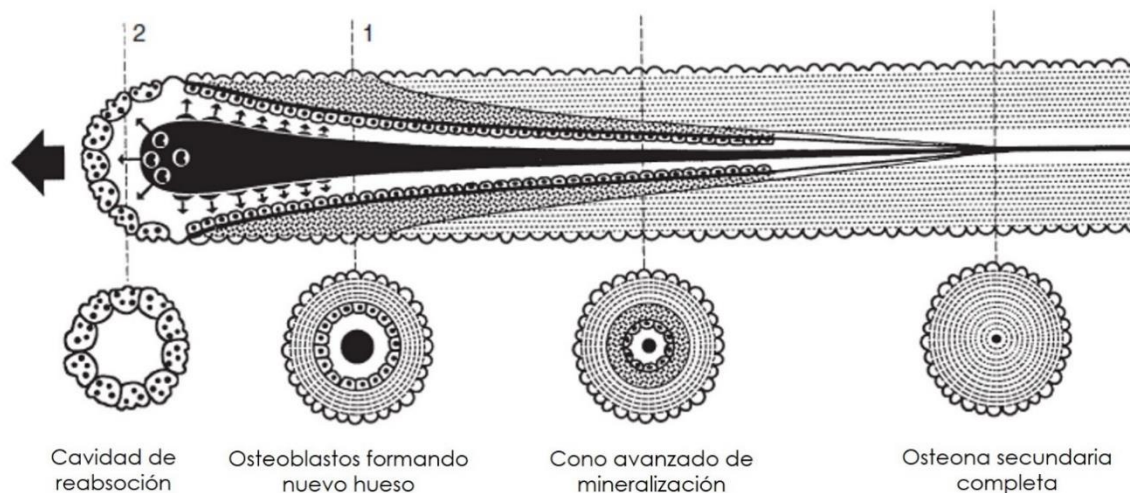


Figura No. 2. Unidad básica multicelular en la formación ósea.

La tasa con la que se da la reabsorción y la aposición ósea por parte de osteoclastos y osteoblastos respectivamente, es un parámetro importante para determinar el metabolismo óseo (35). Algunos estudios *in vitro* (34,36) hablan de 25 a 27 μm por día, aunque estudios más recientes son específicos en decir que la reabsorción de los osteoclastos durante 2 días es alrededor de 150 μm en longitud, 50 μm de ancho y 10 μm en profundidad. Así, cada osteoclasto puede remover cerca de 30.000 μm^3 de matriz mineralizada por día, equivalente a 2 veces su volumen (37). Estas observaciones enfatizan en la necesidad de un control de la función osteoclástica *in vivo*.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo consiste en un estudio observacional–analítico, donde se realizaron modelos conceptuales a partir de la literatura y el análisis de la simulación computacional de un modelo bioregulatorio de cicatrización ósea desarrollado por el grupo de Biomecánica de la Universidad Nacional de Colombia a dos casos obtenidos de las siguientes situaciones clínicas: Un caso de cicatrización espontánea del alvéolo pos-exodoncia, un caso de cicatrización ósea del alvéolo pos-exodoncia con colocación de implante inmediato.

2.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda electrónica de estudios relacionados con proceso de cicatrización ósea en bases de datos como Pubmed, Science Direct, Wiley, Springerlink, Embase, Scielo. Se usó el operador booleano “AND” con las palabras clave MeSH: Mathematical Modeling, Wound Healing, Immediate Dental Implant Placement.

Las ecuaciones de búsqueda utilizadas fueron las siguientes: “Mathematical Modeling” and “Wound Healing”, “Mathematical Modeling” and “Immediate Dental Implant Placement”, “Wound Healing” and “Immediate Dental Implant Placement”.

2.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión para la búsqueda fueron: artículos publicados desde el año 2000 hasta el 2016 en idioma inglés, también se incluyeron artículos específicos encontrados durante la revisión cuya relevancia era sumamente alta para ser incluidos. Se incluyeron revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, investigaciones experimentales *in vitro*, *in*

vivo, en modelos animales, en humanos, así como estudios computacionales relacionados con la cicatrización ósea de los maxilares e implantes dentales colocados inmediatamente después de la extracción. Los criterios de exclusión fueron: artículos en donde incluyeran variables como presencia de enfermedades sistémicas (trombosis, diabetes, osteoporosis etc.)

2.1.2 PARÁMETROS PARA LA ELABORACIÓN DE LOS MODELOS CONCEPTUALES

Luego de una exhaustiva búsqueda bibliográfica, se tomaron en cuenta los consensos encontrados en la literatura sobre los procesos involucrados en la cicatrización ósea de alvéolos pos-extracción con y sin colocación inmediata de implantes dentales. Y se siguieron los pasos descritos a continuación:

1. Definición y delimitación del proceso de cicatrización ósea.
2. Elaboración de una guía macro del proceso.
3. Identificación de conceptos dentro del proceso.
4. Definición de las relaciones entre los conceptos.
5. Elaboración de diagramas utilizando los conceptos y las relaciones identificadas.

2.1.3 ANÁLISIS DE LOS MODELOS MATEMÁTICOS

Se realizó el análisis de los modelos bioregulatorios desarrollados por el grupo de investigación en Biomecánica de la Universidad Nacional de Colombia sobre cicatrización ósea, contrastando el artículo publicado por Corredor-Gómez *et al.* (38) con la literatura encontrada de estudios *in vivo* e *in vitro*, en animales y en humanos. Además se tomaron los resultados preliminares de la simulación realizada en alvéolos pos-exodoncia con colocación de implante inmediato realizado por Rueda-Ramírez, bajo el marco de una futura publicación de un artículo original de este tema, también para ser contrastados con la literatura científica encontrada.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se encontraron 12.897 artículos, de los cuales se leyeron los títulos y se escogieron 146 por considerarse relevantes. Se excluyeron 32 una vez leídos los resúmenes y se continuó con la lectura de 113 textos completos. Posterior a la lectura se descartaron 24 y se obtuvieron 89 artículos con los cuales se elaboraron los modelos conceptuales con los datos y conceptos que ellos suministraban relacionándolos entre sí de acuerdo a las dos situaciones clínicas planteadas (ver tabla No. 2):

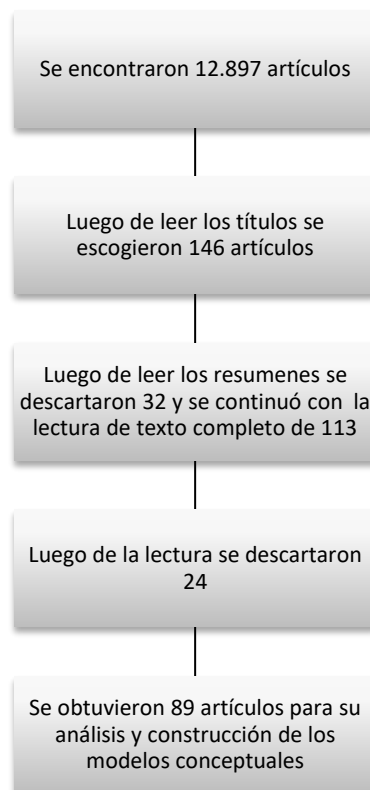


Tabla No. 2. Esquema de búsqueda y resultados bibliográficos.

3.1 MODELOS CONCEPTUALES DEL ALVÉOLO HUMANO POS-EXODONCIA INTACTO

A continuación se presentan modelos conceptuales a partir de la biología celular, la experimentación in vitro e in vivo reportada en la literatura, luego de la búsqueda bibliográfica exhaustiva.

Los datos disponibles indican que:

Después de la extracción del diente, cada componente tisular (coágulo de sangre, tejido de granulación, matriz provisional, hueso inmaduro y hueso laminar) envuelto en el proceso de cicatrización, muestra una tendencia muy bien definida a cambiar a través del tiempo, permitiendo un incremento progresivo de la cantidad de nueva formación de hueso (10,17,29).

Existe una gran variabilidad interindividual en las dinámicas de neoformación ósea. Mientras que un tejido conectivo provisional es formado consistentemente entre las primeras semanas de cicatrización, el intervalo durante el cual se deposita el hueso mineralizado, es mucho menos predecible y varía de gran manera entre persona y persona (17,19).

Las alteraciones dimensionales (ancho y altura) del alvéolo ocurren entre los primeros seis meses luego de la extracción, sin embargo, el reborde edéntulo tiende a remodelarse al menos a los 12 meses (12,39).

En resumen, la tabla No. 3 se esquematizan las distintas fases que se dan en el proceso de cicatrización ósea alveolar como lo describe Araujo (29).

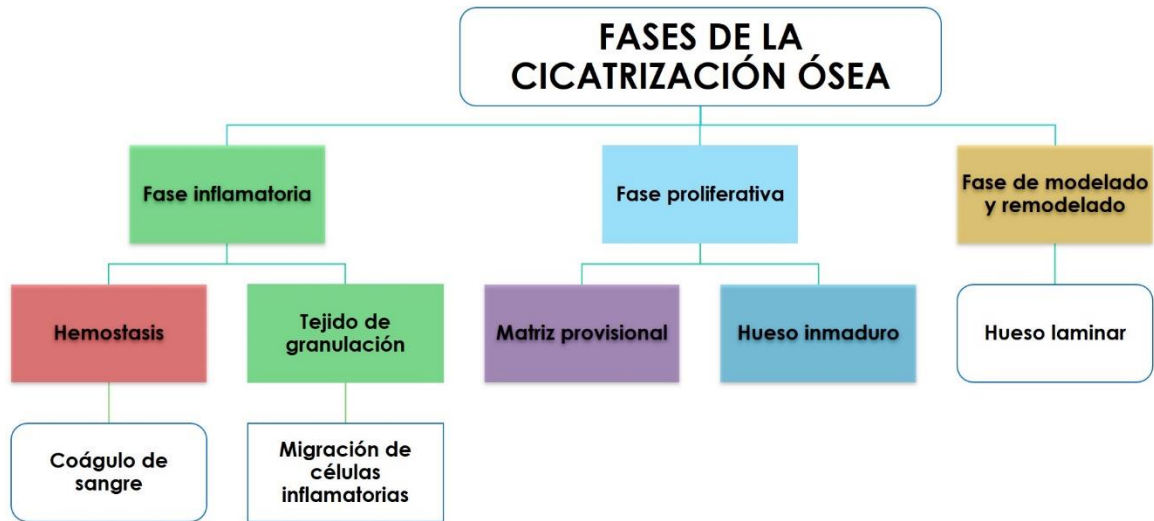


Tabla No. 3. Fases de la cicatrización ósea del alvéolo dental, basada en estudio de Araujo (29).

Los eventos que ocurren en esta secuencia lógica han sido estudiados por medio de modelos animales por Cardaropoli *et al.* (14), quienes realizaron un experimento para conocer los acontecimientos alrededor de la cicatrización de un alvéolo luego de una extracción dental. Tomando un modelo de perros se hicieron tomas histológicas luego de extracciones dentales haciendo mediciones morfo-métricas para determinar los volúmenes ocupados por los distintos tejidos, de esta manera encontró que durante los 3 primeros días había un coágulo ocupando la mayor parte del sitio de extracción, luego de 7 días el coágulo es reemplazado por matriz provisional, en el día 14 se encuentra esta matriz y hueso inmaduro, ya en el día 30 hay un 88% de hueso mineralizado ocupando el sitio de extracción, aunque esto decrece hacia el día 180 para ser reemplazado por hueso medular (14).

En humanos los estudios muestran que inmediatamente luego de la extracción el alvéolo se llena de sangre para formar el coágulo (10,11). Entre la primera semana después de la extracción el coágulo de sangre es reemplazado por tejido de granulación. Luego de la primera semana comienza una deposición de tejido mineralizado, después de 2 a 4 semanas se pueden observar eritrocitos dispersos entre células mesenquimales a pesar que la estructura típica del coágulo de sangre ya no se encuentra (14,18). En esta fase de la cicatrización el tejido de granulación y la matriz provisional se muestran como los tejidos

dominantes, constituyendo en promedio un 30 al 50% del total del tejido que rellena al alvéolo. Entre las semanas 6 a la 8 la mayoría del tejido es reemplazado por matriz provisional y hueso inmaduro las cuales ocupan cerca de 60 o el 35% del espacio. La matriz provisional y el hueso inmaduro también dominan en la última fase de la cicatrización (de las 12 a las 24 semanas) mientras que el hueso laminar y la médula se observan menos frecuentemente y son menos representativos por lo tanto, la organización del hueso y su arquitectura a menudo no es completa a las 24 semanas después de la extracción del diente (14).

Los modelos animales exhiben una secuencia común siguiendo un curso bien delimitado, al igual que los estudios en humanos, sin embargo, Trombelli *et al.* (19) afirma que en humanos hay gran variabilidad en cuanto al tiempo de formación de tejido óseo maduro.

En la figura No. 3 podemos observar la secuencia de eventos que se dan luego de la extracción dental descritos en estudios en animales y humanos (14,16,18,19,29). Se muestran los 5 tipos de tejidos histológicos y en los círculos con líneas entrecortadas las fases a las cuales pertenecen. Estas fases pueden estar solapadas durante todo el proceso de cicatrización.

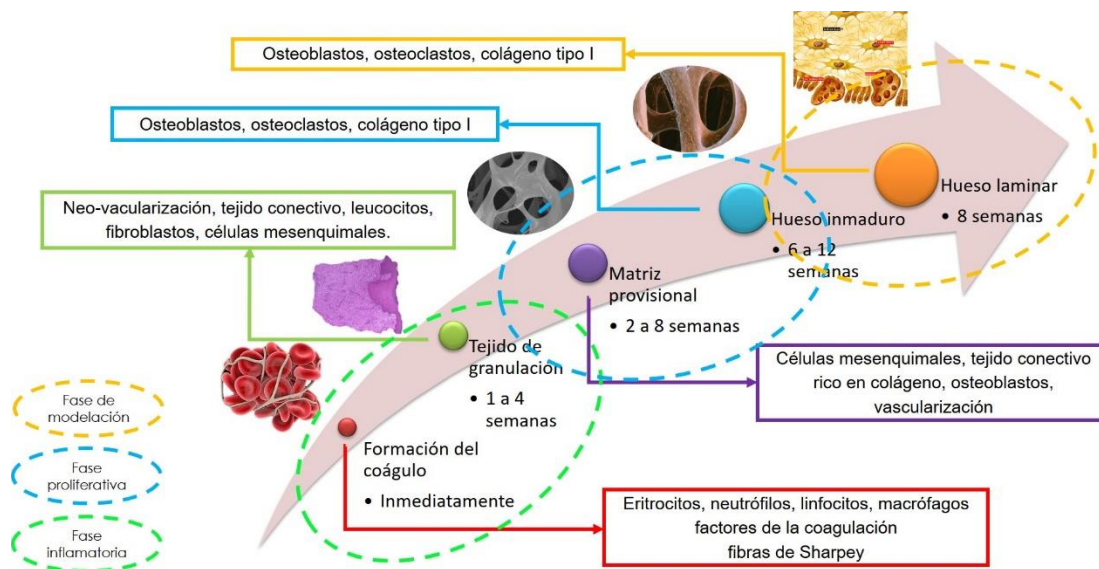


Figura No. 3. Secuencia de eventos histológicos luego de la extracción dental.

3.1.1 FASE INFLAMATORIA

La fase inflamatoria puede ser dividida en dos partes: (a) la formación del coágulo de sangre y (b) la migración de células inflamatorias o formación del tejido de granulación.

(a) FORMACIÓN DEL COÁGULO

Inmediatamente luego de la extracción el alvéolo se llena de sangre y se da la formación del coágulo. El coágulo llena el alvéolo hasta los márgenes del tejido blando de la herida, porciones del ligamento periodontal que contienen un gran número de células mesenquimales, fibra y vasos sanguíneos están en contacto directo con el coágulo. Los eritrocitos son sometidos a lisis por necrosis coagulativa, primero en el centro del coágulo y luego en las porciones marginales (18,29).

Hay dos mecanismos principales por los que se da la coagulación de la sangre luego de una injuria vascular. Inicialmente, las plaquetas son activadas y se adhieren al sitio del daño. Las plaquetas se agregan y forman un tapón para reducir temporalmente la pérdida de sangre. La activación de las plaquetas también libera numerosas proteínas y pequeñas moléculas que aceleran e incrementan la formación del tapón y comienza el proceso de reparación tisular (40,41).

La vía extrínseca requiere un factor tisular (ver figura No. 4), el cual está localizado en el tejido adyacente y entra en contacto con la sangre solo después del daño vascular. Este también tiene una alta afinidad por el factor VII que circula en la sangre. Cuando el daño vascular ocurre, las dos proteínas forman un complejo uno a uno en presencia de iones de calcio y esto facilita la conversión del factor VII a una serina-proteasa (factor VIIa). El factor VIIa convierte el factor X en una serina-proteasa (factor Xa). El factor tisular funciona como un cofactor en la activación del factor VII y el factor X acelerando estas dos reacciones aparentemente haciendo un cambio conformacional en el factor VII o factor VIIa (42).

El nuevo factor Xa forma un complejo uno a uno con el factor Va en presencia de iones de calcio y fosfolípidos. Este complejo muchas veces se refiere como pro-trombinasa, convierte la protrombina a trombina, una serina-proteasa compuesta por dos cadenas de polipéptidos (42). Inicialmente esta activación es probablemente catalizada por el nuevamente generado factor X en presencia de iones de calcio y fosfolípidos. Cuando la trombina se forma esta convierte el fibrinógeno en fibrina por medio de una proteólisis

limitada. Cuando la fibrina es formada, esta también acelera la conversión del factor XIII al factor XIIIa por a trombina en presencia de iones de calcio. Estas uniones cruzadas covalentes permiten la formación de un coágulo de fibrina muy fuerte (43).

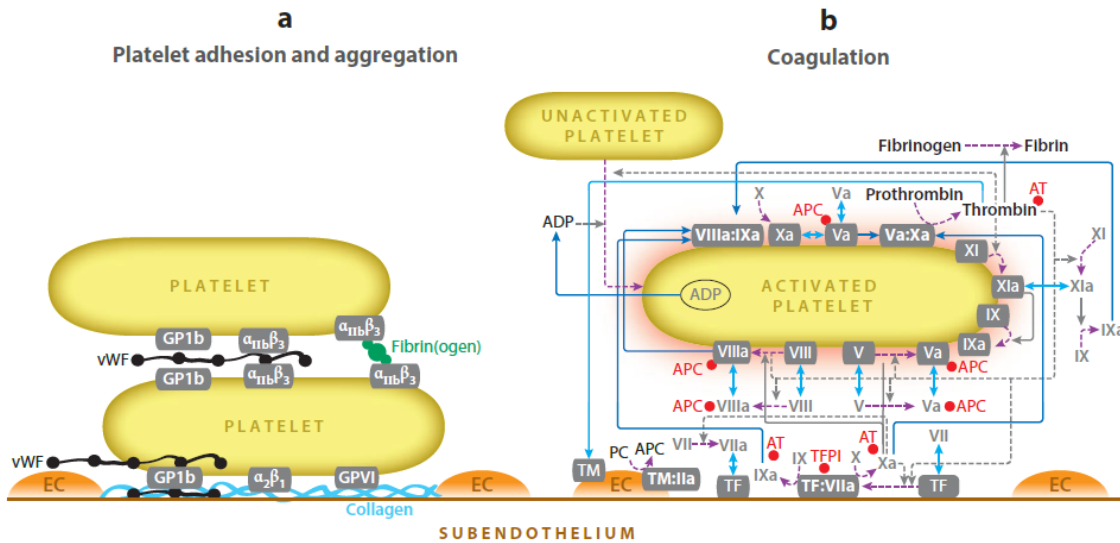


Figura No. 4. Proceso de coagulación de la sangre por vía extrínseca. Tomada de Fogelson *et al.* (44).

La vía intrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre requiere una glicoproteína plasmática llamada factor XII, este factor de coagulación también circula en la sangre como un precursor de una serina-proteasa, esto permite la formación del factor XIIa una serina-proteasa compuesta por dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas que se mantienen unidas por tres uniones bisulfuro. Además el factor XIIa también activara el factor XI de una manera catalítica luego de que ciertas cantidades de factor XI son generadas en presencia de dextran sulfato. El factor XIa en presencia de iones de calcio convierte el factor IX a factor IXa (43). La nueva trombina generada también estimula la vía intrínseca por activación del factor V y el factor VIII. Estas dos reacciones que generan factores adicionales Va y VIIIa ocurren en ausencia de fosfolípidos y calcio (42,43).

Cuando se activa el factor X, ambas vías llegan a un punto en común que termina en la conversión del fibrinógeno en fibrina con entrecruzamiento de esta para la estabilización del coágulo, esto es ayudado por una vasoconstricción causada por la liberación de serotonina y tromboxano (44).

(b) TEJIDO DE GRANULACIÓN

Comenzando desde la porción marginal del alvéolo, varias áreas del coágulo son progresivamente reemplazadas por tejido de granulación (19). Durante los 2 a 3 primeros días gran número de células inflamatorias migran hacia la herida en función de limpiar el sitio antes de la formación del nuevo tejido. La combinación de células inflamatorias (monocitos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos polimorfonucleares), eritrocitos, neoformación vascular, células mesenquimales que darán origen a osteoblastos y osteoclastos, además de fibroblastos inmaduros, forman el tejido de granulación (29). Los fibroblastos comienzan la producción de tropocolágeno que luego se convertirá en colágeno desorganizado. También existe la presencia de células mesenquimales que darán origen a los progenitores óseos de osteoblastos y osteoclastos. Todos estos embebidos en una malla de fibrina en contacto con las fibras de Sharpey remanentes de las paredes del alvéolo. Luego de aproximadamente una semana las paredes del alvéolo se caracterizan por un excesivo proceso de remodelado con presencia de un gran número de células multinucleadas (acorde con su morfología se definieron como osteoclastos) (16). En el interior del alvéolo el coágulo de sangre fue gradualmente (necrosis por coagulación) y reemplazado por tejido conectivo inmaduro caracterizado por un gran número de nuevos vasos sanguíneos y fibras colágenas pobremente organizadas.

El ligamento periodontal tiene una gran capacidad regenerativa por la cantidad de células y su alta heterogenicidad, ya que en el encontramos osteoblastos, osteoclastos en la parte ósea y fibroblastos, macrófagos, células madre mesenquimales o indiferenciadas dentro de su composición. Las células madre del ligamento periodontal son importantes no solo para la formación y mantenimiento del tejido sino también para su reparación, remodelación y regeneración del hueso adyacente (45,46).

Con respecto a las moléculas de señalización en esta fase, Dimitriou *et al.* en 2005 afirma que la interleuquina 1 y 6 (IL-1, IL-6) , así como el factor de necrosis tumoral- β (TNF- β) juegan un papel importante en el inicio de la cascada de reparación (47).

En la figura No. 5 se observa la interrelación entre células, moléculas de señalización (factores de crecimiento, citosinas, etc.) y la matriz en la cual están embebidos.

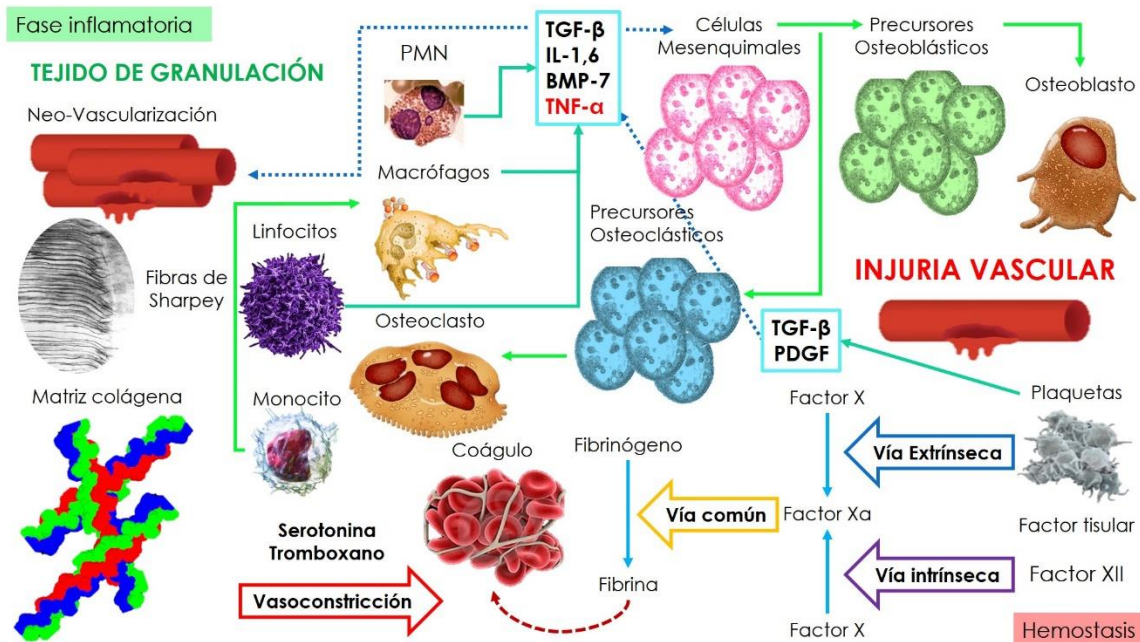


Figura No 5. Formación de coágulo de sangre y tejido de granulación del alvéolo pos-exodoncia intacto.

3.1.2 FASE PROLIFERATIVA

Esta fase también puede ser dividida en 2: (a) formación de matriz provisional y (b) formación de hueso inmaduro. Esta fase se caracteriza por intensa y rápida formación de tejido. La fibroplasia envuelve una rápida deposición de matriz provisional. Subsecuentemente, la matriz provisional es penetrada por muchos vasos, células formadoras de hueso y proyecciones de hueso inmaduro alrededor de estos vasos sanguíneos. Eventualmente, estas proyecciones rodean completamente el vaso formando una osteona primaria (29). El hueso inmaduro puede ser identificado en el alvéolo en cicatrización a partir de las 2 semanas luego de la extracción y permanece en la herida por varias semanas (14,16,30). Este es un tipo de hueso provisional, sin capacidad de resistir cargas funcionales y por lo tanto necesita ser reemplazado por un tipo de hueso más maduro (29).

(a) MATRIZ PROVISIONAL

La matriz provisional contiene células mesenquimales densamente empaquetadas en una matriz de tejido conectivo rico en colágeno, las estructuras vasculares son abundantes pero solo se observa un pequeño infiltrado de leucocitos (macrófagos y linfocitos). Los

osteoblastos están localizados en zonas peri-vasculares (18). La figura No. 6 nos muestra estos componentes dentro del alvéolo.

La matriz provisional reemplaza en parte las fibras del ligamento periodontal también como los residuos del coágulo y el tejido de granulación. La porción coronal del alvéolo es progresivamente cubierta por un tapón de fibras de tejido conectivo bien organizadas parcialmente cubiertas por células epiteliales. La síntesis activa y deposición de fibras colágenas para formar la matriz provisional anticipa la deposición del tejido mineralizado, en este momento, los osteoclastos se presentan en los espacios medulares entre los canales de Volkmann (16). La pérdida progresiva del ligamento periodontal y de la lámina propia es paralelo a la deposición de la matriz osteoide y su progresiva mineralización en el alvéolo. La tasa de aposición mineral, la superficie mineralizada y la tasa de formación mineral tiende a disminuir de lingual hacia bucal (31).

(b) HUESO INMADURO

El hueso inmaduro en humanos se observa histológicamente como unas proyecciones dendríticas de tejido mineralizado en la matriz de tejido conectivo (ver figura No. 6). En las crestas de este tipo de hueso se alinean osteoblastos y contienen un gran número de osteocitos. La mineralización y el trabeculado óseo ocurren en la cercanía o alrededor de las estructuras vasculares (19). En animales se reportan variaciones en cuanto a la cronología pero histológicamente se observa el mismo patrón de aparición de tejidos como se observó en monos (30) y perros Beagle (16), entre otros (12,14,18,31).

Las trabéculas del hueso inmaduro se extienden desde el hueso viejo de las paredes del alvéolo a través del centro de la herida y son a menudo asociadas con la deposición y formación de nuevos vasos sanguíneos. La formación del hueso inmaduro se restringe a la presencia de matriz provisional en la porción central del alvéolo. Este intervalo de tiempo coincide con el más alto contenido de tejido mineralizado del alvéolo. Los osteoclastos son presentados en la superficie de las paredes del alvéolo del hueso laminar pero su actividad osteoclástica envuelve también las trabéculas del nuevo hueso inmaduro formado indicando que el proceso de modelado/remodelado del nuevo hueso formado ha comenzado. La mayoría del hueso inmaduro en la parte apical del alvéolo es reemplazado por hueso laminar y medula (18).

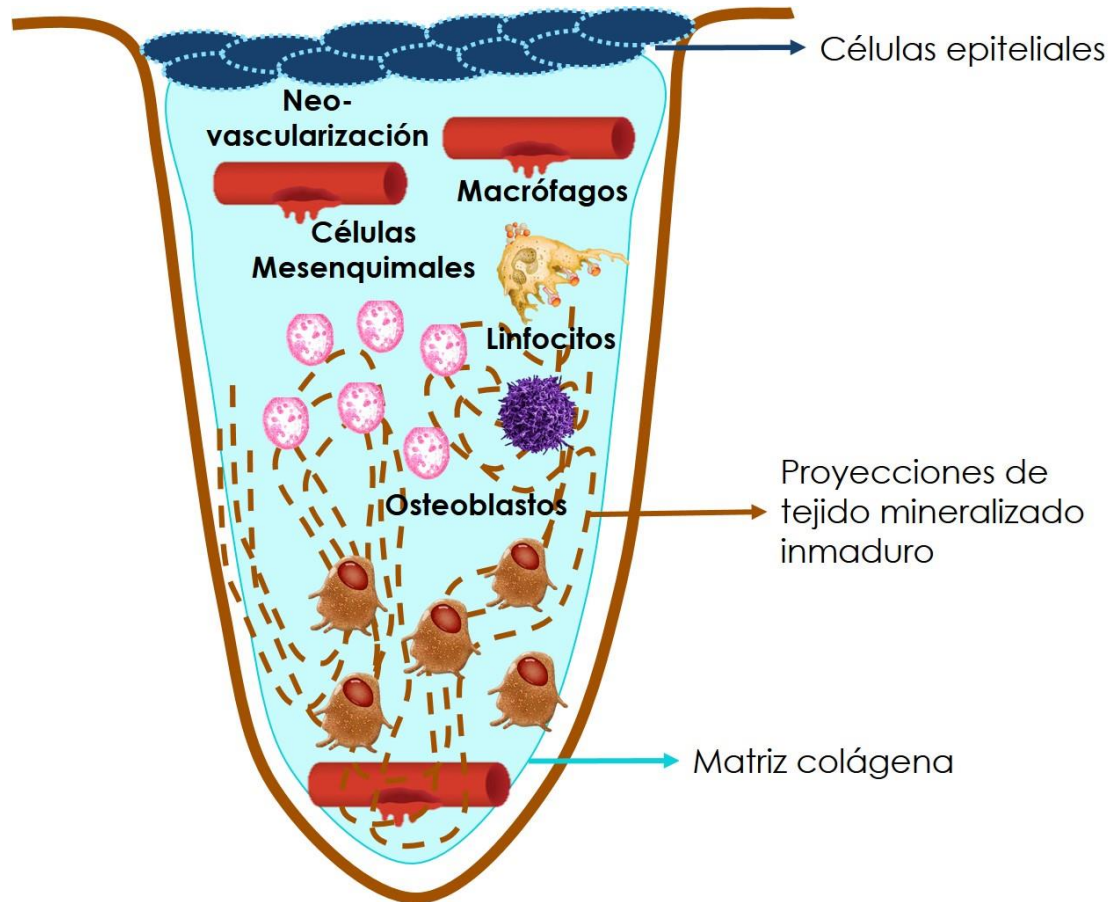


Figura No 6. Fase proliferativa del alvéolo pos-exodoncia intacto.

3.1.3 FASE DE MODELACIÓN

La fase de modelación consiste en un cambio de forma y arquitectura del hueso, mientras que en la remodelación ósea ocurren cambios óseos sin una variación en forma y arquitectura. Por lo tanto, cuando se dan los cambios dimensionales por reabsorción ósea en las paredes del alvéolo se denomina modelación ósea y cuando se da el reemplazo de hueso inmaduro por hueso laminar o medular se denomina remodelación ósea (29). La remodelación ósea en humanos puede tomar varios meses y exhibe una variación sustancial entre individuos (18,19). Estos dos procesos de modelación y remodelación durante la cicatrización del alvéolo resultan en cambios cuantitativos y cualitativos que culminan en la reducción de las dimensiones de la cresta (29).

(a) HUESO LAMINAR Y MEDULAR

El hueso mineralizado alberga las osteonas secundarias mientras que el hueso medular es rico en vasos sanguíneos, adipocitos, células mesenquimales y células inflamatorias (macrófagos y linfocitos). Los osteoclastos están presentes en varias áreas en la superficie del hueso mineralizado (19).

El tejido duro marginal luego es reforzado por capas de hueso laminar depositados en la parte externa del hueso y del tejido previamente formado. Al mismo tiempo, las fibras de colágeno de la mucosa de revestimiento llegan a insertarse en el nuevo hueso cortical y además, se establece una estructura similar al periostio. En este momento de la cicatrización, toda la región desde apical del alvéolo de extracción hacia el tejido marginal es caracterizada por un alto contenido de un hueso esponjo y un hueso laminar bien organizado (18).

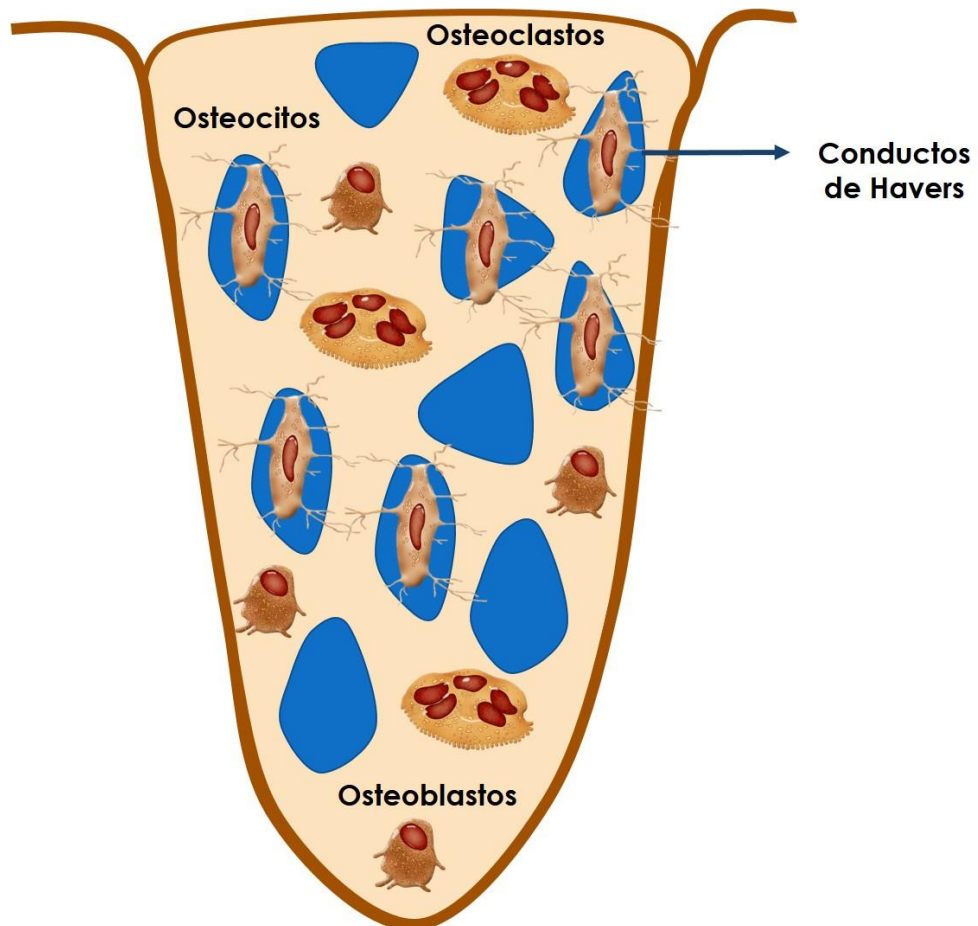


Figura No 7. Fase de modelación del alvéolo pos-exodoncia intacto.

3.2 ANÁLISIS DE UN MODELO BIOREGULATORIO DE CICATRIZACIÓN ÓSEA DEL ALVÉOLO POS-EXODONCIA INTACTO

Durante la última década se ha propuesto un gran número de modelos matemáticos para simular el comportamiento de los tejidos. Los primeros de estos son modelos mecanoregulatorios que predicen la formación ósea basados en estímulo mecánico local (27,48,49), sin embargo estos modelos no toman en cuenta aspectos biológicos, es por esto que posteriormente aparecieron autores proponiendo modelos bioregulatorios de regeneración ósea (50,51). Generalmente se enfocaron en la cicatrización de heridas de huesos largos por medio de osificación endocondral e intramembranosa, sin embargo sabemos que en los huesos faciales, maxilar y mandíbula se forman embriológicamente por estos dos procesos, no obstante para la cicatrización de heridas sólo se da por medio de osificación intramembranosa (52). Lo anterior se ha tenido en cuenta por autores que buscan simular estos procesos ya sea en alvéolos intactos (38) o con colocación inmediata de implantes (21), sin embargo los datos experimentales de estudios *in vitro* o *in vivo* hecho en animales y humanos no son suficientes para lograr simulaciones exactas, no obstante hay un gran acercamiento entre los resultados *in silico* y los obtenidos en los estudios experimentales (38).

El modelo bioregulatorio desarrollado por Corredor-Gómez *et al.* (38) consiste en una descripción matemática de los mecanismos por medio de los cuales interactúan diferentes tipos de células, sintetizando y degradando matriz extracelular bajo la influencia de factores bioquímicos en un alvéolo pos-exodoncia. La importancia del desarrollo de este tipo de modelos radica en que representa una herramienta importante para el diseño de futuros experimentos *in vitro* o *in vivo* y también como precedente para futuros estudios *in silico* sobre oseointegración y mecanobiología, también puede ser usado para predecir el comportamiento de tipos particulares de células, formación y degradación de tejidos y la acción de factores de crecimiento durante la cicatrización ósea.

La mayoría de los artículos y experimentos que tratan el comportamiento biológico del tejido y células óseas son realizados en huesos largos, los cuales tienen un proceso de osificación por dos vías, endocondral e intramembranosa. La osificación endocondral es caracterizada por la actividad de factores de crecimiento condrogénico y actividad de los

condrocitos con presencia de cartílago, esto está claramente ausente en la osificación intramembranosa que consiste en la aposición ósea a partir del tejido óseo preexistente.

La mandíbula osifica por vía endocondral a partir del cartílago de Meckel y también por vía intramembranosa en sus etapas de formación embriológica, sin embargo la literatura no reporta presencia de cartílago o condrocitos durante la regeneración ósea luego de la extracción dental, lo que nos hace inferir que la cicatrización del alvéolo se hace por vía intramembranosa y por lo tanto sus actores celulares se limitan a los involucrados en este proceso, marcando una diferencia sustancial en cuanto a los estudios que describen estos procesos en huesos largos.

En el estudio de Corredor-Gómez se validaron los resultados con respecto a los datos experimentales de Cardaropoli *et al.* (14) y sus resultados se acercaron con un error absoluto de 3,04%, esto indica que el modelo bioregulatorio integra los conceptos teóricos de la literatura existente y al contrastarlos con un modelo animal se observa similitud aceptable, no obstante se observó que hay diferencias fundamentales que deben ser tenidas en cuenta para elaborar simulaciones aún más cercanas a la realidad. Las principales diferencias encontradas con la literatura consultada son: (a) se tuvo en cuenta el coágulo de sangre como un tejido temporal importante en la neoformación vascular, pero no como una matriz individual, por lo tanto no está descrito con todos sus componentes y comportamiento como lo refiere la literatura encontrada; (b) para justificar el recambio de matriz provisional a matriz ósea, Corredor-Gómez introduce apoptosis de fibroblastos con lo cual se inhibe la producción de este tejido fibroso que solo se da en los primeros 14 días del proceso, sin embargo en la literatura se reporta que además de la apoptosis de fibroblastos este tejido es consumido por metaloproteinasas, macrófagos y osteoclastos en los frentes de osificación; (c) las diferencias en los resultados de la densidad de osteoblastos en el modelo bioregulatorio hacia el día 30 con respecto al modelo animal de Cardaropoli se da debido que no se tiene en cuenta que hay un proceso de transdiferenciación de fibroblastos a osteoblastos que no fue considerado; (d) la tensión de oxígeno no fue simulada directamente en el estudio y esto repercute directamente sobre el comportamiento celular, en su diferenciación y función; (e) el modelo bioregulatorio no incluye la acción específica de los diferentes factores de crecimiento ni la presencia de todos los que intervienen en este fenómeno biológico.

3.3 MODELOS CONCEPTUALES DEL ALVÉOLO HUMANO POS-EXODONCIA CON COLOCACIÓN DE IMPLANTE DENTAL INMEDIATO

La cicatrización del alvéolo pos-extracción alrededor de implantes inmediatos es influenciada por varios factores, incluyendo el protocolo quirúrgico adoptado, la morfología, dimensiones del alvéolo y las características del implante (53). Después de la colocación de implantes rápidamente se forma hueso nuevo y relativamente inmaduro en la interfase del implante, este hueso es luego reemplazado por un hueso más fuerte y complejo (54).

Este procedimiento ha sido propuesto primariamente para reducir el número de intervenciones quirúrgicas necesarias para hacer una rehabilitación implanto-soportada en un tiempo de tratamiento más corto. Además, este procedimiento podría potencialmente reducir la extensión de la reabsorción de la cresta alveolar luego de la pérdida del diente (7). La colocación de un implante inmediato a la extracción usualmente resulta en un contacto directo hueso-implante en la zona apical, que es la parte más delgada del alvéolo, dando un anclaje óseo apical para asegurar un alto grado de estabilidad mecánica inicial, mientras en la porción más coronal existe un espacio circunferencial entre el alvéolo y el implante (7) como se muestra en la figura No. 8. Los estudios en animales muestran que el espacio hueso-implante el cual se observa luego de una colocación inmediata de implante puede cicatrizar por la neoformación de hueso (53,55). En particular la aposición de tejido mineralizado y maduro puede ser observada en los primeros días después de la implantación inmediata y, el espacio circunferencial entre las paredes del alvéolo es progresivamente llenado con hueso neoformado y por incremento en el contacto hueso-implante. Durante el proceso de cicatrización el epitelio permanece confinado al área de la cresta alveolar y nunca migra muy abajo con respecto a la parte superior del nivel de hueso alveolar (53,55).

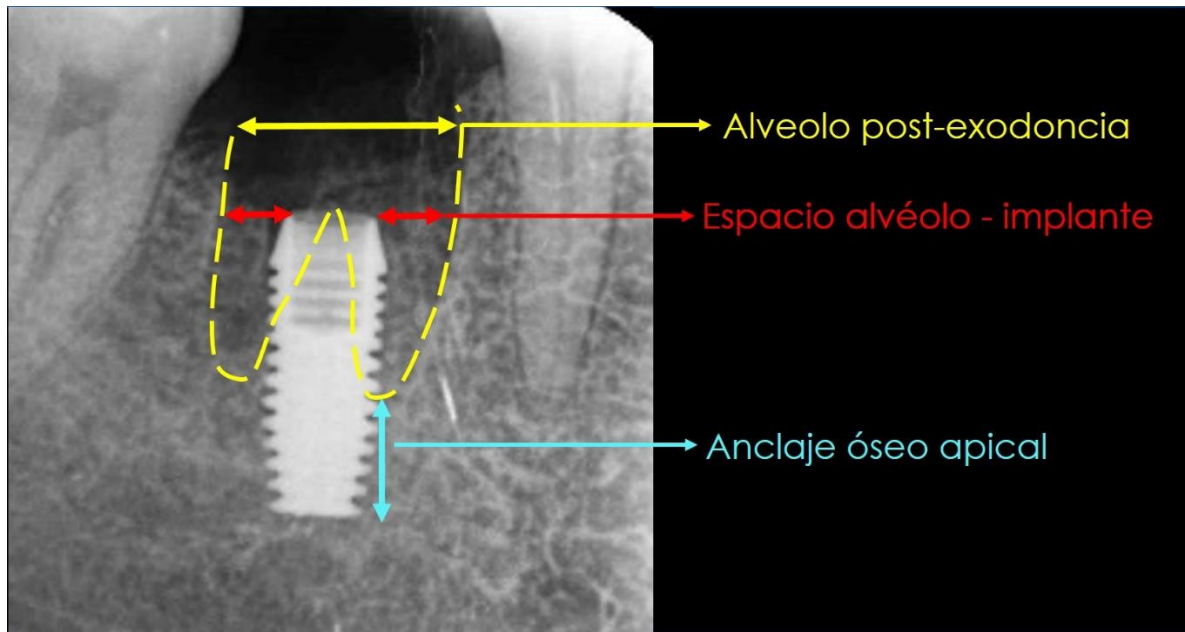


Figura No 8. Colocación de implante dental inmediato, radiografía periapical de control tomada a los 15 días.

En humanos se demostró que en los especímenes histológicos, tomados de sitios donde se realizó una extracción seguida de una colocación de implante inmediato, se daba una formación de un epitelio sulcular con anclaje epitelial alrededor de la cresta del alvéolo, así como una organización densa bien vascularizada de tejido conectivo supracrestal (56,57).

Así mismo Davies (58) evaluó la cicatrización ósea alrededor de los implantes, afirmando que la primera y más importante fase de cicatrización es la osteoconducción, que consiste en reclutamiento y la migración de células osteogénicas a la superficie del implante, a través de los residuos del coágulo de sangre peri-implantar. Otro de los aspectos importantes de la osteoconducción son los efectos “knock-on” generados en la superficie del implante, por la iniciación de la activación plaquetaria, la cual resulta en una migración celular osteogénica directa. La segunda fase de cicatrización es la formación de hueso *de novo* resultante en una matriz inter-facial mineralizada equivalente a la que se observa en la línea de cemento en el tejido óseo natural. Estas dos fases de cicatrización resultan en una osteogénesis por contacto y permite, en una superficie implantar apropiada, una correcta unión ósea. Una tercera fase sería la remodelación ósea que es un proceso relativamente lento y no fue considerada por el autor (58). A continuación se enumeran las fases correspondientes al proceso de cicatrización ósea alrededor de implantes como lo reporta Terheyden *et al.* (59).

3.3.1 FASE INFLAMATORIA

(a) FORMACIÓN DEL COÁGULO

La hemostasia comienza luego del trauma causado por la fresa que realiza la preparación del lecho óseo para la colocación del implante dental y por la inserción de este, causando una liberación de proteínas de matriz, factores de crecimiento y de diferenciación almacenados en la matriz de hueso haciéndolas solubles y activas (44,56,60). La injuria de los vasos sanguíneos provoca un sangrado que permite la posterior polimerización del fibrinógeno para crear la primera matriz extracelular en el defecto. Este proceso es realizado por la trombina e iniciado por las plaquetas (vía extrínseca) y la cascada de coagulación (factor Hageman) (60–62). Inmediatamente después de la implantación, la superficie del implante interactúa con las moléculas de agua e iones, su topografía y energía de superficie son factores importantes, ya que la adhesión celular es intensamente influenciada por el contacto inicial de las proteínas de la sangre con el titanio (57,63).

En los sitios de injuria vascular, las plaquetas se agregan y forman un trombo que cierra el derrame vascular y así se generan moléculas como la trombina, ADP, colágeno, fibrinógeno y tromboplastina (41). La vitronectina unida a la superficie metálica tiene la capacidad de atraer a las plaquetas y activarlas para que su conformación cambie de un estado de reposo a una disposición activa, esto desencadena la cascada de eventos para que se realice una activación de un número mayor de plaquetas y luego la consecuente retracción del tapón plaquetario (64). Esta hemostasia es soportada por sustancias vasoactivas derivadas de las plaquetas como la serotonina, lo cual resulta en una vasoconstricción, de igual manera el tromboxano derivado de las plaquetas juega un rol en la vasoconstricción inicial (59).

(b) TEJIDO DE GRANULACIÓN

Luego del proceso de hemostasia, la fase inflamatoria continúa hasta la primera semana con la formación del tejido de granulación (53), las plaquetas liberan factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y la bradiquinina liberada de la degranulación plaquetaria incrementa la permeabilidad vascular de fluidos, proteínas serosas y células blancas de la sangre (65).

La anterior vasoconstricción se convierte en una vasodilatación clínicamente detectable mediante los signos propios de la inflamación, como lo son enrojecimiento, dolor, edema y calor (66).

En los primeros estadios de la fase inflamatoria y de la formación del tejido de granulación se activa la respuesta innata del sistema de defensa del huésped (60). Esta consiste en un elemento molecular (sistema de complemento) y otro celular (leucocitos polimorfonucleares y macrófagos) (67,68). La presencia de bacterias en abundancia prolonga y amplifica la respuesta celular inmune. Los leucocitos polimorfonucleares (PMN) eliminan las bacterias por medio de radicales reactivos, los cuales también son tóxicos para el huésped y para la cicatrización alrededor de la herida (ver figura No. 9) (32,59,69).

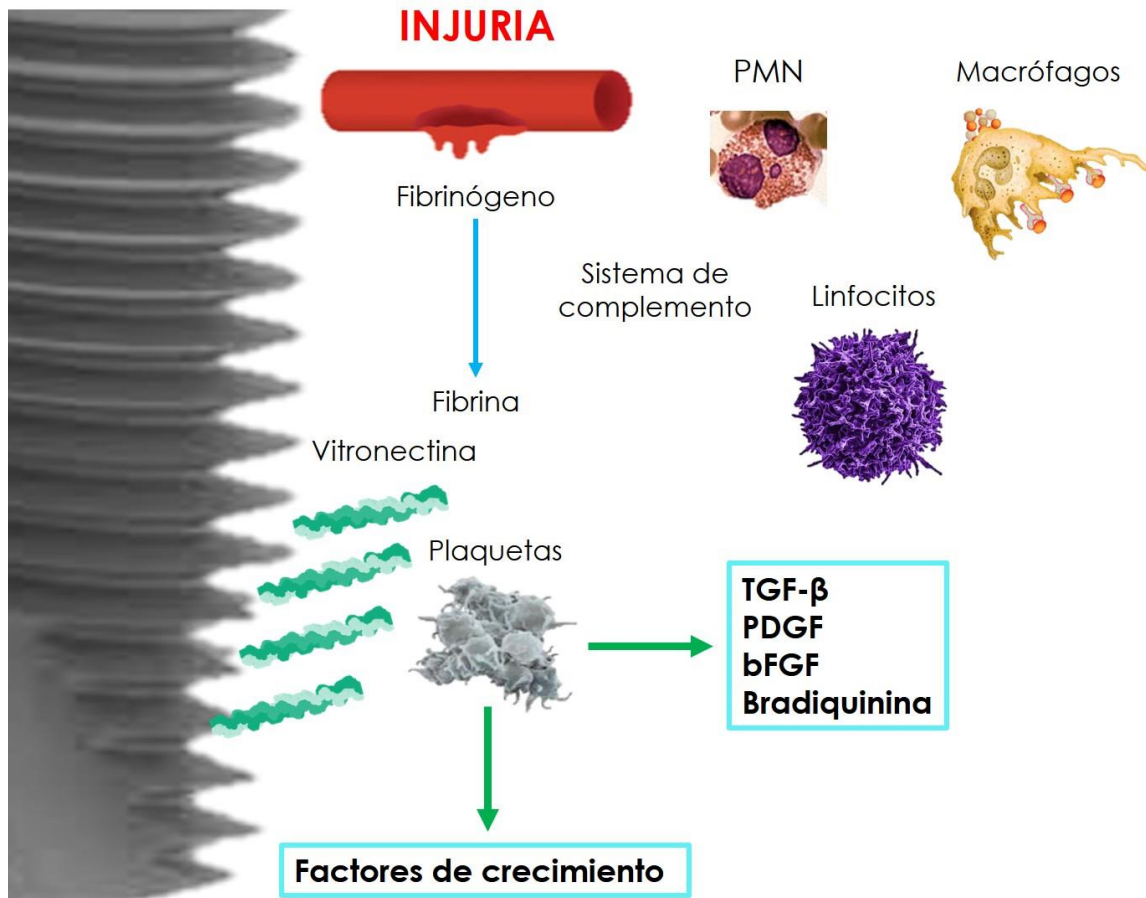


Figura No 9. Fase inflamatoria del alveolo pos-exodoncia con colocación de implante dental inmediato.

3.3.2 FASE PROLIFERATIVA

(a) MATRIZ PROVISIONAL

La transición a una fase proliferativa es caracterizada por una angiogénesis y formación de nueva matriz extracelular (59). Los fibroblastos estimulados por el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), liberado por los macrófagos, emergen del tejido sano subyacente para migrar hacia esta matriz extracelular y allí secretar metaloproteinasas de matriz que degradan el coágulo que se formó previamente (68). Para reemplazar el coágulo degradado, estos fibroblastos producen fibronectina celular insoluble y otras proteínas como colágeno, vitronectina y proteoglicanos (64). Paralelamente la angiogénesis es estimulada por hipoxia y esta atrae a su vez macrófagos que libera factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) el cuál estimula la producción de precursores de células endoteliales, así mismo los pericitos ayudan a la migración de estas hacia las zonas de mayor hipoxia (60,70).

La angiogénesis es requisito para la formación ósea, ya que el hueso neoformado solo se forma en cercanía con los vasos sanguíneos. Las células de óseas maduras no sobreviven más de 200 μm de distancia de un vaso sanguíneo. Las células osteoprogenitoras se adhieren a la superficie del implante por medio de integrinas y a la vez estas se unen a la matriz extracelular por medio de la fibronectina (71). Un osteoblasto no se adhiere directamente al metal, pero si a la capa de proteínas en la superficie del implante. La célula ósea precursora produce por si misma fibronectina necesaria para la adhesión celular al titanio (72) y una vez obtenida una unión firme el osteoprogenitor se convierte en una célula secretora activa denominada osteoblasto, el cual deriva de una célula madre mesenquimal con evidencia de que estas corresponden con los pericitos en las paredes de los vasos pequeños como los afirma Corselli *et al.* (73).

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) se unen a los receptores de las células ósteoprecursoras activando la diferenciación celular de estas. No es claro de donde se originan las BMPs presentes en la herida, al parecer están almacenadas en la matriz ósea unidas en una forma inactiva a glicosaminoglicanos (74), sin embargo evidencia reciente muestra que pueden ser producida por las mismas células progenitoras, células mesenquimales y osteoblastos (47). Con el trauma óseo se liberan las proteínas de matriz,

los factores de crecimiento y de diferenciación convirtiéndose en proteínas solubles y activas.

(b) HUESO INMADURO

La colocación del implante consta de una retención mecánica dada por la estabilidad primaria que le confiere la fricción con el contacto íntimo del hueso nativo, en el caso de los implantes inmediatos esta estabilidad primaria debe ser garantizada con un anclaje óseo apical 3-4 mm (ver figura No. 8) y un torque mínimo de inserción de 30 N (75). Entre más denso sea el tejido óseo del paciente, habrá una mayor estabilidad primaria por la mayor área de contacto con el hueso. Esta estabilidad primaria es importante durante los primeros días luego de la instalación del implante ya que un micro-movimiento mayor a 150 μm reduce la unión o entrelazado entre el hueso y el titanio (76). Bajo condiciones normales las 3 primeras semanas comprenden una fase vulnerable debido a que la estabilidad primaria puede disminuirse a niveles críticos antes que la estabilidad secundaria se haya conseguido (77).

Tan pronto se cumple una semana luego de la colocación del implante, inicia la nueva formación ósea y el contacto óseo primario es sustituido por uno secundario de nuevo tejido óseo formado. El primer hueso formado luego de la injuria es el hueso inmaduro, este es caracterizado por que sus fibras colágenas no son paralelas y están aleatoriamente orientadas, este tipo de hueso crece a través de las superficies del tejido óseo existente y las roscas del implante (78–80). Los restos óseos creados por la fresa que prepara el lecho implantario son importantes en la formación ósea temprana ya que son incorporados en las trabéculas del hueso inmaduro (56,81).

La formación de nuevo tejido óseo comienza con la secreción de matriz colágena por los osteoblastos. En el proceso alveolar la formación de hueso se da por un proceso de osificación intramembranosa que comienza con secreción de colágeno tipo III para ser reemplazado en últimas por colágeno tipo I (82) y subsecuentemente mineralizada por hidroxapatita. Durante la siguiente fase de remodelación, el hueso inmaduro es removido por osteoclastos y reemplazado por hueso laminar cuya nano estructura da lugar a las propiedades mecánicas y biológicas únicas del hueso, haciéndolo tan rígido como para resistir fuerzas de presión y tracción mientras mantiene su elasticidad (83). La remoción

del hueso inmaduro por los osteoclastos es el comienzo de modelación y remodelación ósea.

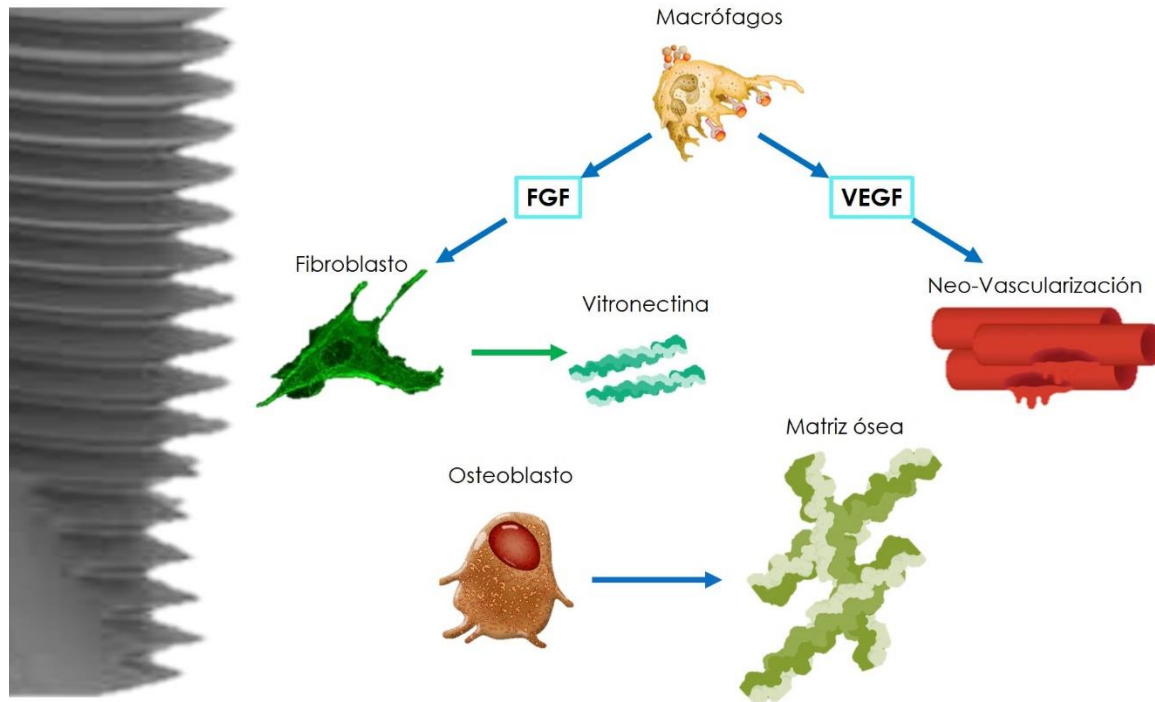


Figura No 10. Fase proliferativa del alveolo pos-exodoncia con colocación de implante dental inmediato.

3.3.3 FASE DE MODELACIÓN

(a) HUESO LAMINAR Y MEDULAR

Uno de las células principales de la fase de modelado y remodelado óseo es el osteoclasto (35,37,84,85), el cual aparece en la herida luego de los primeros días creando un espacio para la nueva formación de hueso y removiendo los contactos primarios entre hueso-implante para permitir que los osteoblastos los sustituyan por hueso nuevo. El hueso formado en esta etapa, llamado hueso laminar por la orientación paralela de las fibras colágenas bajo luz polarizada (83), en contraste el hueso inmaduro se orienta paralelo a la superficie del titanio del implante mientras que el hueso laminar se une al extremo de la rosca del implante (59). Este tipo de hueso distribuye las cargas oclusales al tejido óseo circundante y al alvéolo vecino. Los osteoclastos y osteoblastos actúan

interdependientemente, pero inicialmente es el osteoclasto depende del osteoblasto quien controla la osteoclasto-génesis por el balance entre el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa beta (RANKL) y su contraparte la osteoprotegerina (OPG) (68).

Los osteoblastos secretan RANKL cuyo receptor activa la osteoclasto-génesis junto con el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) (37). La hormona paratiroidea (PTH) inhibe la secreción de OPG por parte los osteoblastos y así incrementa la activación del osteoclasto y la degradación ósea (86). Los osteoclastos forman una estructura comparable con una copa de succión sobre la superficie del hueso, entre estos se forma un espacio o laguna de reabsorción para proteger las células vecinas de enzimas y ácidos, limitando la extensión de la reabsorción ósea. La membrana celular en los pliegues contiene bombas de iones que son comparables con las bombas de iones gástricas (37).

Se ha demostrado que existen señales bidireccionales entre osteoclastos y osteoblastos por mecanismos moleculares, pero el control para la activación de osteoblastos que produzcan formación de hueso luego de la reabsorción no es clara en detalle (87). Factores de diferenciación como las BMPs y el TGF- β son almacenados de manera inactiva en la matriz ósea y expuestos y activados por los osteoclastos en la laguna de reabsorción, haciendo que las células mesenquimales se diferencien en osteoblastos y comience el proceso de formación ósea (88). Las células precursoras osteoblásticas pueden sentir la topografía en la laguna de reabsorción y obtener información sobre cuanto hueso necesitan para llenar el espacio vacío (84), así mismo sucede alrededor del implante mediante la capacidad osteoconductiva de su estructura micro y nano, la cual también puede ser identificada por el osteoblasto (42).

La nueva formación ósea se da en dirección a la carga, siguiendo el estímulo mecánico que es traducido en una señal que controla la acción del osteoblasto, esto es llamado mecano-traducción y se piensa que también es una tarea del osteocito (89).

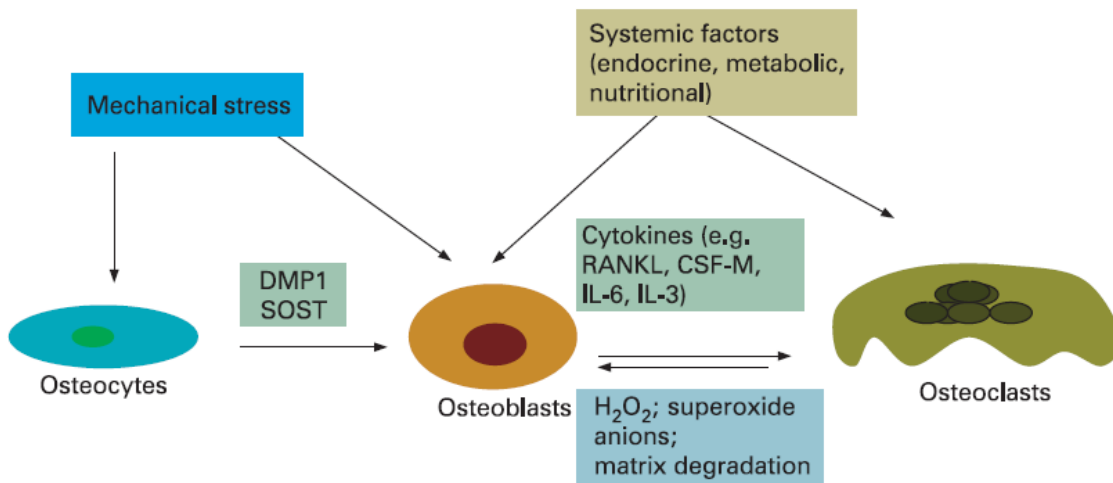


Figura No 11. Mediadores involucrados en las relaciones intercelulares. Tomado de Datta *et al.* (35).

3.4 ANÁLISIS DE UN MODELO BIOREGULATORIO DE CICATRIZACIÓN ÓSEA EN ALVÉOLO POS-EXTRACCIÓN CON COLOCACIÓN INMEDIATA DE IMPLANTE DENTAL

Una manera de evaluar el comportamiento de los implante dentales son los métodos computacionales como lo es el análisis de elemento finitos. Kwon et al. (12) evaluaron la distribución de esfuerzos y estabilidad de injertos en cada estadio luego de la implantación, utilizando tres tipos diferentes de injertos, se aplicó una carga en sentido vertical y con angulación de 30°, la prueba se realizó cada 10 días desde el día 0 hasta el día 50. Estos autores encontraron que había mayores esfuerzos cuando se aplicaban fuerzas anguladas que verticales, también había mayor concentración de esfuerzos inmediatamente después de la implantación. Los autores concluyen que se necesita precaución al aplicar fuerzas anguladas luego de la implantación y que los esfuerzos se reducen con el tiempo luego de la estabilización del implante (12). También Lin et al. (13) desarrollaron un protocolo sistemático para evaluar la remodelación de hueso mandibular inducida por la colocación de implantes, el cual extiende los algoritmos establecidos para los huesos largos a los parámetros dentales. En su estudio se realizó un modelo 3D de un segmento de mandíbula humana generado a partir de imágenes in vivo de un tomografía computarizada. El estudio examinó los cambios en la densidad del hueso y la rigidez en el hueso remodelado luego de un periodo de 48 meses, concluyendo así que el hueso que rodea los implantes exhibe signos de aposición de hueso visible, como resultado de la implantación las estructuras circundantes se observan más estables y rígidas. Al comparar estas densidades alrededor del implante con la de los dientes adyacentes se encontró que son similares (13). Esto resume en parte los adelantos actuales en materia de simulación computacional de los diferentes procesos de remodelación ósea que se dan alrededor de los implantes dentales. Sin embargo, estudios recientes están llevando a cabo experimentos en donde se aplican modelos matemáticos a procesos fisiológicos que se dan en el cuerpo humano, donde se pueden simular el comportamiento de células y tejidos.

Geris et al. (11) desarrolló dicho modelo para comprender el proceso de angiogénesis que se da en la cicatrización de la fractura en huesos largos. Este modelo puede ser ajustado con los parámetros necesarios para ser aplicado en cavidad oral junto con la evaluación

de la terapia de implantes que tienen grandes vacíos en cuanto a conocimiento en remodelación ósea y bioingeniería se refiere. Vanegas-Acosta (14) introduce un modelo matemático para la cicatrización ósea en la interface hueso-implante dental, basados en dos ecuaciones de difusión-reacción, representando la reacción que permite la producción de fibrina y, una ecuación de transformación, representando a una red fibrilar reemplazando el coágulo, así como parámetros asociados a plaquetas. La solución del modelo se llevó a cabo por medio del método de elementos finitos y resultó en una simulación muy cercana a la reportada por estudios biológicos previos concluyendo que este puede ser usado como base metodológica para la formulación de un modelo general de cicatrización peri-implantar (14).

El modelo bioregulatorio de Rueda-Ramírez *et al.* describe la simulación computacional de un implante dental colocado inmediatamente luego de la extracción, para el estudio del caso se escogió un implante de 4,5 mm de diámetro por 8 de altura, colocado con una fijación primaria de 3 mm en un alvéolo pos-extracción. La validación de los resultados de esta simulación se realizó con un estudio de Rossi *et al.* (80), en el cual se describen los estadios tempranos de la oseointegración de implantes instalados en el hueso alveolar. Los resultados de esta validación arrojaron mucha exactitud con respecto a la simulación en comparación con los resultados del estudio de Rossi *et al.* sin embargo, hay que tener en cuenta que: (a) la simulación es realizada en perros, lo cual puede constituir una tasa acelerada de recambio en los tejidos; (b) no tiene en cuenta un estadio primario de formación del coágulo de sangre, además (c) el estudio de Rossi reporta resultados con una geometría de un implante colocado en toda su superficie sobre hueso, mientras que Rueda-Ramírez simula el implante con una fijación primaria de 3 mm apicales; (d) el modelo no tiene en cuenta el tratamiento de superficie del implante sobre lo cual la literatura es explícita en que puede jugar un papel muy importante en la atracción celular, fenómeno llamado osteoconducción.

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 CONCLUSIONES

Se realizó un intento por estructurar el complejo proceso de oseointegración de acuerdo al concepto de tres fases de cicatrización, describiendo los elementos celulares claves y su comunicación a través de mediadores químicos con la matriz extracelular para dar explicación de la biología y la cicatrización de heridas tanto de tejidos blandos como de tejido duros. A partir de esto se pueden responder los objetivos planteados inicialmente de la siguiente manera:

- El modelo conceptual de cicatrización ósea de un alvéolo humano pos-exodoncia intacto indica que: cada fase y tejido como el coágulo de sangre, tejido de granulación, matriz provisional, hueso inmaduro y hueso laminar que está envuelto en el proceso de cicatrización, muestra una similitud histológica en los estudios realizados en modelos animales y estudios experimentales en humanos, permitiendo ver un incremento progresivo de la cantidad de neoformación ósea y mineralización de esta, sin embargo los estudios en animales mostraban una tasa de recambio mucho más rápida que los estudios hechos en humanos. Existe una gran variabilidad interindividual en humanos de las dinámicas de neoformación ósea. Mientras que un tejido conectivo provisional es formado consistentemente entre las primeras semanas de cicatrización, el intervalo durante el cual se deposita el hueso mineralizado, es mucho menos predecible y varía de gran manera entre persona y persona.
- El análisis de la simulación y los resultados del modelo bioregulatorio de cicatrización ósea en un alvéolo humano pos-exodoncia intacto indican que: Los modelos bioregulatorios son una poderosa herramienta para acercar a los clínicos

a la realidad biológica de la cicatrización ósea, sin embargo, el sustento teórico sobre los factores locales que intervienen en los huesos maxilares es escaso, ya que los estudios experimentales consultados narran la formación del coágulo y sus interrelaciones moleculares, pero con muestras tomadas específicamente de la cavidad oral, así como la formación de matriz provisional y el remodelado final del hueso.

- El modelo conceptual de cicatrización ósea de un alvéolo humano pos-exodoncia con colocación de implante dental inmediato indica que: los implantes inmediatos realizan su proceso de cicatrización ósea con los mismos protagonistas celulares que en un alveolo intacto. Los factores que marcan la diferencia son la superficie, geometría, diseño macroscópico del implante y la forma del alvéolo al cual se le realizó la extracción.
- El análisis de la simulación y los resultados del modelo bioregulatorio de cicatrización ósea en un alvéolo humano pos-exodoncia con colocación de implante dental inmediato nos indica que: Al incorporar un implante dental a la cicatrización ósea, este se comporta como un agente que atrae las células involucradas en el proceso de cicatrización de la herida y tanto en la literatura como en el modelo bioregulatorio no están claros como podrían afectar dicho proceso las diferentes variables de la arquitectura y composición de los implantes dentales.

4.2 RECOMENDACIONES

A partir de la creación de los modelos conceptuales y el análisis de los modelos bioregulatorios se recomienda la elaboración de hipótesis y la formulación de nuevos estudios experimentales que se acerquen a la realidad de los tejidos dentales y maxilares. Debido que muchas de las investigaciones que sustentan los procesos que se dan en la cicatrización ósea son hechos en huesos largos y no son específicos en sus relaciones moleculares con las características de los huesos maxilares.

Sería ideal interrelacionar los modelos bioregulatorios con los mecanobiológicos ya que en la realidad de los procesos fisiológicos de la cicatrización ósea, los esfuerzos y tensiones juegan un papel supremamente importante en el metabolismo y la respuesta celular a estos estímulos.

La validación de un modelos bioregulatorio para implante dental inmediato debería ser contrastado con estudios donde se realice este procedimiento en muestras de alvéolos pos-exodoncia, lo cual es imposible actualmente por la escasez de estudios histológicos con respecto a este tema, más si se quiere que estas validaciones se hagan con estudios realizados en humanos.

4.3 IMPLICACIONES CLÍNICAS

Desde el análisis de la literatura existente por medio de los modelos conceptuales se puede inferir que la cicatrización ósea es un proceso que debe respetarse en cuestión de tiempo y espacio para que la regulación celular se dé dentro de los parámetros que cada individuo necesita. Por lo tanto, es prudente que en la planeación de implantes de alvéolos pos-exodoncia se tenga en cuenta que los procesos biológicos son exitosos en condiciones muy específicas de salud, si estas condiciones no se cumplen es mejor posponer la implantación hasta que se haya dado la cicatrización correcta ya sea por medio de injertos de tejidos duros o blandos.

Bibliografía

1. Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson a. Intraosseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1969;3(2):81–100.
2. Alfarraj Aldosari A, Anil S, Alasqah M, Al Wazzan K a., Al Jetaily S a., Jansen J a. The Influence of implant geometry and surface composition on bone response. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(4):500–5.
3. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci*. 1998;106(3):721–64.
4. Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants* [Internet]. 2007;22 Suppl:49–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18437791>
5. Avila-Ortiz G, Elangovan S, Kramer KWO, Blanchette D, Dawson D V. Effect of Alveolar Ridge Preservation after Tooth Extraction: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res* [Internet]. 2014;950–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24966231>
6. Sanz M, Vignoletti F. Key aspects on the use of bone substitutes for bone regeneration of edentulous ridges. *Dent Mater* [Internet]. 2015;31(6):640–7. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84929046781&partnerID=tZOtx3y1>
7. Chen ST, Wilson TG, Hämmerle CHF. Immediate or early placement of implants following tooth extraction: review of biologic basis, clinical procedures, and outcomes. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;19 Suppl:12–25.
8. Schwartz-Arad D, Chaushu G. Placement of implants into fresh extraction sites: 4

- to 7 years retrospective evaluation of 95 immediate implants. *J Periodontol*. 1997;68(11):1110–6.
9. Van der Weijden F, Dell'Acqua F, Slot DE. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2009;36(12):1048–58. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-051X.2009.01482.x>
 10. Amler MH. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol* [Internet]. 1969;27(3):309–18. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0030422069903570>
 11. Amler M, Johnson P, Salman I. Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *J Am Dent ...* [Internet]. 1960;61(1):32–44. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002817760110042> <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002817760110042>
 12. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 2005;32(2):212–8.
 13. Boyne J. Osseous repair of the postextraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1966;21(6):805–13.
 14. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2003;30(9):809–18.
 15. Claflin RS. Healing of Disturbed and Undisturbed Extraction Wounds*. *J Am Dent Assoc*. Elsevier; 1936;23(6):945–59.
 16. Discepoli N, Vignoletti F, Laino L, De Sanctis M, Mu??oz F, Sanz M. Early healing of the alveolar process after tooth extraction: An experimental study in the beagle dog. *J Clin Periodontol*. 2013;40(6):638–44.
 17. Evian CI. Osteogenic Activity of Bone Removed From Healing Extraction Sockets in Humans. *J Periodontol*. 1981;81–5.
 18. Farina R, Trombelli L. Wound healing of extraction sockets. *Endod Top* [Internet]. 2011;25(1):16–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/etp.12016>
 19. Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B, Lindhe J. Modeling and remodeling of human extraction sockets. *J Clin Periodontol*. 2008;35(1969):630–9.
 20. Pivonka P, Komarova S V. Mathematical modeling in bone biology: from

- intracellular signaling to tissue mechanics. *Bone* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;47(2):181–9. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328210011452>
21. Vanegas-Acosta JC, Landinez P NS, Garzón-Alvarado D a. Mathematical model of the coagulation in the bone-dental implant interface. *Comput Biol Med* [Internet]. 2010;40(10):791–801. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810103>
 22. Vanegas-Acosta JC, Landinez P. NS, Garzón-Alvarado D a., Casale R. MC. A finite element method approach for the mechanobiological modeling of the osseointegration of a dental implant. *Comput Methods Programs Biomed* [Internet]. 2011;101(3):297–314. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2010.11.007>
 23. Peláez A, Mejía S. Conceptos básicos de modelación matemática y simulación computacional de sistemas biológicos, una herramienta útil para la docencia y la investigación. *CES Odontología*. 2000. p. 51–5.
 24. Landínez-parra NS, Garzón-Alvarado DA, Narváez-Tovar C a. Una introducción a la mecanobiología computacional An introduction to computation mechanobiology. *Rev Cuba Investig Biomédicas*. 2011;30(3):368–89.
 25. Isaksson H. Recent advances in mechanobiological modeling of bone regeneration. *Mech Res Commun* [Internet]. Elsevier Ltd.; 2012;42:22–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mechrescom.2011.11.006>
 26. GUÍA DE ELABORACIÓN DE MODELOS CONCEPTUALES Oficina de Informática Departamento Nacional de Planeación Bogotá D.C., Colombia,. 2013;1.
 27. Prendergast P., Checa S, Lacroix D. Computational modeling in biomechanics. *Comput Model Biomech*. 2010;1–581.
 28. De Sanctis M, Vignoletti F, Discepoli N, Muñoz F, Sanz M. Immediate implants at fresh extraction sockets: An experimental study in the beagle dog comparing four different implant systems. Soft tissue findings. *J Clin Periodontol*. 2010;37(8):769–76.
 29. Araújo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: What can we learn? *Periodontol 2000* [Internet]. 2015;68(1):122–34. Available from:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/prd.12082/abstract;jsessionid=7D11DD77AD9A40880E8DA0469F013D7C.f04t04>

30. Scala A, Lang NP, Schweikert MT, de Oliveira JA, Rangel-Garcia I, Botticelli D. Sequential healing of open extraction sockets. An experimental study in monkeys. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(3):288–95.
31. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* [Internet]. 2003;23(4):313–23. Available from: https://www.researchgate.net/publication/10582943_Schropp_L_Wenzel_A_Kostopoulos_L_et_al_Bone_healing_and_soft_tissue_contour_changes_following_single-tooth_extraction_A_clinical_and_radiographic_12-month_prospective_study
32. Villar CC, Huynh-ba GUY, Mills MP, Cochran DL. Wound healing around dental implants. *Endod Top.* 2012;44–62.
33. Frost HM. Perspectives : bone ' s mechanical usage windows. *Bone Miner.* 1992;19:257–71.
34. Hollinger J, Wong MEK. The integrated processes of hard tissue regeneration with special emphasis on fracture healing. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* [Internet]. 1996;82(6):594–606. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210496804318>
35. Datta HK, Ng WF, Walker J a, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol.* 2008;61(5):577–87.
36. Parfitt AM. Osteonal and Hemi-Osteonal remodeling: The spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem.* 1994;55(3):273–86.
37. Arnett TR. *Osteoclast Biology. Osteoporosis Fourth Ed.* 2013;149–60.
38. Corredor-Gómez JP, Rueda-Ramírez AM, Gamboa-Márquez MA, Torres-Rodríguez C, Cortés-Rodríguez CJ. An intramembranous ossification model for the in-silico analysis of bone tissue formation in tooth extraction sites. *J Theor Biol* [Internet]. Elsevier; 2016;401:64–77. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519316300510>
39. Chan H, Lin G-H, Fu J-H, Wang H-L. Alterations in bone quality after socket preservation with grafting materials: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* [Internet]. 2013;28(3):710–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23748301>

40. Portal-Núñez S, Lozano D, Esbrit P. Role of angiogenesis on bone formation. *Histol Histopathol.* 2012;27(5):559–66.
41. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;25(4):155–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2011.03.002>
42. Davie E. The Coagulation Cascade: Initiation, Maintenance, and Regulation? *Biochemistry.* 1991;30(43).
43. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(1):41–8.
44. Fogelson AL, Neeves KB. Fluid Mechanics of Blood Clot Formation. *Annu Rev Fluid Mech* [Internet]. 2015;47(1):377–403. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-fluid-010814-014513>
45. Scanlon CS, Marchesan JT, Soehren S, Matsuo M, Kapila YL. Capturing the regenerative potential of periodontal ligament fibroblasts. *J Stem Cells Regen Med.* 2011;7(1):54–6.
46. Seo B-M, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2004;364(9429):149–55. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673604166270>
47. Dimitriou R, Tsiridis E, Giannoudis P V. Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury.* 2005. p. 1392–404.
48. Prendergast PJ, Huiskes R, Søballe K. Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces. *J Biomech.* 1997;30(6):539–48.
49. Isaksson H, Comas O, van Donkelaar CC, Mediavilla J, Wilson W, Huiskes R, et al. Bone regeneration during distraction osteogenesis: Mechano-regulation by shear strain and fluid velocity. *J Biomech.* 2007;40(9):2002–11.
50. Bailón-Plaza A, Vander Meulen MCH. A Mathematical Framework to Study the Effects of Growth Factor Influences on Fracture Healing. *J Theor Biol* [Internet]. 2001;212(2):191–209. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022519301923720>
51. Geris L, Gerisch A, Sloten J Vander, Weiner R, Oosterwyck H Van. Angiogenesis in bone fracture healing: A bioregulatory model. *J Theor Biol.* 2008;251(1):137–58.
52. Ting K, Petropulos L a, Iwatsuki M, Nishimura I. Altered cartilage phenotype

- expressed during intramembranous bone formation. *J Bone Miner Res* [Internet]. 1993;8(11):1377–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8266829>
53. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14(3):251–62.
 54. Sarnachiaro GO, Chu SJ, Sarnachiaro E, Gotta SL, Tarnow DP. Immediate Implant Placement into Extraction Sockets with Labial Plate Dehiscence Defects: A Clinical Case Series. *Clin Implant Dent Relat Res* [Internet]. 2015;n/a-n/a. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cid.12347>
 55. Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang NP, Lindhe J. Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15(4):381–92.
 56. Bosshardt DD, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Lang NP. The role of bone debris in early healing adjacent to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in man. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(4):357–64.
 57. Lang NP, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Bosshardt DD. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(4):349–56.
 58. Davies J. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ*. 2003;67(8):932–49.
 59. Terheyden H, Lang NP, Bierbaum S, Stadlinger B. Osseointegration - communication of cells. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(10):1127–35.
 60. Saghiri M-A, Asatourian A, Garcia-Godoy F, Sheibani N. The role of angiogenesis in implant dentistry part I: Review of titanium alloys, surface characteristics and treatments. *Med oral, Patol oral y cirugía bucal* [Internet]. 2016;21(4):e514-525. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27031073> \n <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4920467>
 61. Rana K, Neeves KB. Blood flow and mass transfer regulation of coagulation. *Blood Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X16300121>
 62. Fogelson AL, Tania N. Coagulation under flow: The influence of flow-mediated transport on the initiation and inhibition of coagulation. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;34(2–3):91–108.

63. Lee MH, Oh N, Lee SW, Leesungbok R, Kim SE, Yun YP, et al. Factors influencing osteoblast maturation on microgrooved titanium substrata. *Biomaterials*. 2010;31(14):3804–15.
64. Scheideler L, Rupp F, Wendel HP, Sathe S, Geis-Gerstorfer J. Photocoupling of fibronectin to titanium surfaces influences keratinocyte adhesion, pellicle formation and thrombogenicity. *Dent Mater*. 2007;23(4):469–78.
65. Jesty J, Beltrami E. Positive feedbacks of coagulation: Their role in threshold regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(12):2463–9.
66. Vlahović Z, Marković A, Lazić Z, Šćepanović M, Dinić A, Kalanović M. Histopathological comparative analysis of periimplant bone inflammatory response after dental implant insertion using flap and flapless surgical technique. An experimental study in pigs. *Clin Oral Implants Res*. 2016;1–7.
67. Park JE, Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am J Surg*. 2004;187(5 SUPPL. 1):2–7.
68. Trindade R, Albrektsson T, Wennerberg A. Current Concepts for the Biological Basis of Dental Implants: Foreign Body Equilibrium and Osseointegration Dynamics. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015;27(2):175–83.
69. Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *J Clin Periodontol*. 2014;41:S6–22.
70. Bergers G, Song S. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance. *Neuro Oncol* [Internet]. 2005;7(4):452–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16212810>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1871727>
71. Hirota M, Shimpo H, Ohkubo C, Umegaki T, Toyama T, Hayakawa T. Bone Adaptation of Fibronectin-Immobilized Titanium Implants Using a Tresyl Chloride-Activated Method. *J Hard Tissue Biol*. 2015;24(4):341–5.
72. Wierzbicka-Patynowski I. The ins and outs of fibronectin matrix assembly. *J Cell Sci* [Internet]. 2003;116(16):3269–76. Available from: <http://jcs.biologists.org/cgi/doi/10.1242/jcs.00670>
73. Corselli M, Chen CW, Crisan M, Lazzari L, Péault B. Perivascular ancestors of adult multipotent stem cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(6):1104–9.
74. Jorma K-O, Taipale J. Growth factors in the Extracellular. *FASEB J*. 1997;11(1):51–9.

-
75. Al-Sabbagh M, Kutkut A. Immediate implant placement: surgical techniques for prevention and management of complications. *Dent Clin North Am* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Sep 18];59(1):73–95. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011853214001050>
 76. Gao S-S, Zhang Y-R, Zhu Z-L, Yu H-Y. Micromotions and combined damages at the dental implant/bone interface. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2012;4(4):182–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3633064&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 77. Esposito M, Mg G, Maghaireh H, Hv W, Esposito M, Grusovin MG, et al. Interventions for replacing missing teeth : different times for loading dental implants (Review) Interventions for replacing missing teeth : different times for loading dental implants. 2013;(3):3–5.
 78. Botticelli D, Persson LG, Lindhe J, Berglundh T. Bone tissue formation adjacent to implants placed in fresh extraction sockets: An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2006;17(4):351–8.
 79. Favero R. Sequential healing events of osseointegration at unicCa® and SLActive® implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 2015;(27):203–10.
 80. Rossi F, Lang NP, De Santis E, Morelli F, Favero G, Botticelli D. Bone-healing pattern at the surface of titanium implants: An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(1):124–31.
 81. Avila G, Galindo P, Rios H, Wang H-L. Immediate implant loading: current status from available literature. *Implant Dent*. 2007;16:235–45.
 82. Ahmad M, McCarthy M, Gronowicz G. An in vitro model for mineralization of human osteoblast-like cells on implant materials. *Biomaterials*. 1999;20:211–20.
 83. Mann S. Biomineralization and biomimetic materials chemistry. *J Mater Chem* [Internet]. 1995;5(7):935. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=jm9950500935>
 84. Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2008. p. 444–51.
 85. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and Activation. *Insight Rev Artic*. 2003;423(May):337–42.

-
86. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473(2):139–46.
 87. Pederson L, Ruan M, Westendorf JJ, Khosla S, Oursler MJ. Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2008;105(52):20764–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2603259&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 88. Garimella R, Tague SE, Zhang J, Belibi F, Nahar N, Sun BH, et al. Expression and synthesis of bone morphogenetic proteins by osteoclasts: a possible path to anabolic bone remodeling. *J Histochem Cytochem* [Internet]. 2008;56(6):569–77. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2386763&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 89. Bonewald LF. *Osteocyte Biology* [Internet]. Fourth Edi. *Osteoporosis: Fourth Edition*. Elsevier; 2013. 209-234 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-415853-5.00010-8>