

## ANÁLISIS MICROESTRUCTURAL DE IMPLANTES FRACASADOS POSTERIOR A LA REGENERACION ÓSEA CON HIDROXIAPATITA Y QUITOSANO. PRESENTACIÓN DE UN CASO.

Gladys Velazco\*, Reynaldo Ortiz\*\*

\*Centro Investigaciones Odontológicas. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. \*\*Laboratorio de Electroquímica Fundamental y Aplicada. Facultad de Ciencias. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.  
E-mail: gvelazco@ula.ve

### RESUMEN

Los implantes son un recurso terapéutico habitual y confiable en la solución de problemas clínicos, para el reemplazo de dientes perdidos, estableciendo un anclaje en la construcción de una prótesis, creando un resultado favorable y duradero, comprendiendo que el hueso maxilar y mandibular son tejidos vivos que no pueden ser alterados durante la cirugía. El objetivo de este estudio es describir el uso y la efectividad de dos materiales de regeneración que pueden ser empleados para solventar defectos óseos provocados por fracasos implantológicos en un caso donde se colocaron implantes con ubicación atípica. Se realizó intervención quirúrgica con la finalidad de retirar implante fracasado, realizando remodelado y promoción de regeneración ósea con hidroxiapatita y barrera con membranas de quitosano. El implante retirado fue evaluado con microscopía electrónica de barrido y estudio de dispersión de rayos X. Los resultados radiográficos demuestran aumento del tejido óseo, en las zonas donde previamente existían lesiones, los análisis de microscopía electrónica mostraron que la aleación utilizada fue de titanio aluminio y presencia de componentes adicionales que favorecen la oseointegración. Se concluye que se consiguen niveles importantes de oseointegración y la hidroxiapatita con membranas de quitosano como potenciales osteoregeneradores.

**Palabras clave:** Implantes, osteoregeneradores, quitosano, hidroxiapatita.

### BONE REGENERATION WITH HYDROXYAPATITE AND CHITOSAN AFTER FAILED IMPLANT AND ITS MICROSTRUCTURAL ANALISYS. CASE REPORT

### ABSTRACT

Implants are a regular and reliable therapeutic resource in the solution of clinical problems, to approach in replacing missing teeth, setting an anchor in the construction of prosthesis, creating a favorable and lasting result, realizing that the maxilla and mandible are living tissues that can not be altered during surgery. The objective of this study describes the use and the effectiveness of two regeneration materials that can be used to resolve bone defects caused by implantation failures in a case where implants were placed with atypical location. A surgery was made in order to remove implants failed and promotion of bone regeneration with hydroxyapatite and chitosan membrane barrier. The implant removed was evaluated with scanning electron microscopy and

study of X-ray scattering. The radiographic results demonstrate increase of bone tissue in areas where lesions previously existed, the electronic microscopic analysis showed that the titanium alloy used was Aluminium and presence of additional components that promote osseointegration. Concluding that important levels of osseointegration are obtained and the hydroxyapatite with chitosan membrane as osteoregeneradores potentials.

**Key words:** Implants, osteoregenerations, chitosan, hydroxyapatite.

## Introducción

Los implantes óseointegrados son un recurso terapéutico habitual y confiable en la solución de problemas clínicos, representando una alternativa para abordaje y reemplazo de dientes perdidos (1). El propósito principal de la implantología es establecer un anclaje para la construcción futura de una prótesis, con el fin de crear un resultado favorable y duradero, comprendiendo que el hueso maxilar y mandibular son tejidos vivos que no pueden ser alterados durante la cirugía. La colocación de los implantes simplifica la rehabilitación, sobre todo en aquellos casos difíciles de solucionar por las técnicas convencionales (2). Los avances en el estudio de los tejidos de soporte, (tejido óseo) han favorecido las terapéuticas de tratamiento, sin embargo, la mala planificación y el desconocimiento del tejido receptor causan desconexiones directas y estructurales entre el hueso vivo ordenado y la superficie de un implante sometido a carga funcional, en ocasiones, sin alterar el proceso por el cual se logra una fijación rígida clínicamente asintomática, de material aloplástico que se mantiene en el hueso con o sin carga (1,2). La formación de tejido óseo u osificación; se produce cuando se diferencian las células indiferenciadas en osteoblastos que secretan la matriz ósea orgánica y al poco tiempo se calcifican, básicamente el sitio donde se produce la osificación se denomina centro de osificación. El primer punto de osificación se llama centro primario de osificación

y los posteriores son centros secundarios. La osificación puede originarse desde varios puntos pero rápidamente se fusionan en un centro primario, la mayor parte del hueso se desarrolla y regenera a partir de este punto (3). Durante el crecimiento y regeneración ósea se mantiene la forma externa del hueso, esto se debe a que continuamente se produce una remodelación de la superficie del hueso, puesto que se deposita y se reabsorbe tejido óseo en distintas zonas (3,4). Desde el punto de vista biomecánico el remodelado óseo se divide en las siguientes fases (3):

- *Fase quiescente:* en esta fase el hueso se encuentra en condiciones de reposo. Los factores que comienzan el proceso de remodelado aún no son conocidos.
- *Fase de activación:* el primer proceso que ocurre es la activación de la superficie ósea previa a la reabsorción, por medio de la reducción de los osteoblastos maduros existentes en la superficie endóstica. Al quedar en exposición la superficie mineralizada se produce la atracción de osteoclastos circulantes que provienen de los vasos próximos.
- *Fase de reabsorción:* en esta fase los osteoclastos comienzan a reabsorber la matriz mineral y osteoide. Este proceso lo culminan los osteoclastos y permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz (TGF- $\beta$  factor transformante del crecimiento  $\beta$ ; PDGF factor de crecimiento).

- *Fase de formación:* en las zonas reabsorbidas existe un agrupamiento de preodontoblastos que son atraídos por factores de crecimiento que fueron liberados de la matriz y producen la quimiotaxis y además estimulan la proliferación celular. Los preostoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se va a unir al nuevo tejido y expresan proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), responsables de la diferenciación. Los odontoblastos ya diferenciados sintetizarán las sustancia osteoide que llenarán la zona.
- *Fase de mineralización:* a los 30 días de haber sido sintetizada la sustancia osteoide, se iniciará su mineralización, la cual acabará a los 130 días en el hueso compacto y a los 90 días en hueso esponjoso. Luego, comenzará de nuevo la fase de descanso.

Es a partir de las fases mencionadas desde donde se concibe el concepto de la regeneración ósea; que se basa en la formación de nuevo hueso para el relleno de defectos óseos; comprendiendo el uso de membranas con funciones de barrera aptas para evitar la infiltración en la zona de reparación de componentes celulares (células epiteliales y conjuntivas) distintos a células osteopromotoras, los primeros reportes científicos sobre regeneración ósea aparecen en la literatura a finales de la década de los años 50, donde se demostró crecimiento de nuevo hueso en fémur, cresta ilíaca y columna vertebral utilizando una barrera para impedir la invasión de tejidos blandos (4). La regeneración ósea es posible de obtener mediante la combinación de tres elementos: células viables, matriz extracelular y sustancias reguladoras insolubles (factores de crecimiento); sin dejar de mencionar factores locales que también son influyentes, como los entornos mecánicos y vasculares (5). El éxito de la regeneración ósea se relaciona con tres mecanismos (5):

- *Osteogénesis:* proceso de formación y desarrollo de hueso nuevo. Los materiales os-

teogénicos se derivan o se encuentran formados por tejido implicado en crecimiento y reparación, por ejemplo, el hueso autólogo, es decir, del mismo paciente.

- *Osteoinducción:* proceso de estimulación de la osteogénesis. Los materiales osteoinductivos son aquellos que se utilizan para mejorar la regeneración ósea, y el hueso puede crecer o extenderse por una zona donde normalmente no se encuentra. La regeneración ósea será estimulada por liberación de proteínas que facilitan la diferenciación celular. Son ejemplo de materiales osteoinductivos: el hueso autólogo en la fase de reabsorción que libera proteínas morfogenéticas, el plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) que estimulan la quimiotaxis, diferenciación y proliferación celular y las proteínas morfogenéticas.
- *Osteoconducción:* proporciona la matriz o estructura física apropiada para la deposición de hueso nuevo. Los materiales osteoconductores son guías para el crecimiento óseo y permiten que se deposite el hueso nuevo, el cual se formará por sustitución progresiva. Son ejemplos de materiales osteoconductores: hueso autólogo, fibrina autóloga, hidroxiapatita reabsorbible, sulfato de calcio, fosfato tricálcico, fibrina liofilizada, hueso desmineralizado, cristales cerámicos bioactivos.

Son los biomateriales aloplásticos, entre otros, los productos empleados para reproducir la función de tejidos vivos en los sistemas biológicos de forma segura, mecánicamente funcional y aceptable fisiológicamente, que son temporal o permanentemente implantados en el cuerpo y que tratan de restaurar el defecto existente y, en algún caso, conseguir la regeneración tisular (6). La ventaja más sobresaliente de los biomateriales como implantes, prótesis o dispositivos implantables, es su disponibilidad,

reproducibilidad y adaptación biomecánica. Su desarrollo, producción y aplicación se regula en el nivel internacional mediante las reglas de control, que emanan predominantemente de las normas establecidas por la "Food and Drug Administration" (FDA) en Estados Unidos y por las normas ISO en Europa. No obstante, el desarrollo de biomateriales no está excluido de sorpresas, unas veces muy satisfactorias y otras no tanto, pues a pesar de los controles de experimentación antes de su aprobación en aplicaciones humanas, los modelos experimentales que se utilizan no suponen más que aproximaciones del comportamiento que se debe esperar en humanos, pero no es hasta que se utiliza en la práctica quirúrgica o en la clínica, cuando se establece una comprobación del verdadero comportamiento de un determinado biomaterial (7).

Conociendo los factores fisiológicos es entonces vital conocer el tipo de rehabilitación que se realizará antes de colocar el implante, determinar el tipo de implante, número de implantes a colocar, inclinación y fundamentalmente zona anatómica a tratar, para evitar lesiones posteriores (8). Generalmente la literatura reporta un elevado número de casos exitosos pero inevitablemente también existen casos con resultados dudosos, algunos de estos resultados podrán etiquetarse como complicaciones y otros como fracasos (9). Las complicaciones y los fracasos pueden clasificarse como: biológicos versus mecánicos y quirúrgicos protésicos, vs. pero también, admiten otras clasificaciones en función de diferentes factores. La principal causa que conduce a una complicación o al fracaso de los implantes es la ausencia de un plan de tratamiento apropiado, tanto quirúrgico como restaurador. En este sentido, existen situaciones que pueden conducir al fracaso en la colocación de implantes, lo que puede influir en la decisión de algunos pacientes de no continuar con el tratamiento y retirarse los dispo-

sitivos, sin embargo, los defectos dejados en el tejido óseo deben ser corregidos posterior al retiro de los mismos. EL quitosano y la hidroxiapatita pueden resultar excelentes opciones en la regeneración de tejidos. La hidroxiapatita está influenciada por sus propiedades físicas y químicas, incluyendo el tamaño del grano, morfología del grano, estructura cristalina, porosidad, textura superficial y proporción factores que favorecen la regeneración del tejido óseo en el área afectada (8). Por otra parte las macromoléculas biológicas, naturales ofrecen la ventaja de ser muy similares al tejido humano, con lo que se evitan problemas derivados de la toxicidad y las respuestas inflamatorias crónicas, una de las propiedades de algunas macromoléculas naturales es que pueden ser degradadas por enzimas presentes en los organismos vivos, lo que garantiza, que dicha estructura será eliminada eventualmente de manera fisiológica, el quitosano, es un derivado de la quitina, con alto peso molecular y el segundo biopolímero natural más abundante en la naturaleza, con características policatiónicas muy importantes que le confieren la propiedad de ser utilizados en la regeneración de tejidos permitiéndose el ser aplicado como membrana de regeneración (9). El quitosano favorece la cicatrización, participando en procesos regenerativos y la adición de materiales inorgánicos como el fosfato tricálcico o la hidroxiapatita, promueven la diferenciación osteoblástica y el incremento de la síntesis de colágeno facilitando el desarrollo de osteoblastos (8,9). Es imprescindible un completo conocimiento anatómico y de los factores biológicos, así como, de los biomecánicos para lograr el éxito del tratamiento (9,10). Por desgracia, cada vez se dedica más tiempo a solucionar problemas creados debido a la inexperiencia y el creciente auge de la publicidad engañosa además de las prisas por colocar implantes. Son variadas las complicaciones por inexperiencia o improvisación, sin embargo, estas pueden llegar

a causar más daño que la pérdida preexistente de las piezas dentarias y/o tejido óseo, el caso clínico presentado a continuación es una evidencia de lo mencionado anteriormente.

## Reporte de caso

Paciente femenino, de 54 años de edad, que acude a la consulta odontológica refiriendo una dificultad a la fonación, masticación, enrojecimientos repetidos del labio superior, con episodios de desajustes protésico. Relata la colocación de implantes en la zona antero superior con fecha de un año, además de posterior colocación de prótesis fija. Al examen clínico se observa ausencia protésica, apariencia de un tejido blando bastante lesionado e inflamado, manifestándose la presencia de cuatro implantes colocados básicamente en la zona pre maxilar superior. Los dos implantes izquierdos demostraban falta de paralelismo con angulación mesiodistal inadecuada y los derechos bastante paralelos (Figura 1.a). Al examen radiográfico los dos implantes izquierdos evidentemente forman un triángulo con base ósea corroborando la clínica, además de una excesiva prolongación al piso de la fosa nasal del mismo lado que casi perfora la membrana nasal, sumando la pérdida ósea evidente, los implantes del lado homologo, presentan paralelismo entre ambos, sin embargo se evidencia pérdida ósea indiscutible alrededor de los implantes (Figura 1.b).

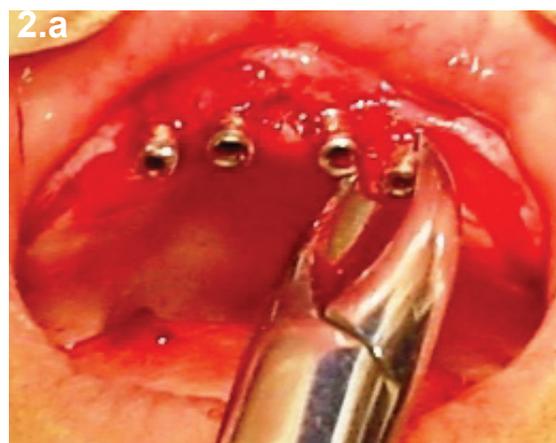


**Figura 1.** 1.a Aspecto clínico de la colocación de los implantes zonas enrojecidas y sangrado espontáneo



**Figura 1.b** apariencia radiográfica de la zona implantada con grandes irregularidades en el área y pérdida ósea alrededor de los implantes colocados.

Se indicó tomografía, pero la paciente refirió no poder realizarla debido a problemas económicos, se presentaron varios planes de tratamiento pero la paciente decide eliminarlos. Se decide intervención quirúrgica con la finalidad de retirar los implantes realizando remodelado y regeneración ósea con hidroxapatita (HA) y barrera con membranas de quitosano (MQ).



**Figura 2.** 2. a Maniobra quirúrgica en la eliminación de los implantes.



**Figura 2.b** Colocación de la hidroxiapatita y en el fondo se observan los implantes reclutados



**Figura 2.c** colocación de la membrana de quitosano para dar comienzo al proceso de regeneración ósea guiada.

Fue imposible la eliminación total de tres de los cuatro implantes debido a la excelente óseo integración lograda, así que, se procedió a realizar la técnica de reclutamiento óseo del implante dejándolos como parte del tejido y recubriendo lo expuesto con HA y MQ. Las secciones de implantes retiradas fueron evaluados con Microscop Electrónica de Barrido (MEB) y realización de Dispersión de Rayos X (EDX) para confirmar la composición del implante.

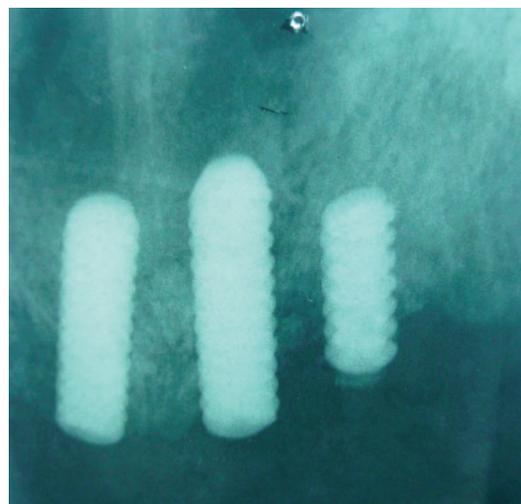
## Resultados

La primera evaluación clínica y radiográfica fue realizada a los treinta días de la in-

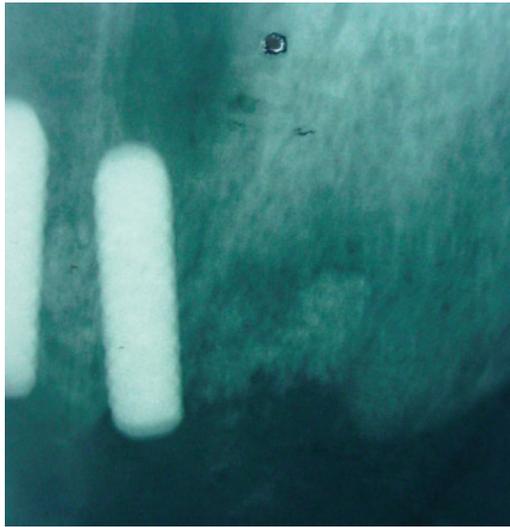
tervención, los tejidos blandos presentaban un aspecto fisiológica y anatómicamente aceptable, figura 3a, radiográficamente se observó aumento del tejido óseo, en las zonas donde previamente existían lesiones de pérdida ósea, es por ello, que puede considerarse a la hidroxiapatita y las membranas de quitosano como potenciales osteoregeneradores. Era evidente la cicatrización clínica y la recuperación ósea desde el punto de vista radiográfico evidenciando que el quitosano promueve la regeneración por segunda intención en lesiones de larga data.



**Figura 3. a** Apariencia clínica de la zona tratada.



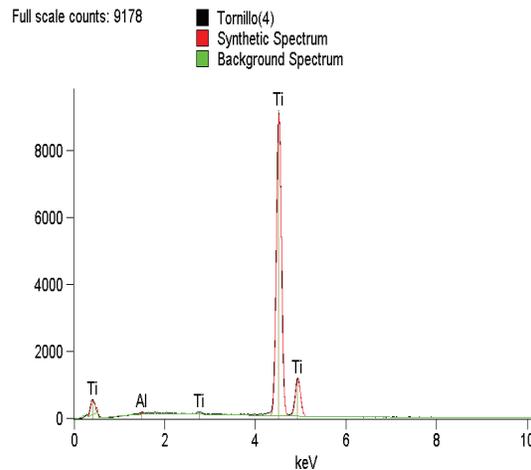
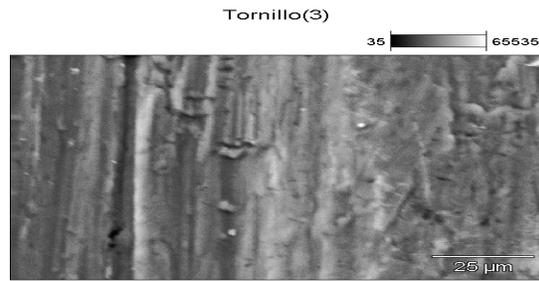
**Figura 3.b** Radiografía de tres implantes reclutados y zonas radiopacas que se corresponden con neoforma-



**Figura 3.c** Radiografía de la zona de extracción del implante, obsérvese la franca integración del material al tejido óseo preexistente y la formación de trabeculado óseo.

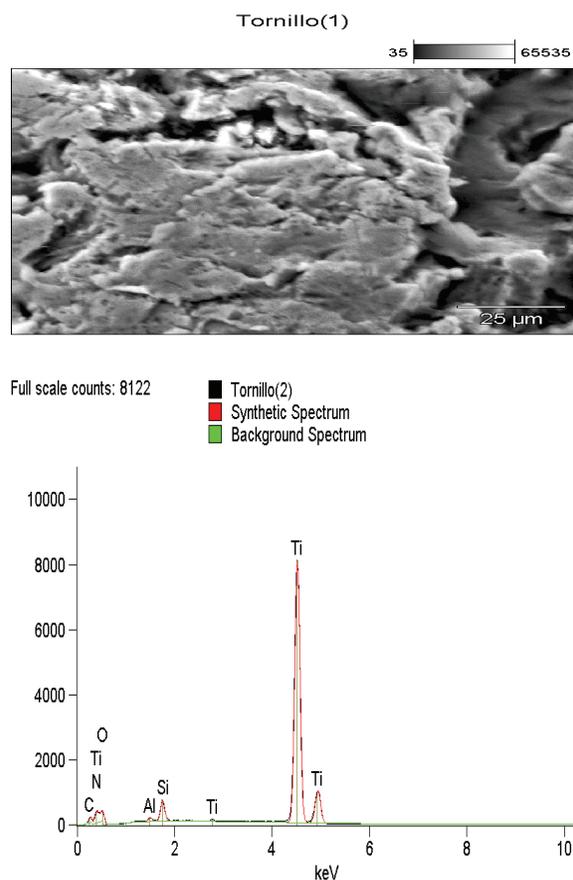
El implante retirado fue evaluado con MEB además de un estudio de EDX los resultados arrojan el análisis químico de los elementos, todo en el Laboratorio de Química Estructural de Materiales (LAQUEM) Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes.

En la figura 4 se muestran las características micro estructurales del implante que se encontraba fuera del tejido óseo a una magnificación de X: 2500 nótese la superficie en su totalidad con el rallado característico que presenta una superficie sometida a pulido. El EDX de la zona del implante fuera del tejido óseo demostró la composición básicamente de titanio y aluminio, principales componentes de una gran variedad de aleaciones de uso implantológico.



**Figura 4.** Fotografía electrónica del implante retirado en el área que se encontraba en contacto con el medio bucal X: 2500 y su respectivo EDX.

La figura 5 es la fotografía electrónica a una magnificación de X:2500 del área que estuvo en contacto con el tejido óseo demostrando una superficie escamosa con apariencia de posicionamiento de un segundo material biológico, el EDX demostró la presencia de silicio, carbono, oxígeno, nitrógeno, componentes responsables de la adhesión celular con predominio de titanio y trazas de aluminio.



**Figura 5.** Fotografía electrónica del implante retirado en el área que se encontraba en contacto con el tejido óseo X: 2500 y su respectivo EDX.

## Discusión

La falta de planificación en la colocación de dispositivos implantológicos pudiese catalogarse como uno de las principales fracasos en las técnicas de implantes de óseo integración. Existen estudios que demuestran que la falta de conocimiento anatómico más que la técnica quirúrgica y clínica son los que contribuyen al fracaso de un implante (10), este caso demuestra lo citado. El desarrollo de una buena historia clínica además de una valoración anatómica y funcional de la zona, determinará el éxito o fracaso de un tratamiento de este tipo, evitando complicaciones futuras. El retiro de

los implantes previa decisión y autorización del paciente, forman parte del plan de tratamiento a seguir por lo que deben tomarse las precauciones correspondientes evitando dejar defectos óseos que aunque ya existían es responsabilidad del clínico lograr eliminarlos. Los dos biomateriales colocados para regenerar el tejido perdido y mejorar la condición para una futura prótesis se comportaron como andamios de regeneración, utilizándolos como matrices cerámicas con matrices poliméricas naturales (9). Existen estudios clínicos que han evaluado la cicatrización y regeneración ósea a los siete y treinta días de implantación con resultados favorables (16,17) concordando con los resultados obtenidos en este caso. Cabe destacar la importancia de conocer las cinco fases de mineralización ósea donde a los 30 días de haber sido sintetizada la sustancia osteoide, se inicia su mineralización, la cual acaba a los 130 días en el hueso compacto y a los 90 días en hueso esponjoso (3), esto sin la presencia de materiales aloplásticos u orgánicos, evidentemente la reposición de la matriz inorgánica representada en este caso por la hidroxiapatita favoreció la mineralización ósea en periodos muchos más cortos evidenciándose en las imágenes radiográficas obtenidas. Para la realización de terapéuticas en regeneración ósea deben cumplirse con los parámetros establecidos como primordiales para ese fin, entre los que figura que el material implantado debe permanecer inalterable de cuatro a seis semanas después de su implantación (3), requisito con el que se cumplió en el reporte según la radiografía tomada al mes de la implantación del compuesto. En este caso se demostró la biocompatibilidad y capacidad de osteointegración de la hidroxiapatita entre la cerámica y el hueso huésped (11). La capacidad osteoconductora de la hidroxiapatita ha sido evidenciada en muchos experimentos (11,12,13) se demostró el aumento de trabeculado óseo presente en las radiografías de control. Cabe destacar que las

bondades del quitosano al ser utilizado como membrana barrera también han sido estudiadas con resultados favorables, se han utilizando cultivos celulares de diferentes tipos de células sobre quitosano demostrando su excelente citocompatibilidad, debido a su carácter catiónico, el quitosano es mucoadhesivo y las células se adhieren fuertemente al mismo, generalmente con buena proliferación. Este material ha demostrado ser osteo y neocondrogénico, y soportar y modular el crecimiento y proliferación de células vasculares, neuronales, fibroblastos, células epiteliales, además de osteoblastos y condrocitos (7). La MEB y el EDX demuestran claramente que la aleación utilizada es de titanio aluminio. Existen muchos estudios que evalúan la biocompatibilidad de diferentes materiales de uso común en la fabricación de implantes dentales, reportando que el titanio es el mejor material a escoger debido a su alta resistencia a la corrosión causada por el ambiente fisiológico y su estabilidad mecánica durante todo el proceso de cicatrización (13), junto con el aluminio son los materiales más favorables para ser usados en aleaciones de titanio con fines biomédicos (14,18).

## Conclusión

Actualmente es posible obtener niveles de oseointegración importantes sobre la superficie de los implantes, sin embargo, la falta de conocimiento del tejido óseo y la mala planificación clínica pueden llevar a fallas no siempre relacionadas al material, por otra parte existen biomateriales capaces de solucionar este tipo de situaciones manteniendo la salud integral del paciente en adecuadas condiciones, dependiendo básicamente de los conocimientos de la capacidad de cicatrización, reparación y remodelado de los tejidos, la hidroxiapatita acompañada de quitosano pueden convertirse en andamios prometedores en la regeneración de tejidos duros y blandos.

## Referencias

1. Almagro Z, Sáez R, Lemus L, Sánchez C. Incorrecta planificación en casos de implantes bucales óseointegrados. *Rev Cubana Estomatol.* 2009;6(1):123-140.
2. Cooper L, Masuda T, Whitson S, Yliheikkilä P, Felton D. Formation of mineralizing osteoblast cultures on machined, titanium oxide grit-blasted, and plasma-sprayed titanium surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 1(4):37-47.
3. Fernández I; Alobera M, Del Canto M; Blanco L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. Histología y fisiología del tejido óseo. *Revista Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 2006;(11):1.
4. Dinatale, E; Guercio, E. Regeneración ósea guiada (GBR). Revisión de la Literatura. *Acta Odontológica Venezolana* 2008;(46):4.
5. Oporto G; Fuentes R; Álvarez H; Borie E. Recuperación de la Morfología y Fisiología maxilomandibular: Biomateriales en regeneración ósea. *International Journal of Morphology* 2008;(26)4:853-859.
6. Lizarbe, M. Sustitutivos de los tejidos: de los biomateriales a la ingeniería tisular. *Rev De la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.* 2007(101);227-249.
7. Sastre R; De Aza S; San Román J. Biomateriales. Cooperación Iberoamericana CYTED. Editorial Faenza Editrice Iberica s.l. Italia. 2004.
8. Yépez J, Ortiz R, Velazco G, González A, Dávila D, Balza A, Millan A. Análisis microestructural de tres tipos de hidroxiapatita para aplicación clínica. *Acta Micros Ven* 2011;20(A):140-147
9. Mota J, Yu N, Caridade S, Luz G, Gomes M, Reis R, Jansen J, Walboomers X, Mano J. Chitosan / bioactivo membranas de cristal de nanopartículas de compuestos para la regeneración periodontal. *Acta Biomater* 2010;40(4):60-79
10. Gallego I, Sánchez M, Berini L, Gay C. Desplazamiento de un implante dental dentro del seno maxilar durante la segunda fase quirúrgica. *Avan en Periodon* 2002;14(2):81-88.
11. Lax L, Mesegue V, Vicente M, Alcaraz M, Ros M, Clavel P, Sepúlveda C, Meseguer V. Respuesta ósea al implante de espuma de hidroxiapatita (HA-02). Estudio experimental en conejos. *Rev Ortop Traumatol* 2005;4(9):293-300
12. Azorit C, Hervas J, Analla M, Carrasco R, Muñoz-Cobo J. Histological thin-sections: a method for the microscopic study of teeth in Spanish red deer (*Cervus elaphus hispanicus*). *Anat Histol Embryol* 2002;3(1):224-227.
13. Ikada D. Challenges in tissue engineering. *En Journal of The Royal Society Interface* 2006;3(10):589-601.
14. Vanegas J, Garzón D, Casale M. Interacción entre osteoblastos y superficies de titanio aplicación en implantes dentales. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2010;29(1):123-134.
15. Rubio J, Alonso L, Burgos M, García A, Alobera C, Clemente L, Munuera M, Respuesta ósea local en implantes metálicos en función del tiempo de implantación. *Rev.Metal* 2008;44 (3): 265-272.
16. Quintana-Díaz JC, Rodríguez Llanes R, Hernández-Cruz A. Empleo de la hidroxiapatita en la reparación ósea periapical. *Rev Cub Estomatol* 2004; 41 (3). Disponible en [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072004000300008&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072004000300008&lng=es&nrm=iso).
17. Velazco G, Ortiz R, González A, González G, Dávila L Hidroxiapatita sintetica y Tisuacryl® en lesiones periapicales. *ROLA.* 2010;5(1): 40-45
18. De la Roa, M; Cepeda, J. Regeneración ósea guiada de cara el año 2000 consideraciones clínicas y biológicas. *Revista ADM* 2000;26(4):147-153