

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Estomatología III
(Medicina y Cirugía Bucofacial)

**MÁSTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS
2015-2016
TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**



IMPORTANCIA DE LA CRONIFICACIÓN DE DEFECTOS ÓSEOS EN REGENERACION ÓSEA GUIADA EN MODELO DE PERRO BEAGLE.

Tutor: Mariano Sanz Alonso y José Vicente Sanz Casado

Autor: Rafael Plá Martínez

Agradecimientos:

Al Profesor Mariano Sanz, por todas sus enseñanzas y permitirme formar parte de este maravilloso equipo de investigación.

A todo el equipo que ha formado parte de este proyecto, Dr. Javier Nuñez, Dr. Fabio Vignoletti, Fernando Luengo, Dr. Ui-Won Jung, Riccardo di Raimondo, Dra Carmen Canos y especialmente al Dr. Manuel Cuervas-Mons y Javier Sanz por su colaboración y consejos.

A todo el equipo del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón por su ayuda, amabilidad y hospitalidad.

Gracias

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	5
1.1 La cresta alveolar edéntula	5
1.2 Regeneración ósea guiada	9
1.3 Estudios pre-clínicos in vivo en ROG	13
2. JUSTIFICACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS	16
2.1 Justificación.....	16
2.2. Hipótesis.....	16
2.3 Objetivos	16
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
3.1 Diseño del estudio.....	17
3.2 Población de estudio	17
3.3 Variables analizadas	18
3.4 Intervención quirúrgica	18
3.5 Análisis estadístico	23
4. RESULTADOS	24
5. DISCUSIÓN	27
6. CONCLUSIÓN	29
7. BIBLIOGRAFÍA.....	30
8. ANEXOS	35

1.INTRODUCCIÓN

1.1 La cresta alveolar edéntula

El proceso alveolar es definido como las partes del maxilar y la mandíbula que forman y soportan los alveolos dentarios. (Pietrokovski et al. 2007) El proceso alveolar es un tejido dependiente de los dientes, este, se desarrolla en conjunción con la erupción de los dientes. Asimismo, el volumen y la forma de este, está determinado por la forma de los dientes, su eje de erupción y su inclinación (Schroeder 1986). Posterior a la extracción de un diente, el proceso alveolar sufrirá un proceso de atrofia progresivo (Tallgren 1972).

Tras a la pérdida dentaria, el proceso de cicatrización se extiende aproximadamente 40 días, comenzando con la formación del coagulo, tras 2-3 días el coagulo es reemplazado por tejido de granulación. Cuando han transcurrido 4-5 días, el epitelio de los márgenes del alveolo comienza a proliferar para cubrir el tejido de granulación. Una semana después de la extracción, el alveolo contiene tejido de granulación, tejido conectivo inmaduro y osteoide. A las 3 semanas el tejido osteoide comienza a mostrar signos de mineralización. Después de 6 semanas de cicatrización la formación de hueso ha ocupado el espacio del alveolo y se pueden observar trabéculas de nuevo hueso formado, concluyendo con el alveolo relleno de hueso maduro cubierto por tejido conectivo y epitelio (Amler 1960, 1969).

En una serie de estudios realizados por Discepoli (2012, 2015) se analizaron los eventos histológicos que tenían lugar durante la cicatrización de un alveolo post-extracción en modelo de perro Beagle en un periodo de 4h, 2, 4 y 8 semanas.

A las 4 h el alveolo se ocupó por un coagulo de sangre que contenía células inflamatorias y eritrocitos embebidos en una matriz de fibrina, el alveolo lingual era más grueso que el vestibular.

Tras 1 semana las paredes del alveolo experimentaron un proceso de remodelado con presencia de osteoclastos, el coagulo ha sido reemplazado por tejido conectivo inmaduro en el que hay nuevos vasos y fibras colágenas poco organizadas, pequeñas áreas de hueso reticular fueron observadas en contacto con nuevos vasos.

A las 2 semanas la actividad de los osteoclastos es más patente en las regiones de hueso alveolar principalmente en la región vestibular. La principal característica de este periodo es la presencia de grandes cantidades de hueso reticular relleno el interior del alveolo

Tras 4 semanas el hueso reticular ha llenado por completo el alveolo y presenta cambios de remodelado en la superficie como la formación de hueso cortical y existe formación de hueso medular primitivo en la región apical

A las 8 semanas se observó una corticalización de la región coronal del alveolo con un periostio sobre esta región ósea. En el área apical se observó presencia de hueso medular

En todas las fases de cicatrización la tabla lingual fue más gruesa que la vestibular. La reabsorción media en la tabla vestibular fue del 43% en la semana 1, 39% en la 2 y 15% en la 3. La tabla lingual, no experimento cambios en su grosor en tras 8 semanas. En cuanto a la perdida vertical, la parte más coronal de la tabla vestibular experimentó una reducción del 40%.

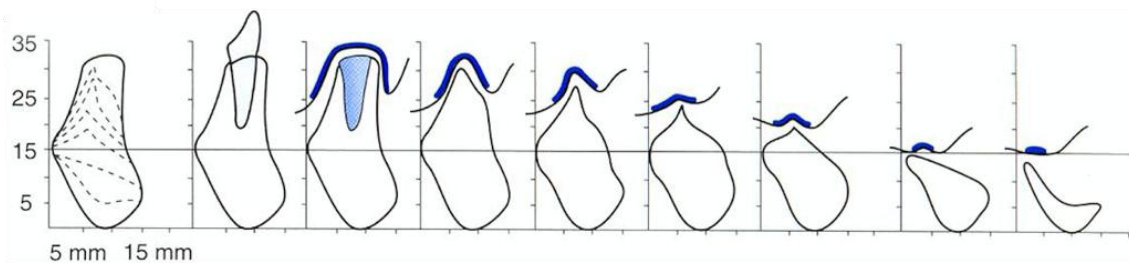


Fig. 1. Reabsorción de proceso alveolar edéntulo. Adaptado de Catwood & Howell 1988

Schropp y col. (2003) realizaron un estudio sobre los cambios volumétricos de tejido blando y duro durante un periodo de 12 meses posterior a la extracción simple de premolares y molares mediante mediciones clínicas, radiográficas y de modelos en intervalos de 3, 6 y 12 meses.

Los resultados que obtuvieron mostraron un cambio en la dimensión buco-lingual/palatina de en torno al 30% durante los 3 primeros meses y tras 12 meses se observó una pérdida de al menos 50% del grosor original. Respecto a la altura de la tabla vestibular, esta se situó 1.1 mm más apical a su homóloga lingual tras 12 meses de cicatrización.

En cuanto a los resultados sobre la formación de tejido mediante radiografía de sustracción, se observó que tras los primeros meses ocurrió cierta pérdida de altura ósea en la región de la pérdida alveolar. La mayoría de la ganancia ósea se observó en los 3 primeros meses. Hubo una ganancia adicional de hueso entre el 3 y el 6 mes. En el intervalo entre el 3º y 6º mes, el hueso neo formado se remodeló y la cantidad de hueso mineralizado se redujo.

En un estudio de biopsias humanas durante un periodo de 6 meses Trombelli y col. (2008) concluyó que en las fases tempranas de la cicatrización, el alveolo se rellenó de

tejido de granulación que fue gradualmente reemplazado por tejido conectivo y hueso reticular. En las últimas fases de cicatrización el hueso reticular fue sustituido por hueso lamelar y esponjoso, esta es la fase de remodelado y mostró gran variabilidad entre especímenes.

En un meta análisis publicado por Tan (2011) en el que analizó 20 estudios de re-entradas que evaluaban los cambios experimentados tras una extracción durante un periodo de 12 meses concluyó que se producía una pérdida ósea horizontal de 29-63% y una pérdida vertical de 11-22% 6 meses post-extracción.

A la luz de estos estudios podemos concluir que tras la exodoncia de un diente se produce una fase rápida de modelado durante los tres primeros meses, seguido por una fase lenta de remodelado que puede durar hasta los 12 meses.

La dinámica de estos cambios ha sido investigada en estudios animales sobre modelo canino (Cardaropoli 2003, Araujo y Lindhe 2005, van Kesteren 2010), así como estudios clínicos (Lekovic 1997) (Camargo 2000), estos han demostrado que se producen alteraciones significativas en altura y anchura en el proceso alveolar después de extracciones múltiples o únicas. Estos estudios han evidenciado que la mayoría de la reabsorción ocurre durante los primeros tres meses de cicatrización, a pesar de que se siguen observando cambios dimensionales hasta 1 año posterior a la extracción. Estos cambios se traducen en aproximadamente en un 50% de reducción de dimensión buco-lingual, principalmente debido a la reabsorción de la tabla ósea vestibular. Ashman demostró que tras una extracción dentaria se producía una pérdida de 40% de altura y 60% de anchura en entre los 2 y 3 años posteriores (Ashman 2000). La presencia de

dehiscencias o fenestraciones óseas durante la extracción incrementará el remodelado alveolar post extracción, resultando en una concavidad bucal más acentuada tras la cicatrización.

Las consecuencias clínicas de estos cambios en el tejido blando y duro pueden interferir en el resultado del tratamiento destinado a sustituir la dentición perdida, bien limitando la disponibilidad ósea para la colocación de implantes o bien comprometiendo el resultado estético de la restauración protética.

La pérdida de altura ósea en pacientes edéntulos, dificulta la colocación de implantes osteointegrados (IOI) debido a limitaciones anatómicas. La presencia de las fosas nasales, el seno maxilar y el nervio dentario inferior limita la disponibilidad ósea para una correcta posición de estos IOI.

Numerosas técnicas han sido desarrolladas para reconstruir las deficiencias dimensionales de los procesos alveolares para permitir la colocación de IOI de una manera simultánea o diferida (Rocchieta 2008).

1.2 Regeneración ósea guiada

A mediados de los 80, el concepto de la regeneración tisular guiada fue aplicada en regeneración periodontal basada en los estudios de Melcher (Melcher 1976). Esta técnica se basaba en la exclusión de tejido blando, impidiendo que este invada el defecto mediante una membrana, permitiendo la colonización con potencial regenerativo.

Basándose en estos mismos conceptos, se desarrolló la Regeneración Ósea Guiada (ROG), descrita por Dahlin como el protocolo terapéutico que incluye la colocación de una membrana oclusiva enfrentada a una superficie ósea, con el objetivo de sellar dicha área esquelética necesitada de regeneración (Dahlin 1988); además, la membrana crea y mantiene un espacio cerrado, promoviendo un ambiente para la colonización de células osteoprogenitoras y a la expresión de actividad osteogénica (Karring 1993).

Las principales fuentes de células osteogénicas son el periostio, endostio así como el hueso esponjoso. Estas células incluyen osteoblastos y células mesenquimales indiferenciadas que pueden diferenciarse en osteoblastos en presencia de las señales moleculares, nutrientes y factores de crecimiento apropiados. El correcto aporte sanguíneo es fundamental debido al transporte de nutrientes, oxígeno y células que este proporciona.

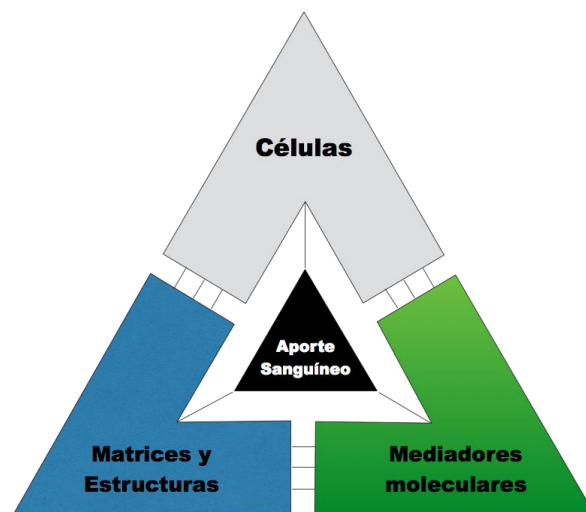


Fig.2 Adaptado de Ávila-Ortiz 2016

El objetivo de esta terapia será por tanto establecer una cantidad suficiente de hueso para una colocación de implantes segura y predecible así como obtener un adecuado grosor óseo alrededor de los implantes. El ratio de supervivencia de los implantes

colocados en hueso regenerado mediante ROG oscila entre 96.1% y 100% (Aghaloo 2010)

La regeneración ósea puede ser llevada a cabo mediante tres mecanismos diferentes: osteogénesis, osteoinducción y osteoconducción. La osteogénesis, es la formación y desarrollo de hueso gracias a osteoblastos y preosteoblastos presentes en el injerto.

Osteoinducción, es la diferenciación de células mesenquimales indiferenciadas en osteoblastos o condroblastos gracias al efecto de factores de crecimiento.

Osteoconducción, es la formación de una matriz física o andamio, que permite la colonización y migración de células mesenquimales diferenciadas y permite el depósito de nuevo hueso a través de su superficie.

Los tipos de injertos que pueden ser empleados en los procedimientos de ROG son, autoinjertos, aloinjertos, xenoinjertos y materiales aloplásticos. Todos los materiales de injerto tienen uno o más de los tres mecanismos de acción previamente descritos.

- Autoinjertos: Tejido transferido de una localización a otra dentro del mismo individuo. Las áreas comunes de obtención pueden ser extra-óraleas como la cresta iliaca o la meseta tibial; o bien intra-óraleas como la sínfisis mandibular o la rama mandibular.
- Aloinjertos: Tejido obtenido de un individuo a otro dentro de la misma especie. Estos injertos reducen la morbilidad asociada con la obtención del injerto, no obstante, carece propiedades osteogénicas.

- Xenoinjertos: Tejido obtenido de una especie distinta a la del huésped. Los mas comunes son hidroxiapatita natural o matrix osea anorganica. Estos materiales tienen poderes osteoconductores.
- Materiales aloplásticos: Son materiales de injerto sintéticos e inertes.

Las membranas barrera empleadas en ROG, deben de estar en contacto con la superficie ósea y crear un espacio que solo pueda ser colonizado por células provenientes de la superficie ósea próxima o hueso medular sin el crecimiento de células proveniente de la mucosa como fibroblastos. Una membrana debe cumplir los siguientes objetivos: adhesión tisular, estabilidad mecánica, bloquear el crecimiento de tejido blando, biocompatibilidad. Actualmente las barreras pueden ser reabsorbibles o no reabsorbibles.

- No reabsorbibles: Estudios clínicos han demostrado excelentes resultados con el uso de este tipo de membranas (Dahlin 1990, Buser 1993, Becker 1994), no obstante estas membranas aportan un aumento de la morbilidad por la cirugía de retirada y requieren un manejo quirúrgico muy minucioso para evitar exposiciones tempranas. Dentro de este grupo podemos encontrar distintos tipos de membranas como (Jie Liu 2014):
 - Politetrafluoroetileno expandido (e-PTFE)
 - Politetrafluoroetileno de alta densidad
 - Mayas de titanio
 - e-PTFE reforzado con titanio.
- Reabsorbibles. Las ventajas de las este tipo de membranas incluye la eliminación de la necesidad de retirar la membrana, con un aumento del coste-

beneficio y una disminución de la morbilidad. No obstante, las desventajas de este grupo de membranas incluyen, la falta de mantenimiento de espacio y necesitan la adición de un material de soporte y la posibilidad de que se reabsorba antes de la maduración de la zona regenerada. (Ludngren 1995, Simion 1997). Dentro de este grupo tenemos dos grupos:

- Membranas poliméricas: PGA o PLA
- Membranas de colágeno.

Un factor crucial para el éxito de estos procedimientos tiene lugar durante la fase de cicatrización, esta es la estabilidad del coagulo de sangre (Bunyaratavej 2001). Este aspecto es importante debido a que el coagulo contiene multitud de citoquinas, factores de crecimiento y moléculas señalizadoras que participan en la migración celular y promueven la cicatrización. Además, el coagulo es importante por la formación de tejido de granulación que posteriormente se convertirá en hueso (Schenk et al. 1994).

El cierre primario es otro aspecto primordial, pues promueve un ambiente sin alteraciones para la cicatrización (Goldstein 2002). El cierre ideal de los colgajos ha de ser pasivo y libre de tensión. De este modo el riesgo de exposición de la membrana disminuye. La presencia de una adecuada cantidad de tejido blando es fundamental para cumplimentar estos objetivos.

1.3 Estudios pre-clínicos in vivo en ROG

El desarrollo de nuevas formulaciones médicas está basado en la comprensión de la etiología y la patogénesis de las enfermedades, su progresión y los principios generales de reparación tisular. La realización de estudios pre-clínicos in vivo supone

un requerimiento de las agencias reguladoras tales como la Agencia Americana de Alimentos y Drogas así como la Agencia Europea del Medicamento, las cuales recomienda la realización de una serie de estudios pre-clínicos previos a la realización de ensayos en humanos (Pelegriini 2009)

La planificación de estudios pre-clínicos requiere la selección de especies de animales, tipos de defecto, objetivo y duración del estudio, así como una series de variables histológicas o aquellas que comprenden mediciones invasivas que no serían posibles en ensayos humanos. (Pelegriini 2009)

Es necesario tener en cuenta las características esqueléticas, hormonales y metabólicas así como su aplicabilidad a la fisiología humana. Los llamados “animales grandes” permiten el estudio de defectos aseos en unos modelos que generalmente se asemejan más a las condiciones anatómicas, fisiológicas y patológicas encontradas en los humanos (Hollinger y Kleinschmidt 1990). De todas las especies de mamíferos, los primates no humanos (PNHs), son los que poseen una mayor similitud con la fisiología humana. No obstante, los PNHs son un modelo que presenta un alto coste económico así como problemas éticos. Alternativas practicas a los PNHs han sido propuestas entre los ungulados (porcino, caprino y ovino) y especies caninas (Reinwald 2008). La ejecución de estudios animales debe seguir una serie de normas estrictas en términos de estándares éticos, diseño del estudio y publicación de los resultados (Schimandle y Boden 1994). Kilkenny (Kilkenny 2010) publico una lista en la que están reflejados los principales aspectos que han de ser tenidos en cuenta en el diseño de estos estudios, esta es la guía ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments).

El modelo canino de la raza Beagle es uno de los más empleados en los experimentos debido a la buena documentación de su respuesta fisiológica (Martin 1981). Este modelo tiene predisposición a sufrir enfermedad periodontal con una patogénesis similar a la de los humanos en términos de cicatrización y microbiota (Giannobile 1994). Su metabolismo óseo es similar al de los humanos (Fakuda 2000) ; el hueso de los perros adultos es muy similar al de los humanos en cuanto a su composición (Aerssens 1998), no obstante los ciclos de remodelado óseo son un 25% más corto y el recambio del hueso medular es de dos a tres veces más rápido que en humanos (Kimmel 1982)

En cuanto al tipo de defecto que se emplea en los estudios de ROG, este suele situarse en la zona de los 4 premolares mandibulares, creando defectos óseos que posteriormente serán regenerados. Estos defectos pueden ser agudos o crónicos.

El defecto agudo es aquel en el que la lesión es tratada inmediatamente después de su creación y antes del cierre de la herida quirúrgica (Wikesjö 1994), este modelo permite la estandarización de las dimensiones del defecto además de disminuir el tiempo del estudio. Por otro lado presenta una serie de inconvenientes como que no reproducen las condiciones fisiológicas de este tipo de lesión (Reinwald 2008). Otro inconveniente es que no se controla el potencial de regeneración espontaneo que tienen este tipo de lesiones durante la cicatrización del defecto quirúrgico en las fases de modelado y remodelado óseo.

Los defectos crónicos son aquellos en los que tras su creación se procede al cierre de los colgajos y se espera un periodo que suele oscilar entre 6 y 8 semanas para realizar la ROG, este tipo de defecto reproduce más fielmente la situación fisiológica de una cresta

edéntula reabsorbida. No obstante presenta algunos inconvenientes como la no estandarización de las dimensiones de los defectos o que requiere un mayor tiempo del proyecto, con el coste económico que esto conlleva.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Justificación

No existe ningún estudio en la bibliografía que describa que porcentaje del defecto agudo prevalece tras la cronificación en el modelo de cajas en perro Beagle. Esto permitiría poder medir el porcentaje de la regeneración que ocurre debido a la cicatrización, y así evaluar la validez de los estudios que emplean defectos agudos y los que emplean crónicos.

2.2. Hipótesis

- Hipótesis nula (H_0): No existe variación dimensional en los defectos óseos en caja en el periodo cicatrización posterior a su creación.
- Hipótesis alternativa (H_1): Existe variación dimensional en los defectos óseos en caja en el periodo cicatrización posterior a su creación.

2.3 Objetivos

El objetivo principal del presente estudio es describir el cambio dimensional que experimenta un defecto óseo durante el periodo de cronificación de 8 semanas, entre la fase de creación y el momento de la ROG, en un modelo de perro *Beagle*. Para este propósito; el objetivo secundario es describir cómo afecta la posición mesio-distal del defecto en estos cambios dimensionales.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1 Diseño del estudio

Estudio pre-clínico in vivo, en el periodo tal y tal. El presente estudio forma parte de un proyecto más amplio sobre ROG en el que se testan dos clases de biomateriales. El presente protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en experimentación animal del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (Cáceres, España).

3.2 Población de estudio

Ocho perros adultos de raza "Beagle" con un peso entre 10 y 20 kilogramos serán utilizados para esta investigación. Los animales recibieron un código único de identificación, establecida con un chip subcutáneo RFID.

Previo al comienzo del experimento, un periodo de 21 días de “cuarentena”, en el que los animales serán alojados en las instalaciones del centro experimental, y se aclimatarán a las mismas será necesario.

Condiciones de alojamiento y cuidados

Los animales se mantendrán en perreras individuales en un ciclo de luz/oscuridad 12:12, encendiendo las luces a las 07:00 horas, a una temperatura de 21-22°C. La alimentación será a base de pienso duro en los periodos en los que debe de haber control de placa. En los periodos de estudio en los que se debe acumular placa, se utilizará un pienso blando. No es necesario que el animal esté en ayunas. Los animales serán mantenidos en grupo en una zona con luz natural, renovación de aire y temperatura regulada. Serán

alimentados utilizando una dieta granulada específica para su especie y libre suministro de agua.

3.3 Variables analizadas

Las variables analizadas fueron el cambio (medido en mm) en las tres diferentes cajas en los ejes: meso-coronal (MC),ápico-coronal (AC) y buco-lingual (BL) durante la fase de cicatrización.

3.4 Intervención quirúrgica

A. Procedimientos Pre-quirúrgicos

Criterios de inclusión en el estudio para los animales:

Todos los animales del estudio serán inspeccionados para asegurar la ausencia de enfermedad oral o condiciones dentales que impidan la colocación de los implantes del estudio. Se observarán todos los animales durante dos semanas antes del inicio del estudio para determinar su estado de salud general. Durante este período de cuarentena se documentarán las posibles presencia de signos o síntomas de enfermedades. El día de la cirugía cada animal será examinado para documentar su estado de salud general y determinar la final inclusión en el estudio.

B. Anestesia y analgesia

Todos los procedimientos quirúrgicos se realizarán bajo anestesia general y condiciones estériles en un quirófano utilizando una mezcla de isofluorano/sevofluorano a una concentración del 2,5-4% y oxígeno con un respirador mecánico. Previamente serán premedicados con 25 µg/kg/i.m. de medetomidina (Domtor, Esteve, Barcelona, Spain), 0,5 mg/kg/i.m. de morfina (Morfina Braun 2%, Braun, Barcelona, Spain) e inducidos

con 5 mg/kg/i.v. de propofol (Vetofol, Esteve, Barcelona, Spain). Durante la anestesia los perros serán monitorizados por un veterinario controlando electrocardiografía, pulsioximetría capnografía y presión sanguínea no invasiva.

Postoperatoriamente el dolor será controlado con morfina (0,5 mg/kg/i.m.) durante 24 horas y meloxicam (0.2 mg/kg/p.o., Metacam, Boehringer Ingelheim España, Barcelona, Spain) como analgésico durante 5 días.

Los perros serán monitorizados diariamente y durante las intervenciones por un veterinario acreditado y entrenado en ciencia de los animales de laboratorio (categorías B ó C).

Todos los procedimientos anestésicos, analgésicos y tratamientos podrán ser modificados de acuerdo con la práctica veterinaria y los objetivos del estudio. Esto se aplicará a los fármacos a utilizar, dosis e intervalos entre dosis.

C. Planificación

Se realizarán tres cirugías con 8 semanas de diferencia entre cada una. Las cirugías se llevaron a cabo por 4 cirujanos experimentados (M.S, U-W.J, F.V, J.N) en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón. Los procedimientos se llevarán a cabo de acuerdo a las normas españolas y de la Unión Europea acerca del uso y cuidado de animales de experimentación.

Veterinarios entrenados y acreditados en experimentación animal se encargarán de monitorizar los perros diariamente durante todo el proceso experimental.

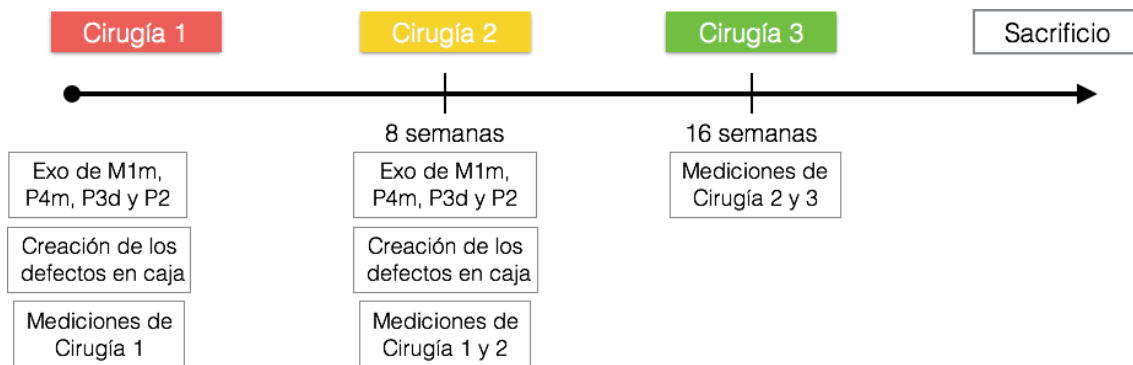


Fig. 4. Esquema del estudio

D. Cirugía 1. Creación de defectos

Una vez anestesiados, se inyectó anestesia local en la zona a intervenir (Articaina 4% con epinefrina 1:100.000. Inibsa®, España), a continuación se elevó un colgajo mucoperiosticos en la región de los cuatro premolares inferiores en el lado que haya sido asignado mediante aleatorización.

A continuación, se realizó la hemisección del primer molar, del cuarto y del tercer premolar, y se extrajeron las raíces mesiales del primer molar y del cuarto premolar, la raíz distal del tercer premolar, y el segundo premolar (M1M, P4m, P3D y P2) . En las raíces que permanecieron se realizó una pulpotomía y se obturó la cámara pulpar con cemento de hidróxido de calcio (Dycal®, Dentsply, USA) .

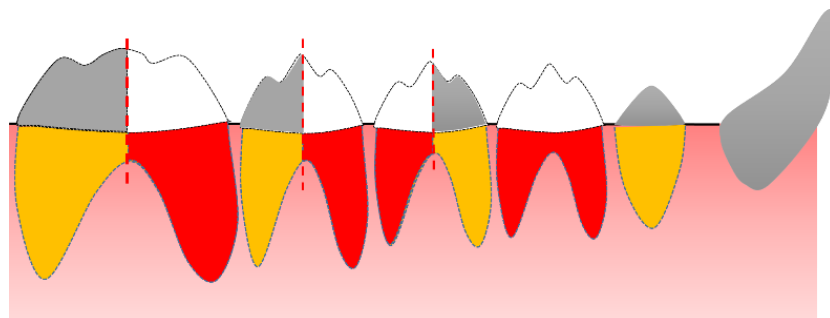


Figura 2. Extracciones

Después de estas extracciones, se procedió a la remoción de la tabla ósea vestibular del alveolo en que se hizo las extracciones para crear un defecto óseo (10 mm apico-coronal, 10 mm mesio-distal y 5 mm buco-lingual). Las dimensiones de cada caja ósea fueron registrados por uno de cuatro operadores calibrados (MS, U-WJ, FV, JN) con una sonda periodontal CP15 (Hu Freedy, USA), registrando la dimensión mesio-distal, apico-coronal y vestibulo-lingual en la parte central de la caja. Los colgajos fueron entonces reposicionados sobre la cresta ósea resultante y fueron suturados con suturas reabsorbibles de ácido poliglicólico de 5/0 (Sweden Martina, Italia) con puntos colchoneros horizontales internos y puntos en asa simples.

Los animales fueron alimentados sólo con comida blanda para prevenir la rotura de las suturas durante 14 días.

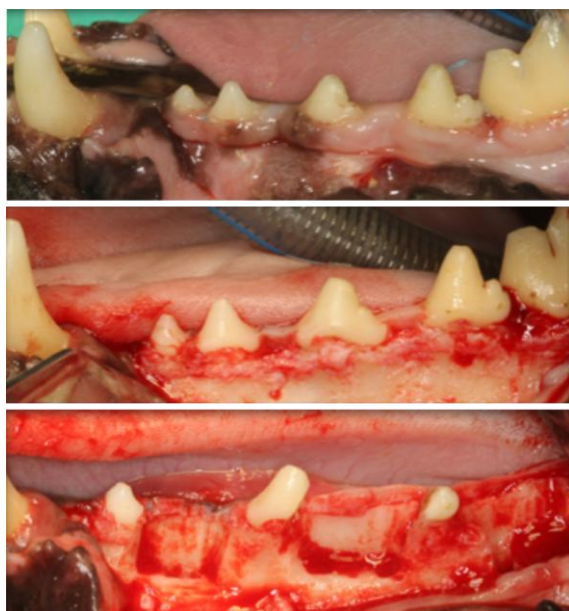


Imagen 1. Exodoncia y creación de defectos.

E. Cirugía 2. Creación de defectos y reentrada

Después de un periodo de cicatrización de 8 semanas, se realizó el mismo procedimiento quirúrgico que incluye la extracción de los dientes, pulpotomía,

eliminación de la tabla ósea vestibular, creación de los defectos óseos y la medición de sus dimensiones en la hemimandíbula contralateral.

En el área de la primera cirugía, se levantó un colgajo mucoperiostico, con una cureta se retiraran todos los restos de tejido blando adheridos a la superficie ósea y se procedió a la medición de los defectos óseos de las tres cajas de la que se hicieron en primera cirugía, tras 8 semanas de cicatrización. La medición se realizará con el mismo sistema que en la cirugía 1.

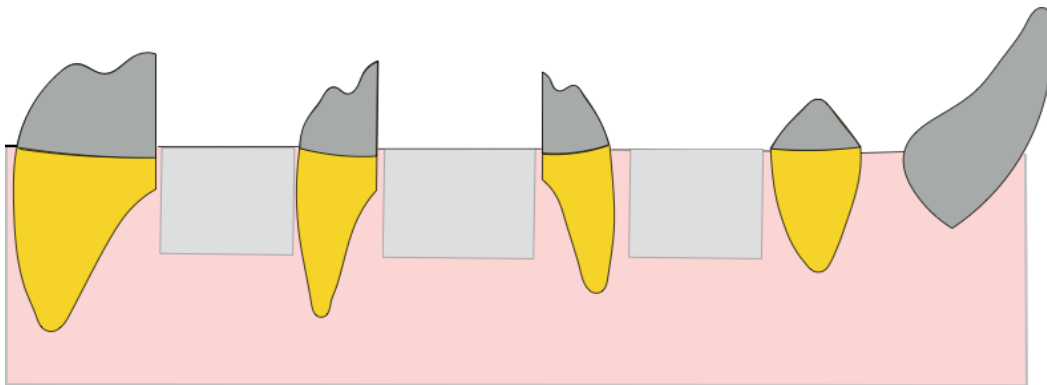


Figura 3. Creación de defectos.

F. Cirugía 3. Reentrada

Transcurridas 16 semanas del inicio del estudio, se procedió a levantar un colgajo mucoperiostico en la hemimandíbula en la que se realizaron las extracciones en la Cirugía 2. A continuación se realizaron las mediciones de esas tres cajas tal y como se hizo en las cirugías anteriores. A continuación se procedió al cierre de los colgajos.

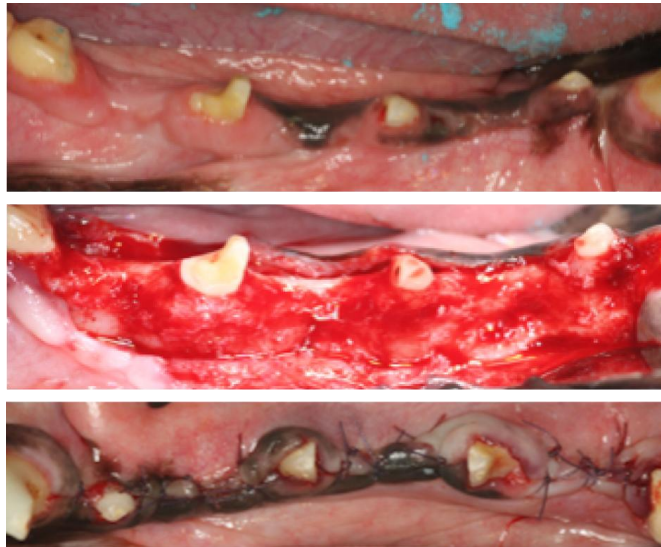


Imagen 2. Re-entrada quirúrgica tras cicatrización.

G. Sacrificio.

Después de un período de curación de 8 semanas, los perros se someterán a eutanasia con una dosis letal de pentobarbital (40-60 mg/kg/i.v.) tras sedación.

3.5 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM Statistics® version 20.0 (IBM®, Armonk, EEUU). Los datos se expresaron como media aritmética (\pm desviación estándar; rango) en el caso de variables de distribución homogénea, y como mediana (\pm rango intercuartílico) en el caso de variables de distribución heterogénea.

El contraste de hipótesis se realizó mediante las pruebas de Wilcoxon y ANOVA. Se consideró estadísticamente significativo un $p \leq 0,05$.

4.RESULTADOS

Se analizaron un total de 24 cajas diferentes en 8 animales (caja A, caja B y caja C en cada animal).

En el eje mesio-distal (MD) se obtuvo una media en la creación de 9,87 mm (+/- 0,743; 9-11) en la caja A, 10,47 mm (+/- 0,640; 9-11) en la caja B; y 9,53 mm (+/- 1,125; 8-12) en la caja C. En la cuantificación de la reentrada se obtuvo una media de 8,80 mm (+/- 1,424; 6-12) en la caja A; 9,33 mm (+/- 1,589; 7-13) en la caja B; y 8,07 mm (+/- 1,438; 6-11) en la caja C (Fig. 6). Se obtuvo una reducción estadísticamente significativa ($p=0,001$) entre la creación y la reentrada, con un valor medio del 11,91% (IC al 95%: 7,23%-16,6%). En el análisis por cajas, se obtuvo una reducción media en la caja A del 10,86% (1,06 mm , +/- 1,22; -2 a 3), en la caja B del 10,26% (1,14 mm , +/- 1,86; -3 a 4) y en la caja C del 14,59% (1,46 mm , +/- 1,64; -1 a 4); sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,763$).

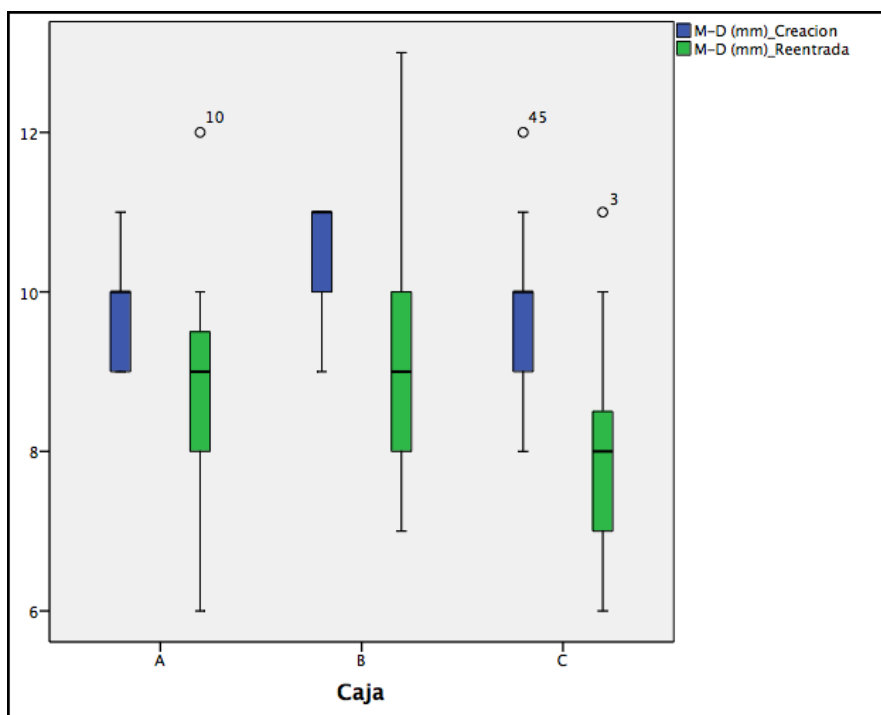


Figura 6. Reducción entre cajas en el eje mesio-distal.

En el eje apico-coronal (AC) se obtuvo una media en la creación de 6,67 mm (+/- 1,17; 3-7) en la caja A, 6,93 mm (+/- 1,7; 5-10) en la caja B; y 7,73 mm (+/- 2,37; 5-14) en la caja C. En la cuantificación de la reentrada se obtuvo una media de 4,96 mm (+/- 1,32; 3-9) en la caja A; 5,26 mm (+/- 1,38; 4-9) en la caja B; y 5,2 mm (+/- 1,47; 3-8) en la caja C (Fig. 7). Se obtuvo una reducción estadísticamente significativa ($p=0,001$) entre la creación y la reentrada, con un valor medio del 26,03% (IC al 95%: 21,46%- 30,59%). En el análisis por cajas, se obtuvo una reducción media en la caja A del 24,52% (1,7 mm, +/- 1,06; 0 a 3), en la caja B del 23,01% (1,66 mm, +/- 1,11; 0 a 4) y en la caja C del 30,53% (2,53 mm, +/- 1,95; 0 a 8) sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,187$).

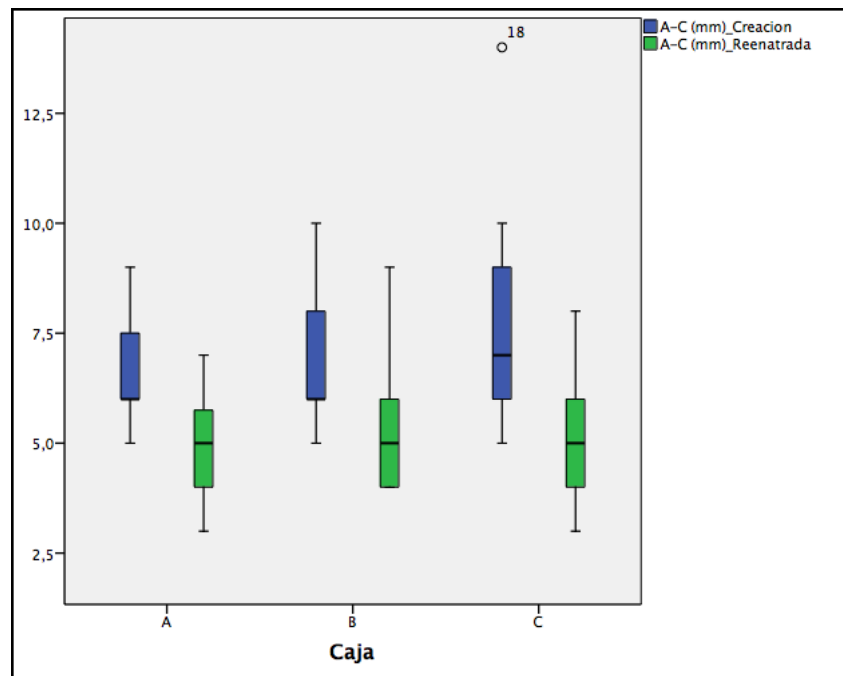


Figura 7. Reducción entre cajas en el eje apico-coronal.

En el eje buco-lingual (BL) se obtuvo una media en la creación de 4,23mm (+/- 0,41; 4-5)) en la caja A, 4,6mm (+/- 0,84; 4-6,5) en la caja B; y 6,26 mm (+/- 0,70; 5-8) en la caja C. En la cuantificación de la reentrada se obtuvo una media de 3,06mm (+/- 0,70; 2-4)) en la caja A; 3,1 (+/- 0,54; 2-4) en la caja B; y 3,4 (+/- 0,91; 2-5) en la caja C (Fig. 7). Se obtuvo una reducción estadísticamente significativa ($p=0,001$) entre la creación y la reentrada, con un valor medio del 34,72% (IC 95% 60,51-70,05). En el análisis por cajas, se obtuvo una reducción media en la caja A de 1,16mm (+/- 0,58mm ; 0 a 2)), en la caja B de 1,50mm +/- (0,86mm ; 0,5- 3,5) y en la caja C 2,86mm (+/- 1,18; 2 a 6) sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,187$).

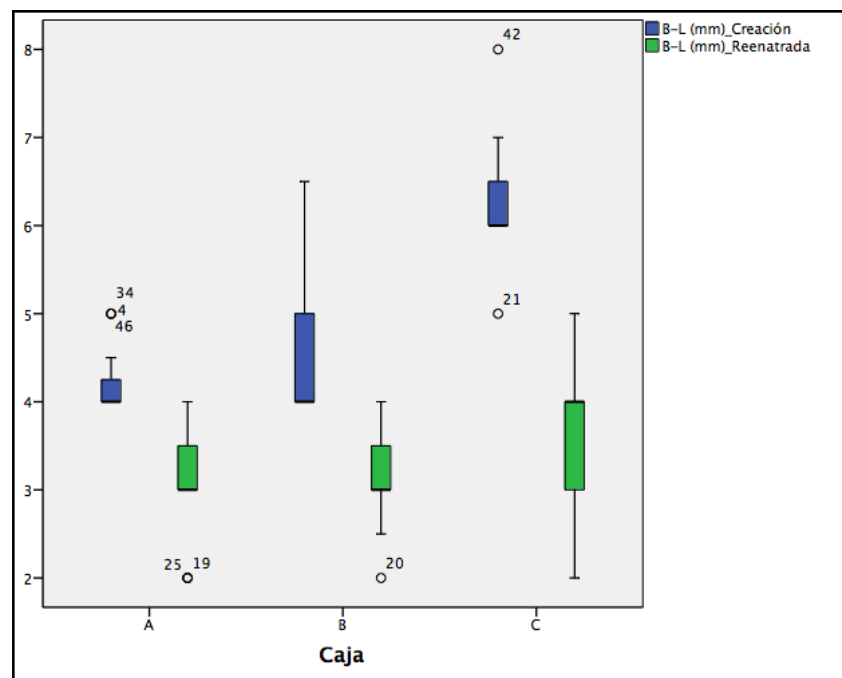


Figura 8. Reducción entre cajas en el eje buco-lingual.

En el análisis de comparaciones múltiples se obtuvo una reducción mayor en la caja C que las cajas A y B ($p=0,001$), no existiendo diferencias entre las cajas A y B.

5. DISCUSIÓN

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la importancia de la cronificación de defectos agudos en estudios sobre ROG en modelo de perro *Beagle*. A la luz de los resultados podemos observar que este modelo animal tiene un alto potencial de cicatrización, por tanto, en torno a 24,22 % de la regeneración de dicho defecto, será llevada a cabo por el propio proceso de cicatrización. Esta reducción será más marcada en el eje buco-lingual, donde obtuvimos una reducción de 32,74%.

Otro factor que influyente en el proceso de cambio dimensional de dichos defectos durante la cicatrización es la posición mesio-distal de este. Existiendo un mayor potencial reparador en la posición más distal donde la tabla ósea es más ancha y contiene mayor cantidad de hueso esponjoso que en las regiones más mesiales en las que el hueso está más corticalizado. (Amler 1969)

Estos dos factores han de ser tenidos en cuenta a la hora de realizar un análisis crítico de la evidencia al respecto, ya que este puede ser un factor de confusión a la hora de evaluar el potencial regenerador de un biomaterial.

Tras analizar 15 trabajos en los que realizaban ROG lateral en modelo canino (Benic 2016, Borgues 2009, Jovanovic 1995, 2007, Fienitz 2012, Iglhaut 2014, Jung 2009, 2010 2015, Min 2011, Shin 2014, Thoma 2010, 2012, Zambon 2012, Zuberi 2007, Al-Hazmi 2013, Gurguel 2007) únicamente 3 de ellos realizaba un periodo de cronificación previo a la ROG Jovanovic 95, Fienitz y Thoma 2010 con un periodo de 12 semanas.

Tras analizar los trabajos incluidos en la revisión sistemática de Rocchietta 2008 sobre

ROG vertical en modelo canino, únicamente los trabajos de Simion y Jovanovic 1995 realizan la cronificación de los defectos óseos previa a la ROG.

Respecto a los resultados obtenidos por los trabajos que realizaron cronificación de los defectos óseos, ninguno de ellos realizó mediciones en los dos momentos quirúrgicos de una manera similar a la que realizamos nosotros. No obstante, Thoma 2010 realiza una modificación de la morfología de los defectos óseos en la fase de reentrada a fin de homogeneizar la morfología de los defectos; esta modificación puede ser interesante a fin de superar la limitación que supone la heterogeneidad de las dimensiones del defecto tras la fase de cicatrización.

Berglundh 2012 afirma que la cronificación de los defectos no suele ser descrita en los trabajos pre-clínicos in vitro en implantología dental. En el trabajo de Vignoletti 2012, se realiza una revisión sobre la calidad de los trabajos de experimentación animal basados en una modificación de la guía ARRIVE; el autor analizó 49 estudios en modelo canino, una de sus conclusiones fue que existía una gran heterogeneidad tanto en cuanto a los tratamientos realizados, como tiempo de cicatrización.

Respecto a las limitaciones del presente estudio; a pesar de haber mantenido piezas dentales a fin de servir como referencias, durante el proceso de cicatrización, estas, experimentan movimientos que dificultan que se empleen como referencias para realizar mediciones.

Otra limitación del estudio reside en la medición de los defectos mediante sonda periodontal. Uno de los factores que influyen es la falta de referencias que imposibilitan

la medición en el mismo punto del defecto así con la variación en el ángulo de la sonda.

Estas limitaciones podrían ser solventadas mediante la toma de una impresión del defecto y su análisis volumétrico.

El tamaño bajo tamaño muestral es otra limitación que nos impide alcanzar conclusiones con suficiente potencia estadística.

6. CONCLUSIÓN

Basándonos en los resultados del presente trabajo, podemos concluir que el modelo de defecto óseo agudo para la realización de estudios sobre ROG presenta un porcentaje de 24,22% de resolución debido a la cicatrización, por tanto la cronificación de dichos defectos es importante a fin de controlar los cambios producidos durante la cicatrización y obtener un modelo más semejante a la situación que ocurre en el ser humano.

Además, la posición mesio-distal de dicho defecto también posee una influencia significativa en la cicatrización, por tanto, este factor debe de ser controlado a la hora de diseñar futuros trabajos.

7. Bibliografía

- Aerssens, J., Boonen, S., Lowet, G., & Dequeker, J. (1998). Interspecies differences in bone composition, density, and quality: Potential implications for in vivo bone research 1. *Endocrinology*, *139*(2), 663-670.
- Aghaloo, T. L., Chaichanasakul, T., Bezouglaia, O., Kang, B., Franco, R., Dry, S. M., ... & Tetradis, S. (2010). Osteogenic potential of mandibular vs. long-bone marrow stromal cells. *Journal of dental research*, *89*(11), 1293-1298.
- Al-Hazmi, B. A., Al-Hamdan, K. S., Al-Rasheed, A., Babay, N., Wang, H. L., & Al-Hezaimi, K. (2013). Efficacy of using PDGF and xenograft with or without collagen membrane for bone regeneration around immediate implants with induced dehiscence-type defects: a microcomputed tomographic study in dogs. *Journal of periodontology*, *84*(3), 371-378.
- Amler, M. H. (1969). The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *27*(3), 309-318.
- Amler, M. H., Johnson, P. L., & Salman, I. (1960). Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *The Journal of the American Dental Association*, *61*(1), 32-44.
- Araújo, M. G., Sukekava, F., Wennström, J. L., & Lindhe, J. (2005). Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. *Journal of clinical periodontology*, *32*(6), 645-652.
- Ashman, A. (2000). Postextraction ridge preservation using a synthetic alloplast. *Implant dentistry*, *9*(2), 168-hyhen.
- Becker, W., Dahlin, C., Becker, B. E., Lekholm, U., Van Steenberghe, D., Higuchi, K., & Kultje, C. (1994). The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: a prospective multicenter study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *9*(1).
- Benic, G. I., Thoma, D. S., Muñoz, F., Sanz Martin, I., Jung, R. E., & Hämmerle, C. H. (2015). Guided bone regeneration of peri-implant defects with particulated and block xenogenic bone substitutes. *Clinical oral implants research*.
- Berglundh, T., & Stavropoulos, A. (2012). Preclinical in vivo research in implant dentistry. Consensus of the eighth European workshop on periodontology. *Journal of clinical periodontology*, *39*(s12), 1-5.
- Borges, G. J., Novaes, A. B., de Moraes Grisi, M. F., Palioto, D. B., Taba, M., & De Souza, S. L. S. (2009). Acellular dermal matrix as a barrier in guided bone regeneration: a clinical, radiographic and histomorphometric study in dogs. *Clinical oral implants research*, *20*(10), 1105-1115.
- Bunyaratavej, P., & Wang, H. L. (2001). Collagen membranes: a review. *Journal of periodontology*, *72*(2), 215-229.

- Buser, D., Dula, K., Belser, U., Hirt, H. P., & Berthold, H. (1993). Localized Ridge Augmentation Using Guided Bone Regeneration. I. Surgical Procedure in the Maxilla. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 13(1).
- Camargo, P. M., Lekovic, V., Weinlaender, M., Klokkevold, P. R., Kenney, E. B., Dimitrijevic, B., ... & Orsini, M. (2000). Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 90(5), 581-586.
- Cardaropoli, G., Araujo, M., & Lindhe, J. (2003). Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. *Journal of clinical periodontology*, 30(9), 809-818.
- Cawood, J. I., & Howell, R. A. (1988). A classification of the edentulous jaws. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 17(4), 232-236.
- Dahlin, C., Linde, A., Gottlow, J., & Nyman, S. (1988). Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plastic and reconstructive surgery*, 81(5), 672-676.
- Dahlin, C., Sandberg, E., Alberius, P., & Linde, A. (1994). Restoration of mandibular nonunion bone defects: an experimental study in rats using an osteopromotive membrane method. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 23(4), 237-242.
- De Vasconcelos Gurgel, B. C., Gonçalves, P. F., Pimentel, S. P., Ambrosano, G. M. B., Nociti Júnior, F. H., Sallum, E. A., & Casati, M. Z. (2007). Platelet-rich plasma may not provide any additional effect when associated with guided bone regeneration around dental implants in dogs. *Clinical oral implants research*, 18(5), 649-654.
- Discepoli, N., Vignoletti, F., Laino, L., Sanctis, M., Muñoz, F., & Sanz, M. (2013). Early healing of the alveolar process after tooth extraction: an experimental study in the beagle dog. *Journal of clinical periodontology*, 40(6), 638-644.
- Discepoli, N., Vignoletti, F., Laino, L., Sanctis, M., Muñoz, F., & Sanz, M. (2015). Fresh extraction socket: spontaneous healing vs. immediate implant placement. *Clinical oral implants research*, 26(11), 1250-1255.
- Fienitz, T., Schwarz, F., Ritter, L., Dreiseidler, T., Becker, J., & Rothamel, D. (2012). Accuracy of cone beam computed tomography in assessing peri-implant bone defect regeneration: a histologically controlled study in dogs. *Clinical oral implants research*, 23(7), 882-887.
- FUKUDA, S., & IIDA, H. (2000). Effects of orchidectomy on bone metabolism in beagle dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 62(1), 69-73.
- Giannobile, W. V., Finkelman, R. D., & Lynch, S. E. (1994). Comparison of canine and non-human primate animal models for periodontal regenerative therapy: results following a single administration of PDGF/IGF-I. *Journal of periodontology*, 65(12), 1158-1168.
- Goldstein, S. A. (2002). Tissue Engineering. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 961(1), 183-192.
- Hollinger, J. O., & Kleinschmidt, J. C. (1990). The critical size defect as an experimental model to test bone repair materials. *Journal of Craniofacial Surgery*, 1(1), 60-68.
- Iglhaut, G., Schwarz, F., Gründel, M., Mihatovic, I., Becker, J., & Schliephake, H. (2014). Shell technique using a rigid resorbable barrier system for localized alveolar ridge augmentation. *Clinical oral implants research*, 25(2).

Jovanovic, S. A., & Nevins, M. (1995). Bone formation utilizing titanium-reinforced barrier membranes. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, *15*(1).

Jovanovic, S. A., Hunt, D. R., Bernard, G. W., Spiekermann, H., Wozney, J. M., & Wikesjö, U. M. (2007). Bone reconstruction following implantation of rhBMP-2 and guided bone regeneration in canine alveolar ridge defects. *Clinical oral implants research*, *18*(2), 224-230.

Jung, R. E., Cochran, D. L., Domken, O., Seibl, R., Jones, A. A., Buser, D., & Hammerle, C. H. (2007). The effect of matrix bound parathyroid hormone on bone regeneration. *Clinical oral implants research*, *18*(3), 319-325.

Jung, R. E., Hälg, G. A., Thoma, D. S., & Hämmerle, C. H. (2009). A randomized, controlled clinical trial to evaluate a new membrane for guided bone regeneration around dental implants. *Clinical oral implants research*, *20*(2), 162-168.

Jung, U. W., Lee, I. K., Park, J. Y., Thoma, D. S., Hämmerle, C. H., & Jung, R. E. (2015). The efficacy of BMP-2 preloaded on bone substitute or hydrogel for bone regeneration at peri-implant defects in dogs. *Clinical oral implants research*, *26*(12), 1456-1465.

KARRING, T., NYMAN, S., Gottlow, J. A. N., & LAURELL, L. (1993). Development of the biological concept of guided tissue regeneration—animal and human studies. *Periodontology 2000*, *1*(1), 26-35.

Kilkenny, C., Browne, W., Cuthill, I. C., Emerson, M., & Altman, D. G. (2010). Animal research: reporting in vivo experiments: the ARRIVE guidelines. *British journal of pharmacology*, *160*(7), 1577-1579.

Kimmel, D. B., & Jee, W. S. S. (1982). A quantitative histologic study of bone turnover in young adult beagles. *The Anatomical Record*, *203*(1), 31-45.

Lekovic, V., Kenney, E. B., Weinlaender, M., Han, T., Klokkevold, P., Nedic, M., & Orsini, M. (1997). A bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. Report of 10 cases. *Journal of periodontology*, *68*(6), 563-570.

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

Lundgren, D., Laurell, L., Gottlow, J., Rylander, H., Mathisen, T., Nyman, S., & Rask, M. (1995). The influence of the design of two different bioresorbable barriers on the results of guided tissue regeneration therapy. An intra-individual comparative study in the monkey. *Journal of periodontology*, *66*(7), 605-612.

Melcher, A. H. (1976). On the Repair Potential of Periodontal Tissues*. *Journal of periodontology*, *47*(5), 256-260.

Min, C. K., Wikesjö, U. M., Park, J. C., Chae, G. J., Pippig, S. D., Bastone, P., ... & Kim, C. K. (2011). Wound healing/regeneration using recombinant human growth/differentiation factor-5 in an injectable poly-lactide-co-glycolide-acid composite carrier and a one-wall intra-bony defect model in dogs. *Journal of clinical periodontology*, *38*(3), 261-268.

Pellegrini, G., Seol, Y. J., Gruber, R., & Giannobile, W. V. (2009). Pre-clinical models for oral and periodontal reconstructive therapies. *Journal of dental research*, *88*(12), 1065-1076.

- Pietrokovski, J., Starinsky, R., Arensburg, B., & Kaffe, I. (2007). Morphologic characteristics of bony edentulous jaws. *Journal of Prosthodontics*, *16*(2), 141-147.
- Reinwald, S., & Burr, D. (2008). Review of nonprimate, large animal models for osteoporosis research. *Journal of Bone and Mineral Research*, *23*(9), 1353-1368.
- Reinwald, S., & Burr, D. (2008). Review of nonprimate, large animal models for osteoporosis research. *Journal of Bone and Mineral Research*, *23*(9), 1353-1368.
- Rocchietta, I., Fontana, F., & Simion, M. (2008). Clinical outcomes of vertical bone augmentation to enable dental implant placement: a systematic review. *Journal of clinical periodontology*, *35*(s8), 203-215.
- Schenk, R. (1994). Bone regeneration: biologic basis. *Guided bone regeneration in implant dentistry*, 49-100.
- Schimandle, J. H., & Boden, S. D. (1994). Spine Update The Use of Animal Models to Study Spinal Fusion. *Spine*, *19*(17), 1998-2006.
- Schroeder, A., van der Zypen, E., Stich, H., & Sutter, F. (1981). The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *Journal of Maxillofacial Surgery*, *9*, 15-25.
- Schropp, L., Wenzel, A., Kostopoulos, L., & Karring, T. (2003). Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, *23*(4), 313-324.
- Shin, Y. S., Seo, J. Y., Oh, S. H., Kim, J. H., Kim, S. T., Park, Y. B., & Moon, H. S. (2014). The effects of ErhBMP-2-/EGCG-coated BCP bone substitute on dehiscence around dental implants in dogs. *Oral diseases*, *20*(3), 281-287.
- Simion, M., Misitano, U., Gionso, L., & Salvato, A. (1997). Treatment of dehiscences and fenestrations around dental implants using resorbable and nonresorbable membranes associated with bone autografts: a comparative clinical study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *12*(2).
- Simion, M., Rocchietta, I., Kim, D., Nevins, M., & Fiorellini, J. (2006). Vertical ridge augmentation by means of deproteinized bovine bone block and recombinant human platelet-derived growth factor-BB: a histologic study in a dog model. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, *26*(5).
- Tan, W. L., Wong, T. L., Wong, M., & Lang, N. P. (2012). A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clinical Oral Implants Research*, *23*(s5), 1-21.
- Tallgren, A. (1972). The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years. *The Journal of prosthetic dentistry*, *27*(2), 120-132.
- Thoma, D. S., Dard, M. M., Hälg, G. A., Ramel, C. F., Hämmerle, C. H., & Jung, R. E. (2012). Evaluation of a biodegradable synthetic hydrogel used as a guided bone regeneration membrane: an experimental study in dogs. *Clinical oral implants research*, *23*(2), 160-168.

- Thoma, D. S., Jones, A., Yamashita, M., Edmunds, R., Nevins, M., & Cochran, D. L. (2010). Ridge augmentation using recombinant bone morphogenetic protein-2 techniques: an experimental study in the canine. *Journal of periodontology*, *81*(12), 1829-1838.
- Trombelli, L., Farina, R., Marzola, A., Bozzi, L., Liljenberg, B., & Lindhe, J. (2008). Modeling and remodeling of human extraction sockets. *Journal of clinical periodontology*, *35*(7), 630-639.
- van Kesteren, C. J., Schoolfield, J., West, J., & Oates, T. (2010). A prospective randomized clinical study of changes in soft tissue position following immediate and delayed implant placement. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *25*(3).
- Vignoletti, F., & Abrahamsson, I. (2012). Quality of reporting of experimental research in implant dentistry. Critical aspects in design, outcome assessment and model validation. *Journal of Clinical Periodontology*, *39*(s12), 6-27.
- Wikesjö, U. M., Kean, C. J., & Zimmerman, G. J. (1994). Periodontal repair in dogs: supraalveolar defect models for evaluation of safety and efficacy of periodontal reconstructive therapy. *Journal of Periodontology*, *65*(12), 1151-1157.
- Zambon, R., Mardas, N., Horvath, A., Petrie, A., Dard, M., & Donos, N. (2012). The effect of loading in regenerated bone in dehiscence defects following a combined approach of bone grafting and GBR. *Clinical oral implants research*, *23*(5), 591-601.
- Zubery, Y., Goldlust, A., Alves, A., & Nir, E. (2007). Ossification of a novel cross-linked porcine collagen barrier in guided bone regeneration in dogs. *Journal of periodontology*, *78*(1), 112-121.

8.Anéxos.

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL-CCMIJU

Ref.: 011/15

El Comité de Ética en Experimentación Animal del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón se encuentra habilitado para evaluar proyectos que utilicen animales de experimentación por el Gobierno de Extremadura desde el 24 de julio de 2013, en virtud de lo establecido en el Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. Este Comité,

INFORMA: Que en Reunión Extraordinaria celebrada el día 4 de mayo del presente año evaluó la solicitud de evaluación del proyecto que lleva por título: "DINAMICA DE CICATRIZACION OSEA TRAS REGENERACION OSEA GUIADA UTILIZANDO EL SUSTITUTO OSEO OSTEON III® Y UNA MEMBRANA DE COLAGENO REABSORBIBLE: UN ESTUDIO EXPERIMENTAL EN EL PERRO BEAGLE", cuyo Investigador Principal es D./Dña. Mariano Sanz Alonso y el Investigador Responsable del CCMIJU es D./Dña. Carmen Calles Vázquez, y tras considerar los siguientes aspectos:

- Finalidad y beneficios científicos.
- Conformidad con los requisitos de reemplazo, reducción y refinamiento.
- Clasificación de los procedimientos en función del grado de severidad.
- Análisis del balance de daños y beneficios
- Situaciones y exenciones previstas en los artículos 6, 7, 9.1, 19, 20, 21, 22, 23, 25.3 y 5, 26 y 29 del R. D. 53/2013, de 1 de febrero.
- Necesidad de evaluación retrospectiva,

DECIDE: Emitir INFORME FAVORABLE sobre el precitado proyecto y determina la necesidad de NO llevar a cabo EVALUACIÓN RETROSPECTIVA.

Lo que firmo, para que así conste, en Cáceres a 4 de mayo de 2015.


Fdo. Luis Dávila Gómez
Secretario del CEEA-CCMIJU



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Facultad de Odontología

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
VISTO BUENO DEL TUTOR
MASTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

El profesor/a tutor

Nombre y apellidos:	JOSÉ VICENTE SANZ CASADO
---------------------	--------------------------

del alumno/a

Nombre y apellidos	RAFAEL PLÁ MARTINEZ
--------------------	---------------------

encuadrado en la línea de investigación

Eficacia de protocolos quirúrgicos y regenerativos en Implantología.
--

DA EL VISTO BUENO
para que el Trabajo de Fin de Máster titulado

IMPORTANCIA DE LA CRONIFICACIÓN DE DEFECTOS ÓSEOS EN REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA EN EL MODELO DE PERRO BEAGLE.

sea admitido para su defensa ante Tribunal.

En MADRID, a 5 de SEPTIEMBRE de 2016.

Fdo: el profesor/a

El presente Visto Bueno se debe acompañar del Trabajo de Investigación en formato electrónico y una copia en papel (no es necesaria su encuadernación)



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Facultad de Odontología

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
VISTO BUENO DEL TUTOR
MASTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS**

El profesor/a tutor

Nombre y apellidos:	Mariano Sanz Alonso
---------------------	---------------------

del alumno/a

Nombre y apellidos	Rafael Plá Martínez
--------------------	---------------------

encontrado en la línea de investigación

Eficacia de protocolos quirúrgicos y regenerativos en Implantología

DA EL VISTO BUENO
para que el Trabajo de Fin de Máster titulado

**IMPORTANCIA DE LA CRONIFICACIÓN DE
DEFECTOS ÓSEOS EN REGENERACION ÓSEA
GUIADA EN MODELO DE PERRO BEAGLE**

sea admitido para su defensa ante Tribunal.

En Madrid , a 30 de agosto de 2016.

Fdo:

El presente Visto Bueno se debe acompañar del Trabajo de Investigación en formato electrónico y tres copias en papel (no es necesaria su encuadernación)