



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Regeneración tisular guiada mediante membranas reabsorbibles de colágeno tras la extracción quirúrgica del tercer molar inferior incluido. Ensayo clínico randomizado a doble ciego.

Isidoro Cortell Ballester

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**REGENERACIÓN TISULAR GUIADA MEDIANTE  
MEMBRANAS REABSORBIBLES DE COLÁGENO TRAS LA  
EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DEL TERCER MOLAR  
INFERIOR INCLUIDO. ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO A  
DOBLE CIEGO.**

Tesis doctoral

Isidoro Cortell Ballester

Directores

Prof. Dr. Cosme Gay Escoda

Prof. Dr. Eduard Valmaseda Castellón

Tutora

María Cristina Manzanares Céspedes

Departament d'Odontostomatologia

Facultat d'Odontologia - Universitat de Barcelona



*“La mayor gloria en la vida no consiste en no caer, sino en levantarnos cada vez que caemos.”*

N. Mandela (1918-2013).

A mi mujer, Raquel, por su amor y su aliento constantes. Por apoyarme incondicionalmente en todos mis proyectos. Por sus consejos y su inteligencia. Por suplir mis carencias. Por su trabajo infatigable y su dedicación a los suyos. Por ser mi compañera de viaje.

A mis hijos, Inés, Manuel e Isidoro, mi inspiración. La luz de mis días.

A mis padres, Isidoro y Vicen, por educarme en la cultura del esfuerzo y el trabajo. Por su ejemplo de vida.

A mis hermanos, María, Pepe y Vicente por quererme tal y como soy.

A mi sobrina, María. Nuestra última incorporación.

A mi familia política. Mis suegros Manolo y Trini y mi cuñada María. Por hacerme sentir en familia desde el primer día y comprender mis numerosas ausencias.

# Agradecimientos

A la vida,

*“ ... que me ha dado tanto...”*

V. Parra (1917-1967).

A los Directores de la tesis, el Profesor Doctor Cosme Gay Escoda, Catedrático de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial de la Facultat d'Odontologia de la Universitat de Barcelona y al Profesor Doctor Eduard Valmaseda Castellón, Profesor Titular de Cirugía Bucal de la Facultat d'Odontologia de la Universitat de Barcelona, por sus sabios consejos durante la realización de esta investigación y durante la posterior redacción de la memoria. Mi más sincero agradecimiento.

Al Doctor José María Herráez Vila, por su paciencia y su disposición siempre positiva y conciliadora durante sus años en el Máster de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial de la Universitat de Barcelona. Por su eterna sonrisa. Descanse en Paz.

Al Doctor Rui Figueiredo, Profesor Asociado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universitat de Barcelona, por su empuje para que este trabajo acabara de realizarse y sobre todo por su amistad.

Al Profesor Leonardo Berini Aytés, Profesor Titular Emérito de la Facultad de Odontología de la Universitat de Barcelona, por haber sido una referencia durante mis años de estudiante.

A todos los Profesores del Máster de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial que durante mis años de residencia (2007-2009) me enseñaron todo lo que sé.

A Eva Capdevila, Secretaria del Máster de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial de la Universitat de Barcelona, por sus palabras, su paciencia y su alegría.

A mis compañeros de residencia en el Máster de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial, por todas las experiencias vividas junto a ellos. En especial a Miguel Ángel Vilchez Pérez, por su ayuda en el trabajo de campo realizado para esta tesis. Y a Sergi Sala Pérez mi compañero de carrera, de máster y un amigo fiel.

A Fabián Sanchis Gomar, por su inestimable ayuda para la culminación de este trabajo.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS



## Contenidos

MOTIVOS Y JUSTIFICACIÓN .....	10
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	14
Hipótesis.....	16
Objetivos.....	18
INTRODUCCIÓN.....	20
Membranas reabsorbibles frente a no reabsorbibles .....	24
Desarrollo de membranas de colágeno.....	27
Reticulación de colágeno sanitario inducido con ribosa.....	29
Colágenos reticulados porcinos I y III.....	33
Membranas de colágeno expuestas a la cavidad oral mediante dehiscencia espontánea.....	35
Técnica de doble capa para aumentar la duración de las membranas de colágeno reticuladas.....	43
Incremento de la estabilidad estructural de las membranas de colágeno mediante inmersión y tratamiento sistemático con tetraciclina y/o cloruro de trifeniltetrazolio. ....	48
MATERIAL Y MÉTODO .....	54
Material.....	56
Pacientes .....	56
Criterios de inclusión .....	56
Criterios de exclusión: .....	57
Equipo investigador .....	60
Instalaciones, equipos, instrumental y material utilizado .....	60
Método.....	64
Diseño experimental .....	64
Tratamientos y seguimiento.....	64

Primera sesión .....	65
Segunda sesión.....	65
Tercera sesión.....	68
Cuarta sesión .....	68
Quinta sesión .....	68
Sexta sesión.....	68
Variables determinadas .....	69
Variables independientes .....	69
Variables de respuesta.....	70
Análisis estadístico .....	72
Determinación del tamaño muestral.....	72
Tests estadísticos aplicados .....	73
RESULTADOS .....	76
Objetivo 1: .....	81
Objetivo 2: .....	87
Objetivo 3: .....	90
DISCUSIÓN.....	96
CONCLUSIONES .....	114
BIBLIOGRAFÍA.....	120
Índice de Tablas .....	142
Índice de Figuras .....	144
Abreviaturas .....	146

# **MOTIVOS Y JUSTIFICACIÓN**



La extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores (3MI) incluidos conlleva la aparición de un defecto óseo adyacente en la cara de las raíces distales de los segundos molares inferiores (2MI). La curación periodontal en la cara distal de los 2MI después de las extracciones quirúrgicas de los 3MI incluidos, se produce con la persistencia de defectos infraóseos y bolsas periodontales profundas en los pacientes, sobre todo cuando la posición de los terceros molares es mesioangular u horizontal. En los últimos años, se han realizado varios trabajos clínicos para valorar la eficacia de la regeneración tisular guiada RTG en el tratamiento de los defectos infraóseos y de las bolsas periodontales profundas de la cara distal del 2MI después de la extracción quirúrgica del 3MI incluido, con resultados contradictorios. Se han empleado membranas no reabsorbibles de politetrafluoroetileno expandido (PTFE-e), membranas reabsorbibles de ácido poliláctico y de colágeno e incluso se han utilizado injertos de substitutos óseos para la obturación de los defectos infraóseos, así como plasma rico en plaquetas (PRP). Así pues, con el fin de evaluar los efectos de la RTG mediante la utilización de membranas reabsorbibles de

colágeno sobre los defectos infraóseos y las bolsas periodontales profundas de la cara distal del 2MI tras la extracción quirúrgica de los 3MI en posición horizontal o mesioangular diseñamos un ensayo clínico randomizado a doble ciego. Se escogió como control la técnica quirúrgica habitual, consistente en la extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores incluidos y el legrado del defecto óseo sin la colocación de ningún tipo de material de relleno.

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## Hipótesis

La **hipótesis de trabajo** es que la RTG mediante la utilización de membranas reabsorbibles de colágeno tras la extracción quirúrgica de los 3MI incluidos en posición mesioangular u horizontal produce un aumento del nivel de inserción y del relleno óseo distal al segundo molar, así como una disminución de la profundidad de sondaje, en comparación con los controles.

La **hipótesis nula** es que la RTG mediante la utilización de membranas reabsorbibles de colágeno no constituye una técnica que mejore la curación del defecto óseo tras la extracción quirúrgica de los 3MI incluidos en posición mesioangular u horizontal.



## Objetivos

Evaluar los efectos de la colocación de una membrana reabsorbible de colágeno sobre la curación del defecto óseo distal al segundo molar después de la extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores incluidos en posición mesioangular u horizontal.

Este objetivo general se desglosa en los siguientes **objetivos específicos**:

1. Valorar los cambios en la profundidad del sondaje en la cara distal del segundo molar inferior a los 6 meses de la extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores incluidos cuando se ha realizado una regeneración tisular guiada con una membrana reabsorbible de colágeno, en comparación con el grupo control.
2. Cuantificar los cambios en el nivel de inserción en la cara distal del segundo molar inferior a los 6 meses de la extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores incluidos cuando se ha efectuado una regeneración tisular guiada con

membrana reabsorbible de colágeno, en comparación con el grupo control.

3. Determinar los cambios radiográficos del relleno del defecto intraóseo en la zona distal del segundo molar a los 6 meses de la extracción quirúrgica de los terceros molares cuando se ha implementado una regeneración tisular guiada con membrana reabsorbible de colágeno, en comparación con el grupo control.

# INTRODUCCIÓN



La extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores (3MI) incluidos conlleva la aparición de un defecto óseo adyacente en la cara de las raíces distales de los segundos molares inferiores (2MI). Diversos estudios han demostrado que la curación periodontal en la cara distal de los 2MI después de las extracciones quirúrgicas de los 3MI incluidos, se produce con la persistencia de defectos infraóseos y bolsas periodontales profundas en los pacientes con edades superiores a los 25 años, sobre todo cuando la posición de los 3MI es mesioangular u horizontal (1-8).

A lo largo de los años se han desarrollado diferentes técnicas tanto para la prevención como para la curación de los defectos periodontales infraóseos y de las bolsas periodontales profundas en la cara distal del 2MI después de la extracción quirúrgica del 3MI incluido (9-19). Entre ellas se encuentra la RTG, que consiste en la implantación quirúrgica de una membrana biocompatible (reabsorbible o no reabsorbible) que actúa como barrera física para no permitir la migración de la mucosa o encía distal del 2MI y del epitelio periodontal hacia la

base del defecto infraóseo y permitiendo así una restauración correcta de los tejidos óseos y de inserción (20). De no existir esta barrera, durante la cicatrización, el tejido epitelial migra de forma rápida hacia el defecto óseo, lo que dificulta la regeneración ósea. La RTG dificulta esta migración epitelial, con el objetivo de lograr una restitución *ad integrum* de los tejidos periodontales (Figura 1).

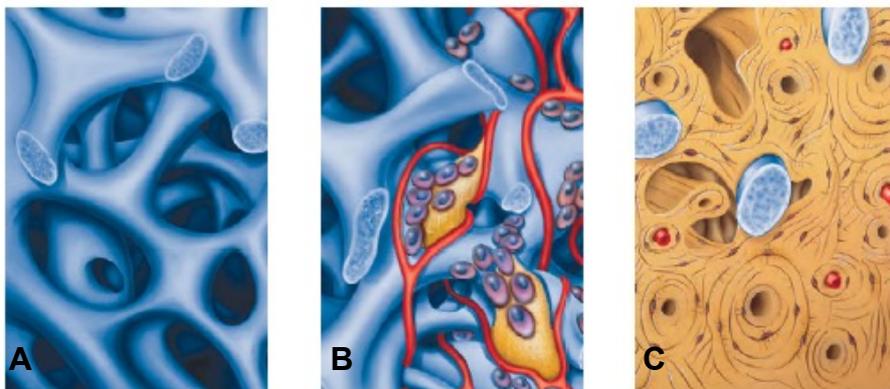


Figura 1. (A) Estructura de soporte de Geistlich Bio-Gide®. (B) Crecimiento interno de vasos sanguíneos y células generadoras de hueso. (C) Completa generación de hueso nuevo (imagen extraída con permiso de <http://www.geistlich-na.com>).

El concepto de regeneración periodontal fue definido por la Academia Americana de Periodoncia (21) como el proceso por el que la arquitectura y la función de los tejidos periodontales se renuevan completamente. Esto incluye la formación de nuevo tejido conectivo, cemento y hueso de soporte (22).

Actualmente continúa discutiéndose si la curación periodontal mediante la RTG representa una “restitutio ad integrum” o una curación por reparación (23).

En los últimos años, se han realizado varios trabajos clínicos para valorar la eficacia de la RTG en el tratamiento de los defectos infraóseos y de las bolsas periodontales profundas de la cara distal del 2MI después de la extracción quirúrgica del 3MI incluido, con resultados contradictorios. Se han empleado membranas no reabsorbibles de politetrafluoretileno expandido (PTFE-e), membranas reabsorbibles de ácido poliláctico y de colágeno e incluso se han utilizado injertos de substitutos óseos para la obturación de los defectos infraóseos, así como PRP (10, 11, 13-17, 24, 25).

## **Membranas reabsorbibles frente a no reabsorbibles**

Las membranas reabsorbibles ofrecen muchas ventajas en comparación con las no reabsorbibles. Aparte del hecho de que no hay necesidad de una segunda intervención quirúrgica para

retirar la membrana, presentan una mejor tasa de curación de los tejidos blandos (26-31).

Los materiales bioreabsorbibles que pueden utilizarse para la fabricación de membranas reabsorbibles pertenecen a los grupos de polímeros naturales o sintéticos. Los más conocidos y usados son los poliésteres alifáticos y el colágeno. Así pues, durante la última década las membranas se han compuesto de poliglicólidos, poliláctidos o copolímeros de los mismos, o bien de colágeno (32-38). Las cualidades de una gran variedad de membranas bioabsorbibles han sido ampliamente investigadas, tanto experimental como clínicamente (39-44). La mayoría de los investigadores y clínicos están de acuerdo en que, en comparación con las membranas no reabsorbibles, las membranas reabsorbibles presentan una menor tasa de complicaciones, y por lo tanto han sustituido en gran medida a las membranas no reabsorbibles de PTFE-e, lo que las ha convertido en el estándar para la mayoría de las actuaciones clínicas. En los pocos estudios bien diseñados que comparan las membranas reabsorbibles con las no reabsorbibles (28, 45,

46) no se encontró ninguna diferencia significativa entre las dos modalidades de tratamiento. Sin embargo, cabe señalar que Chiapasco y cols. (47), que llevaron a cabo una revisión sistemática de estudios comparativos entre membranas reabsorbibles y no reabsorbibles, concluyeron que sacar conclusiones definitivas era imposible debido a la falta de suficientes estudios bien diseñados.

El desarrollo de membranas bioabsorbibles para la RTG se inició a finales de los años 80, poco después de ser aceptado este concepto en Odontología. Sin embargo, a principios de los años 90, con el emergente uso de implantes endo-óseos y la creciente necesidad del desarrollo de los implantes, las membranas bioabsorbibles han recibido más atención. Se han observado éxitos terapéuticos, complicaciones y fracasos, la mayoría de estos últimos se han producido por reacciones inflamatorias en los tejidos adyacentes a algunas membranas reabsorbibles (48-52)

## **Desarrollo de membranas de colágeno**

Entre los diferentes materiales con los que se ha experimentado y que se han examinado clínicamente como productos regenerativos, el colágeno parece ser una opción óptima y se considera que cumple con la mayoría de los requisitos que se esperan de las membranas bioabsorbibles.

El colágeno es una familia de proteínas con una configuración de triple hélice bien determinada. Entre estas proteínas, el colágeno tipo I es el más prevalente, constituyendo aproximadamente el 25% de las proteínas del cuerpo humano y alrededor del 80% de las proteínas del tejido conectivo. El colágeno tipo I se polimeriza para formar agregados de fibras. En el cuerpo humano, el colágeno se remodela continuamente a través de procesos de degradación y de síntesis. El colágeno tipo I se degrada sólo por una enzima específica, la colagenasa, y es resistente a la degradación proteolítica no específica. La biocompatibilidad del colágeno, su biodegradabilidad y su baja inmunogenicidad hacen que sea

ventajoso para una amplia aplicación en disciplinas farmacéuticas o biotecnológicas.

El colágeno es un antígeno débil y la mayor parte de su antigenicidad reside en los telopéptidos terminales no helicoidales de la molécula. Estos terminales pueden ser eliminados por enzimas tales como la pepsina, que lo transforma en atelocolágeno. El atelocolágeno presenta una baja antigenicidad e inmunogenicidad (53, 54). Su relativa resistencia a la degradación, convierte al colágeno en una elección óptima para los dispositivos implantables. Las ventajas adicionales que posee son la hemostasia y quimiotaxis del ligamento periodontal y de los fibroblastos gingivales (55-57), la manipulación fácil y la capacidad para aumentar el espesor del tejido (32). Hasta donde sabemos, el colágeno reticulado para uso sanitario se introdujo por primera vez en 1984 con el propósito de ser utilizado para RTG, aplicando el colágeno tipo I y colágeno bovino dérmico tipo III entrecruzado con glutaraldehído. Cabe destacar sin embargo, que se debe tener especial cuidado para evitar la presencia de cualquier resto de

amidas o aldehídos en los productos finales, ya que éstos pueden inducir una inflamación severa y daño en los tejidos colindantes. Otras mejoras de laboratorio convirtieron estas membranas de colágeno reticuladas mediante gluteraldehído en un dispositivo seguro y eficaz (58, 59). La principal limitación de esta membrana es el tiempo relativamente rápido de absorción, que varía entre 4 y 8 semanas.

### **Reticulación de colágeno sanitario inducido con ribosa**

Puesto que la resistencia de las fibras de colágeno a la degradación se relaciona directamente con la densidad de los enlaces intermoleculares cruzados, se han utilizado varios métodos de reticulación del colágeno, incluyendo fijadores de aldehído e imidas y tratamientos tales como la hidratación y las radiaciones.

Los principales inconvenientes de este tipo de tratamientos son la toxicidad y la incapacidad de controlar con precisión el grado de reticulación. En 1988 Tanaka y cols. describieron una nueva

técnica para obtener colágeno reticular más seguro y clínicamente eficaz (60). Brevemente, su invención se basa en el hecho de que una matriz de colágeno glicosilada se puede convertir irreversiblemente a cadenas de polipéptidos de colágeno reticular mediante procesos de glicosilación no enzimática de las fibras de colágeno nativas. Los azúcares empleados como agentes de reticulación, especialmente la D-ribosa, normalmente no son tóxicos ni inmunogénicos.

Dado que el grado de reticulación se correlaciona con mejores características mecánicas y de biodegradación de la matriz de colágeno, esta puede ser fácilmente bioestabilizada durante el procedimiento mediante el control del grado de reticulación. Se ha sugerido que el azúcar ribosa prácticamente permite un grado ilimitado de reticulación, lo que proporciona una barrera de colágeno extremadamente resistente a la degradación enzimática (Figura 2). Clínicamente, las membranas de colágeno reticulado mantienen la integridad durante periodos de tiempo más largos (61).

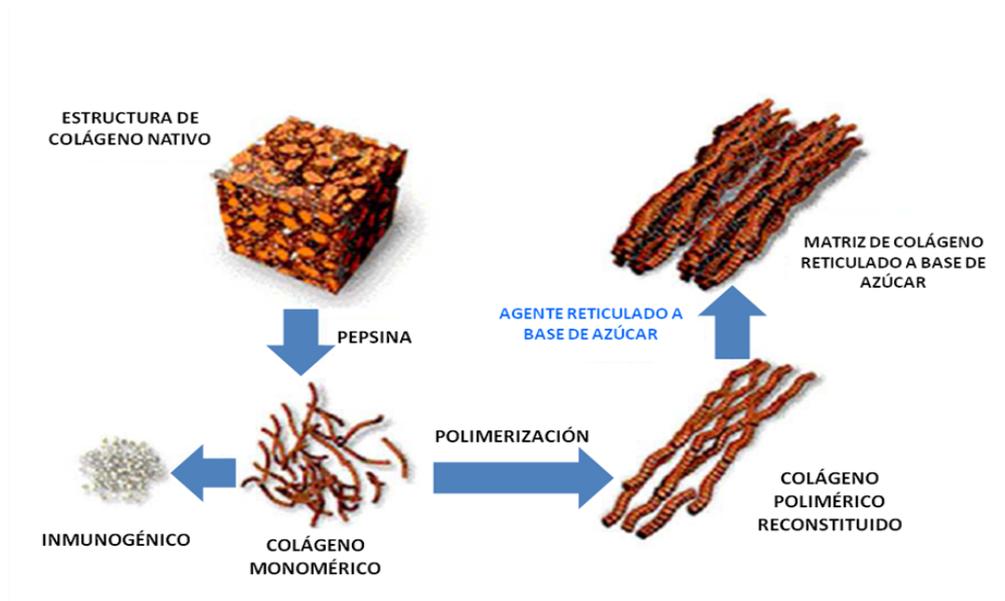


Figura 2. Esquema de la producción sintética de colágeno reticulado de aplicación biosanitaria mediante procesos enzimáticos.

Por otra parte, diversas investigaciones han mostrado que la degradación de las membranas de colágeno puede comenzar entre los 4 días y las 4 semanas después de su implantación (62, 63). Por consiguiente, se ha cuestionado si membranas que se degradan tan rápidamente pueden servir como barreras de tejido para la RTG. En la búsqueda de diferentes técnicas para retrasar la degradación de la membrana, von Arx y cols. (64) sugirieron que la combinación de una membrana bicapa de colágeno con una capa interna de polilactida puede

prolongar su función de barrera, así como mejorar sus propiedades biomecánicas. von Arx y cols. evaluaron una membrana híbrida biodegradable y bioreabsorbible de colágeno polilactida prototipo y la compararon con una membrana de PTFE-e colocadas en el canino y en zonas similares (64). El análisis histológico y morfológico de las muestras obtenidas 2 meses después, y los porcentajes de áreas que mostraron regeneración ósea, indicaron que donde se habían empleado membranas de PTFE-e se produjo una mejoría significativamente mayor que los sitios donde se emplearon las membranas experimentales. La membrana experimental indujo una infiltración moderada de linfocitos y células plasmáticas adyacentes a los espacios vacíos correspondientes a fragmentos de polilactida. Además, estas reacciones parecen provocar una reabsorción posterior del hueso recién formado. Estos hallazgos no se observaron con las membranas de PTFE-e. Finalmente, von Arx y cols. concluyeron que esta membrana prototipo no podía recomendarse para uso clínico (64).

## **Colágenos reticulados porcinos I y III**

En la búsqueda permanente de una membrana de colágeno mejorada que combinase una biodegradación óptima en relación con el tiempo, una alta vascularización, la integración favorable del tejido, y una baja reacción a cuerpo extraño, Rothamel y cols. (65) compararon la biodegradación de diferentes tipos de membranas de colágeno reticulado en ratas. Cinco tipos de membranas comercializadas disponibles y tres tipos de membranas experimentales se incluyeron en el estudio: (1) BioGide<sup>®</sup> (Geistlich Pharma North America, NJ, USA; porcina de colágenos I y III, no reticulado), (2) BioMend<sup>®</sup> (Sulzer Medica, Colla-Tec, Inc., Plainsboro, NJ, USA), (3) BioMendExtend<sup>®</sup> (Zimmer Dental Inc, Carlsbad, CA, USA; colágeno bovino tipo I), (4) Ossix<sup>®</sup> (3i, Colbar R&D Ltd, Ramat Husharon, Israel; colágeno I reticulado de procedencia bovina obtenido enzimáticamente), (5) TutoDent<sup>®</sup> (Tutogen, Carlsbad, CA, USA; colágeno I no reticulado), y (6) membranas experimental de colágenos I y III reticulados de procedencia

porcina (ME). Las muestras fueron asignadas al azar y aplicadas a ratas Wistar.

El examen histológico y morfológico de las muestras explantadas a las 2, 4, 8, 16, y 24 semanas mostraron que la mayor vascularización e integración tisular se produjo con las membranas BioGide<sup>®</sup> seguido por las BioMend<sup>®</sup>, BioMendExtend<sup>®</sup>, ME y TutoDent<sup>®</sup>, mientras que no se observó ningún cambio en las Ossix<sup>®</sup>. Posteriormente, la biodegradación de las membranas BioGide<sup>®</sup>, BioMend<sup>®</sup>, BioMendExtend<sup>®</sup> y ME fue más rápida que las TutoDent<sup>®</sup>. Las membranas Ossix<sup>®</sup> mostraron sólo una pequeña cantidad de biodegradación superficial a las 24 semanas tras la implantación. La biodegradación de las membranas TutoDent<sup>®</sup>, BioMend<sup>®</sup>, BioMendExtend<sup>®</sup>, y ME se asoció con la presencia de células inflamatorias (65) (Figura 3).

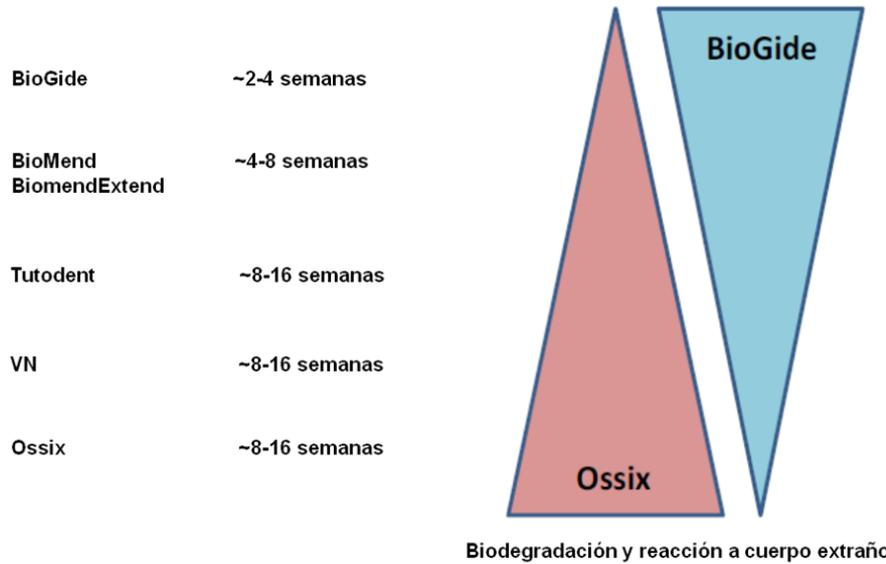


Figura 3. La biodegradación prolongada parece estar asociada con la integración del tejido, la vascularización, reacciones a cuerpo extraño y la frecuencia de dehiscencia del tejido. Figura modificada de Rothamel y cols. (65).

## Membranas de colágeno expuestas a la cavidad oral mediante dehiscencia espontánea

La mayoría de las membranas de colágeno comercialmente disponibles se han investigado ampliamente tanto en modelos animales (32, 33, 58, 66, 67) como en humanos (28, 59, 68-70) y los resultados clínicos han sido comparables a las membranas no reabsorbibles (71, 72).

Está generalmente aceptado que las membranas de colágeno muestran una menor incidencia de exposición espontánea al medio oral en comparación con las membranas no reabsorbibles, y a diferencia de las membranas no reabsorbibles, la curación del tejido blando tras la aplicación de membranas de colágeno produce menores tasas de infección (34, 35). En un estudio comparativo entre las membranas de PTFE-e, membranas de colágeno no reticuladas (BioGide<sup>®</sup>) y membranas de colágeno reticuladas (Ossix<sup>®</sup>), concluyeron que las reticuladas eran las más recomendables debido a que eran capaces de soportar mejor el proceso de curación (34). Este hallazgo se explica en parte porque en casos con exposición prematura al medio oral, las membranas de colágeno reticuladas tienen la capacidad de soportar la degradación bacteriana colagenolítica al tiempo que facilitan la cicatrización del tejido blando sobre las membranas expuestas (34).

En un intento para entender mejor la bio-durabilidad y la integridad de la membrana en los sitios tratados con colágeno reticulado frente al no reticulado, Tal y cols. (43) investigaron

clínica e histológicamente los sitios tratados mediante RTG en humanos y que presentaban dehiscencias mucosas espontáneas. En 52 pacientes, los defectos óseos fueron rellenados con xenoinjerto y cubiertos con membranas de colágeno reabsorbible: 26 con membranas de colágeno reticuladas (Ossix<sup>®</sup>) y 26 con membranas de colágeno no reticuladas (BioGide<sup>®</sup>). Se registraron la aparición de dehiscencias mucosas post-quirúrgicas espontáneas y exposiciones de las membranas. Los sitios quirúrgicos fueron controlados durante 6 meses antes de la colocación del implante. Durante el procedimiento de colocación del implante, se extrajeron muestras de tejido blando de 3 mm de diámetro de 18 membranas Ossix<sup>®</sup> y de 18 membranas BioGide<sup>®</sup> para el examen histológico. De los 52 implantes, 33 se encontraron intactos mientras que en 19 (36.5%), hubo exposición espontánea de la membrana. Trece de éstas (50%) eran membranas Ossix<sup>®</sup> y 6 (23.1%) eran membranas BioGide<sup>®</sup> ( $p < 0.05$ ). Los sitios de perforación sanaron clínicamente en un periodo de 2 a 4 semanas para ambos tipos de membranas. El análisis histológico reveló que 9 de las membranas Ossix<sup>®</sup> no

perforadas se encontraron intactas, mientras que en las perforadas, 5 se encontraron interrumpidas y no se detectaron las restantes. En cambio, en ninguna de las muestras de tejido se detectaron las membranas BioGide<sup>®</sup>. Por tanto, se concluyó que las membranas de colágeno reticuladas (Ossix<sup>®</sup>) eran más resistentes a la degradación que las membranas de colágeno no reticuladas (BioGide<sup>®</sup>). En ese sentido, las membranas Ossix<sup>®</sup> en los sitios no perforados mantuvieron la integridad durante los 6 meses que duró el estudio, mientras que las membranas BioGide<sup>®</sup> se desintegraron. En cambio, ninguno de los dos tipos de membrana resistieron a la exposición al entorno oral, y las membranas Ossix<sup>®</sup> presentaron un mayor porcentaje de perforaciones del tejido comparado con las membranas BioGide<sup>®</sup> (43).

No hay una explicación satisfactoria para la mayor incidencia de la exposición espontánea de las membranas reticuladas en los sitios tratados en comparación con las membranas no reticuladas. Si se tiene en cuenta la observación de que el grado de reticulación está inversamente asociado con la

fijación y la proliferación de fibroblastos y osteoblastos humanos en el ligamento periodontal, observado en cultivos *in vitro* (38), la tendencia de las membranas reticuladas a separarse del tejido conectivo adyacente puede deberse a la falta de fijación entre los dos y a la falta de vascularización de la membrana en las primeras fases del proceso de curación.

Este fenómeno ha sido descrito por Rothamel y cols. (65), quienes examinaron la biodegradación de membranas de colágeno con distinto grado de reticulación en ratas y encontraron que las membranas Ossix<sup>®</sup> mostraban únicamente una ligera vascularización superficial y una mínima reabsorción superficial tras 24 semanas comparadas con las membranas BioGide<sup>®</sup>, las cuales mostraron vascularización temprana y sobre un 80% de reabsorción tras 8 semanas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en dicho estudio animal se llevó a cabo un cierre completo en bolsas subcutáneas extraorales, mientras que en el estudio en humanos (43) un significativo número de injertos fueron expuestos espontáneamente al medio oral. No obstante, el patrón de crecimiento óseo

mostrado en el estudio llevado a cabo por Tal y cols. (43) incluyó osificación de la membrana por debajo de las sujeciones de la misma y nuevo crecimiento óseo adherido a la membrana.

Aunque este estudio (43) estuvo enfocado a la biodurabilidad de la membrana más que a la regeneración ósea por debajo de la membrana, hay que remarcar que una reciente evaluación histológica de los cambios durante la osificación y los eventos celulares durante la RTG ha mostrado que en maxilar de ratas, las membranas no reticuladas (BioGide®) injertadas en defectos óseos se integran de tal forma que es difícil distinguir el tejido óseo derivado de la membrana del generado en el defecto óseo (73). Basándose en estas observaciones, estos autores sugieren que las membranas no reticuladas participan en la diferenciación osteogénica (73).

Los hallazgos descritos por Tal y cols. (43, 44) están en concordancia con los de von Arx y cols. (37), quienes encontraron que en cráneos de conejos, las membranas de

colágeno reticuladas muestran una integridad más prolongada en comparación con las no reticuladas.

Los estudios de Tal y cols. (43, 44) están en desacuerdo con la interpretación de que en los casos en los que se da una exposición prematura, las membranas de colágeno reticuladas tienen “la capacidad de soportar la degradación del colágeno por la acción bacteriana” cuando se exponen debido a una dehiscencia del tejido blando (34). Hay que destacar que se observaron largas crestas epiteliales en varias de las lesiones perforadas curadas, asociadas con el grupo tratado con membranas reticuladas. La aparición de crestas similares ha sido previamente descrita por Tal y Dayan (74) en muestras humanas obtenidas de perforaciones tempranas de la mucosa bucal sobre implantes sumergidos. Aunque no existen pruebas científicas, sería lógico asumir que esas crestas son restos del retroceso del tejido epitelial que separa la membrana expuesta del tejido conectivo gingival perforado durante las fases tempranas de la curación y antes de que la membrana expuesta se reabsorba.

Para una mayor comprensión de la biodegradación de las membranas de colágeno reticuladas y no reticuladas, se llevó a cabo un estudio en animales en el que las membranas se expusieron experimentalmente al medio oral (44). En 8 gatos, se efectuaron 48 procedimientos quirúrgicos, 3 a cada lado del paladar. Se realizaron 32 perforaciones del tejido blando y 16 incisiones formando aletas. Se situaron discos de membranas reticuladas o no reticuladas debajo de las perforaciones y de la mucosa periférica y se dejaron expuestas (grupo experimental), o cubiertas debajo de las aletas (grupo control). Las 4 modalidades de tratamiento fueron distribuidas equitativamente entre los 8 animales. Se obtuvieron muestras de cada modalidad a los 7 y a los 28 días de la intervención. El análisis histológico reveló que ambos tipos de membrana permanecieron intactas en los sitios de control tras 28 días. Tras 7 y tras 28 días, las membranas reticuladas se encontraron interrumpidas en 3 y en 2 sitios experimentales respectivamente y no se detectaron las membranas en el resto de sitios. No existieron diferencias significativas en los sitios de control y entre ambos tipos de membrana en función de los

tipos de tratamiento. Los autores concluyeron que, si eran cubiertas, ambos tipos de membrana eran resistentes a la degradación tisular y mantenían la continuidad a lo largo del estudio. Sin embargo, ninguna de las membranas era resistente a la degradación si era expuesta al medio oral. La penetración del tejido conectivo entre la membrana y el hueso era patente, así como la separación de las sujeciones. En este sentido, los especímenes de membranas reticuladas tras 7 días mostraron desintegración debajo de la perforación. Además se observó un crecimiento de tejido granuloso así como migración epitelial periférica. Más aún, el infiltrado inflamatorio fue abundante alrededor y entre las capas de las membranas (44).

### **Técnica de doble capa para aumentar la duración de las membranas de colágeno reticuladas.**

Se han efectuado diversos estudios en busca de fórmulas que alarguen la actividad funcional de las membranas de colágeno *in vivo*, ya que convencionalmente se acepta que cuanto más tiempo permanece intacta la membrana, mejor resulta la RTG.

Diversos estudios han mostrado la rápida degradación que sufren las membranas de colágeno. Por ejemplo, se ha demostrado que 4 semanas después de la implantación subcutánea de las membranas BioGide® en el cráneo de ratas, se produce una reducción del grosor de la membrana en combinación con una biodegradación prácticamente completa (62, 65). En perros de raza Mongrel se implantaron diferentes tipos de membranas mediante incisiones en el paladar del animal cerradas a modo de bolsillo, y se observó una degradación de moderada a total al cabo de 4 a 8 semanas tras el implante, en todos los tipos de membrana (63).

Se ha sugerido que la aplicación de una segunda capa de membrana BioGide® (técnica de doble capa) puede reducir el micromovimiento y mejorar su estabilidad, y por tanto aumentar su efecto protector en la zona por debajo de la membrana (75).

Kozlovsky y cols. (76) investigaron la influencia de la adición de una capa adicional de membrana sobre la durabilidad, midiendo de forma cuantitativa la degradación *in vivo* de las membranas compuestas por una o dos capas de BioGide®. El

grado de degradación de la membrana se determinó mediante histoquímica midiendo la cantidad de colágeno marcado con biotina. Se crearon dos defectos óseos circulares de 5 mm de diámetro en el cráneo de ratas Wistar y se implantaron discos de membranas BioGide® de una o de dos capas. Los animales fueron sacrificados tras 4 y 9 semanas y se practicó un análisis histológico de las muestras. Las membranas fueron incubadas con estreptavidina conjugada con enzima peroxidasa y se usó aminoetil carbazol como sustrato para la detección del colágeno biotinilado. La degradación de las membranas monocapa tras 4 semanas fue de un 60%. Una reabsorción similar de colágeno se halló en membranas de doble capa (60%). Sin embargo, el contenido total de colágeno en las membranas de doble capa fue aproximadamente el doble que en las monocapa. Por lo tanto la cantidad de colágeno residual tras 4 semanas fue notablemente mayor en los sitios con implante de membranas doble capa. La proporción de degradación del colágeno a las 9 semanas fue similar en ambos tipos de membrana (~80%). Más aún, el grosor residual de las membranas doble capa en relación a las monocapa fue

del 81% y del 74% tras 4 y 9 semanas, respectivamente. Por tanto, aunque la proporción de degradación de colágeno es similar en ambas configuraciones, la aplicación de una segunda capa de BioGide® resulta en un significativa mayor cantidad de colágeno residual, al menos en ratas tras 9 semanas de la intervención quirúrgica (76).

Debido a que el grosor de la membrana se redujo aproximadamente un 30% entre las semanas 4 y 9 mientras que la superficie de colágeno se redujo entre un 50 y 60% en ese periodo, podría sugerirse que la reabsorción interna es más marcada que la externa (76).

En este sentido, la membrana BioGide® está estructurada como un sistema poroso interconectado, con grandes intersticios, muy adecuada para la formación de vasos sanguíneos transmembrana (77), lo que facilita su reabsorción (38, 77). De hecho, la vascularización a través de la membrana se puede observar a las 4 semanas de la implantación y se define totalmente a través de las capas de la membrana a las 9 semanas.

Schwarz y cols. (77) propusieron que el proceso de vascularización puede contribuir al proceso de degradación, ya que los monocitos que penetran a través de las paredes de los vasos sanguíneos pueden diferenciarse en macrófagos.

Como se ha comentado anteriormente, el grado de degradación de membranas mono o doble capa es similar (~80%) aunque el grosor sea el doble (76). Por tanto parece que el proceso de vascularización no se dificulta en las membranas doble capa, ya que la vascularización es fundamental para la reabsorción del colágeno (77).

Se ha afirmado que incrementar el grado de reticulación entre las moléculas de colágeno tiene un efecto negativo sobre la biocompatibilidad de la membrana (38, 77) y sobre la integración en el tejido y la vascularización, e inhibe la fijación y proliferación de fibroblastos y osteoblastos del ligamento periodontal (38, 65).

Usar una segunda capa de membrana reticulada y absorbible evita estas desventajas, al tiempo que extiende la longevidad

de la membrana. De hecho, en el estudio de Kozlovsky y cols. (76), los especímenes de membrana de doble capa tras 9 semanas claramente mostraban osificaciones *de novo* insertas en el tejido osteoide, lo que confirma un fenómeno previamente descrito por otros investigadores (43, 44, 73).

Aunque este descubrimiento no ha sido totalmente explicado, se puede especular que el significativo incremento del grosor de la membrana y su longevidad resulta en una angiogénesis y en un aumento de la población celular de la matriz de colágeno, lo que conduce a mayor proliferación celular, diferenciación y osificación.

### **Incremento de la estabilidad estructural de las membranas de colágeno mediante inmersión y tratamiento sistemático con tetraciclina y/o cloruro de trifeniltetrazolio.**

La ruptura *in vivo* de colágeno de uso sanitario ha sido exhaustivamente investigada. La colagenasa, enzima responsable de la biodegradación del colágeno, pertenece a la familia de enzimas de las metaloproteinasas (MMPs), presente

en los tejidos de los mamíferos. La colagenasa, que es producida por un gran número de tejidos y tipos celulares, degrada el colágeno como parte de la remodelación fisiológica del tejido conectivo. Se cree que los neutrófilos, monocitos y fibroblastos juegan un papel principal en los mecanismos de degradación del colágeno en la curación de heridas mediante la liberación de MMPs (78, 79).

La biodegradación *in vivo* de las membranas de colágeno depende de la actividad colagenolítica. Por tanto, se ha sugerido que, además de incrementar la estabilidad estructural del colágeno mediante reticulación, la inhibición de las MMPs puede ayudar a ralentizar la degradación del colágeno (80). Se ha demostrado que la tetraciclina, un antibiótico con propiedades anti-colagenolíticas, inhibe la actividad de las MMPs (81, 82). En ese sentido, se ha demostrado que el uso de membranas de PTFE-e recubiertas de tetraciclina resulta en un aumento de la inserción periodontal clínica, probablemente debido a su actividad antimicrobiana (83). Igualmente, la modulación del proceso herida-curación ha tenido resultados

satisfactorios mediante la aplicación de una sub-dosis de cloruro de trifeniltetrazolio (TTC), que, aunque no tiene propiedades antimicrobianas, es un agente inhibidor de las MMPs, probablemente por su propiedad quelante sobre los iones  $\text{Ca}^{+2}$  y  $\text{Zn}^{+2}$  (84).

Adicionalmente, se ha observado que las citoquinas proinflamatorias como el factor alfa de necrosis tumoral ( $\text{TNF-}\alpha$ ), interleucina (IL) 1 beta ( $\text{IL-1}\beta$ ) y 6 ( $\text{IL-6}$ ), se inhiben durante el tratamiento con tetraciclinas. Este fenómeno también reduce la cantidad de MMPs presente en los tejidos inflamados, contribuyendo a la reducción de la actividad colagenolítica (85).

Siguiendo este razonamiento, se ha evaluado el efecto de la inmersión de membranas de colágeno en soluciones de diferentes concentraciones de TTC (86). Las membranas se incubaron en una solución salina de tampón de fosfatos o en TTC hidrocloreuro en concentraciones de 5, 50 o 100 mg/mL. Las membranas impregnadas o no con TTC fueron incubadas con colagenasa de origen bacteriano o en cultivos celulares de líneas óseas. Se observó la degradación de las membranas a

los 2, 4, 7 y 14 días. Las membranas incubadas en la solución 50 mg/mL de TTC mostraron el tiempo de degradación más largo en los dos medios de cultivo. Por lo tanto se consideró la condición más efectiva para retrasar la degradación de las membranas de colágeno (86).

Estos resultados sugieren que la inmersión del colágeno en TTC antes de la implantación puede retrasar la degradación del colágeno también *in vivo*. Esta hipótesis fue comprobada por Zohar y cols. (87), quienes comprobaron el efecto del tratamiento de membranas de colágeno con diferentes concentraciones de TTC antes de ser implantadas en el cráneo de ratas, sobre la degradación del colágeno. Previamente las membranas fueron marcadas con biotina. Tras el periodo de tratamiento se obtuvieron cortes para análisis histológico que se incubaron con avidina marcada con enzima peroxidasa para detectar el contenido restante de colágeno biotinilado. La intensidad de la tinción de las membranas incubadas en 50 mg/mL de TTC fue 11 veces mayor que la de las membranas control. Por tanto, esta concentración de TTC

(50 mg/mL) parece una forma efectiva, práctica y simple de reducir la degradación *in vivo* de las membranas de colágeno.

Sin embargo, no se ha dado respuesta a la cuestión de si la administración de dosis sub-antimicrobianas de TTC puede tener efecto sobre la degradación *in vivo* de las membranas de colágeno. Un estudio en modelo animal ha evaluado la degradación *in vivo* de membranas de colágeno tratadas con TTC en combinación con la administración sistémica de TTC, y ha mostrado que esta técnica puede ofrecer un tratamiento alternativo para reducir la biodegradación y aumentar la durabilidad de ciertas membranas de colágeno (88).



# **MATERIAL Y MÉTODO**



## **Material**

### Pacientes

Este ensayo clínico aleatorizado a doble ciego se realizó reclutando pacientes derivados por el Servei Català de Salut – Consorci Sanitari Integral para la extracción de los terceros molares inferiores (3MI).

Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de la Clínica Odontológica Universitaria de la Universitat de Barcelona. Así mismo, se siguieron las recomendaciones de la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica en humanos.

En el Estado Español, los ensayos clínicos han sido objeto de regulación en el Real Decreto 223/2004 de 6 de Febrero. Nuestro estudio se realizó conforme a estas normativas.

### *Criterios de inclusión*

Los pacientes fueron incluidos en el estudio en el caso de que cumplieran todos los criterios detallados en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios de inclusión

---

Pacientes sanos (ASA I o II (89, 90)) de ambos géneros

Edad mayor o igual 26 años

Posición mesioangular u horizontal del cordal respecto al eje longitudinal del 2MI

Retención mucosa total

---

*Criterios de exclusión:*

Los pacientes fueron excluidos del estudio en caso de tener alguno de los criterios detallados en la tabla 2.

Tabla 2. Criterios de exclusión

---

Ausencia del 2MI y primer molar adyacentes al cordal

Enfermedad periodontal avanzada o activa

Embarazo o lactancia

Corona protésica en el 2MI

Caries u obturaciones distales en el 2MI

Enfermedades sistémicas graves que se manifiesten durante el seguimiento y puedan influir en el mantenimiento de salud periodontal

Tratamiento prolongado con medicamentos que se asocian a hipertrofia gingival o que provocan inmunodepresión

Negativa al seguimiento

---

Previamente a la inclusión, todos los pacientes (un total de 73 pacientes fueron contactados) fueron informados del propósito del estudio y los beneficios y riesgos de participar en él. Trece de ellos rehusaron participar por diversas razones. Sesenta pacientes dieron su consentimiento por escrito y por tanto fueron incluidos. De estos, 4 fueron excluidos por no acudir a las visitas de seguimiento, por lo que un total de 56 pacientes fueron finalmente considerados en el estudio (Figura 4).

Atendiendo a los objetivos del estudio, los pacientes se dividieron de forma aleatoria en dos grupos. En el grupo experimental se aplicó un tratamiento de RTG (grupo RTG) mediante la implantación de una membrana reabsorbible de colágeno. Para observar la eficacia de esta intervención, los pacientes del grupo control se trataron de manera idéntica a los del grupo RTG pero sin implantarles la membrana reabsorbible.

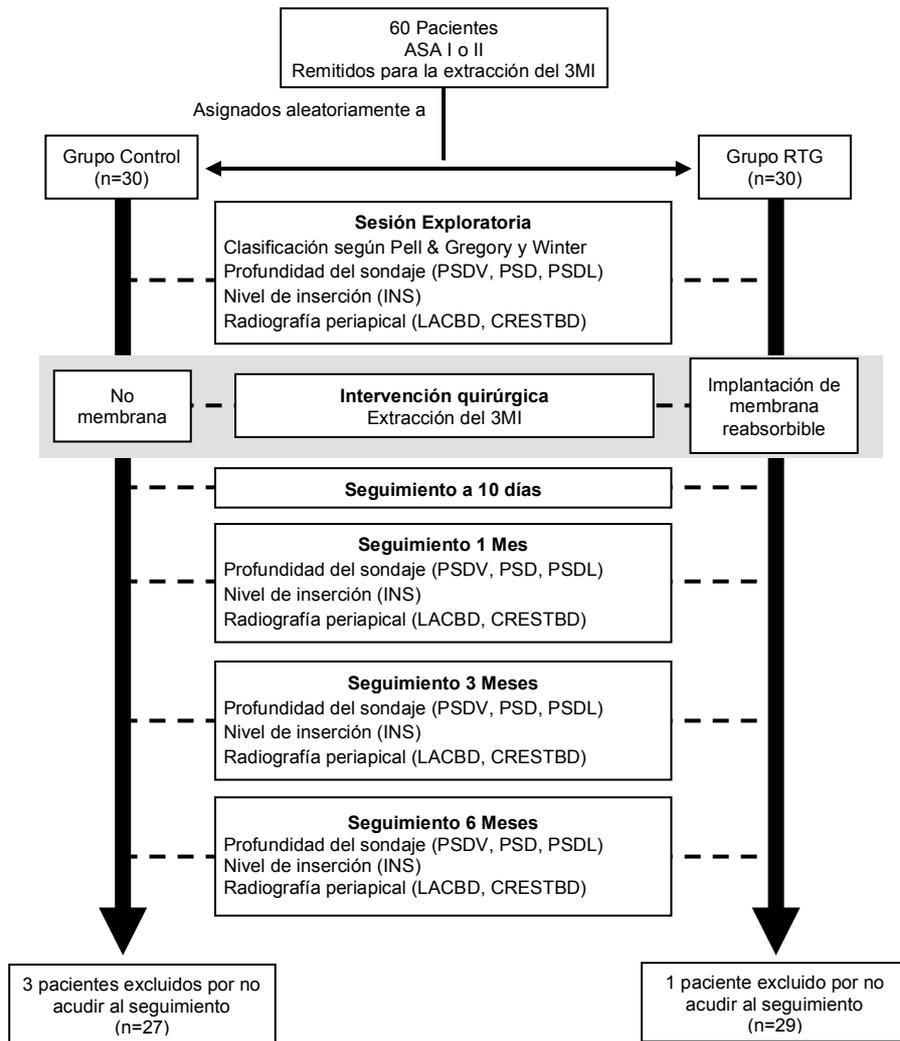


Figura 4. Esquema del diseño experimental.

### Equipo investigador

La extracción del 3MI y la colocación de la membrana reabsorbible de colágeno se llevaron a cabo siguiendo la técnica operatoria habitual. La intervención quirúrgica fue siempre efectuada por el mismo cirujano. Las mediciones preoperatorias de la profundidad de sondaje, el nivel de inserción del 2MI adyacente a la zona de extracción, así como la realización de la radiografía periapical con posicionador radiográfico y las evaluaciones clínico-radiológicas al mes, 3 y 6 meses postoperatorios fueron efectuadas siempre por el mismo investigador, diferente del que hizo la intervención quirúrgica. Este segundo investigador no supo en ningún momento si el paciente que estaba valorando había sido incluido en el grupo control o en el grupo RTG.

### Instalaciones, equipos, instrumental y material utilizado

El presente trabajo de investigación se implementó en la Clínica Odontológica Universitaria, en el marco de la actividad clínica del Máster de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial

de la Universitat de Barcelona. Se dispuso de boxes aislados para llevar a cabo las visitas, las intervenciones quirúrgicas y las revisiones clínicas y radiológicas de los pacientes.

En la Tabla 3 se detalla el equipamiento presente en las citadas instalaciones y que se utilizó en el presente estudio.

Tabla 3. Equipos utilizados en el estudio

---

Aparato de radiografía intraoral ( Kodak 2100®, Kodak Dental Systems, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA)
Micromotor quirúrgico eléctrico de bajas revoluciones (SI 915 Implantmed®, W&H Dentalwerk, Bürmoos, Austria)
Pieza de mano (KaVo 3610®, KaVo, Biberachan der Riss, Alemania)
Mesa de Mayo
Cámara fotográfica (Kodak AZ362®, Kodak Digital Cameras, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA)

---

Además de este equipamiento, se utilizó el instrumental detallado en la Tabla 4.

Tabla 4. Instrumental utilizado en el estudio

---

Jeringa metálica tipo Carpule para anestesia regional.
Abrebocas de goma tipo McKesson.
Separadores de Farabeuf.
Separador de comisuras de Martin-Simplex.
Separador de Minnesota.
Mango de bisturí del número 3.
Tijeras de Metzenbaum rectas.
Periostótomo de Freer y elevador de periostio de Williger.
Pinzas de campo.
Pinzas de disección con dientes y sin dientes.
Pinzas hemostáticas o mosquito tipo Halstead sin dientes.
Curetas dobles tipo Lucas.
Portaagujas de Mayo.
Pieza de mano de baja velocidad.
Fresa redonda de carburo de tungsteno del número 8.
Botadores rectos y botadores en T de Pott.
Sonda periodontal de Michigan.
Espejo intraoral.

---

El siguiente material fungible (Tabla 5) fue utilizado en el estudio.

Tabla 5. Material fungible utilizado en el estudio

---

Membranas reabsorbibles de colágeno de 25 x 25 mm (Bio-Gide®, GeistlichPharma AG, Wolhusen, Suiza).
Anestésico local [Articaína 4% con adrenalina 1:100.000 (Artinibsa®, Inibsa, Barcelona, España)].
Povidona yodada (Betadine®, Meda Pharma, Solna, Suecia).
Clorhexidina 0,2% (Perio-Kin®, Laboratorios Kin, Barcelona, España).
Ibuprofeno (Espidifen®, Zambon, Barcelona, España)
Metamizol (Nolotil®, BoehringerIngelheim, Barcelona, España)
Clindamicina (Dalacin®, Pfizer, Madrid, España)
Amoxicilina (Clamoxyll®, GlaxoSmithKline, Madrid, España)
Sutura seda 3/0 con aguja C-16 (Silkam®, Braun, Barcelona, España).
Hojas de bisturí del nº 15 (Aesculap®, Braun, Barcelona, España).
Material fungible general: Guantes estériles, batas estériles, tallas estériles, agujas, gasas, agua destilada estéril, jeringas de plástico de 5 cc.

---

## **Método**

### Diseño experimental

Para dar respuesta a los objetivos planteados, se diseñó un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego con 2 grupos paralelos. Este tipo de estudio permite observar el efecto del tratamiento experimental en la evolución clínica de los pacientes sin los sesgos que podría introducir el conocimiento del tipo de tratamiento aplicado tanto por el mismo paciente como por el equipo investigador.

Para el diseño del estudio se siguieron las normas para la publicación de ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos de la declaración CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (91).

### Tratamientos y seguimiento

Cada paciente fue sometido a una sesión exploratoria previa, una intervención quirúrgica y 4 controles postoperatorios (10 días, 1 mes, 3 meses y 6 meses transcurridos desde la operación).

### *Primera sesión*

Durante la primera sesión, se cumplimentó la historia clínica y se hizo una radiografía periapical, se registró la posición de 3MI (angulación del eje longitudinal) según las clasificaciones de Pell & Gregory y Winter (92, 93) y el tipo de retención (mucosa total, ósea parcial, ósea total).

### *Segunda sesión*

Durante la segunda sesión se efectuó la extracción quirúrgica bajo anestesia local [articaína 4% + adrenalina 1:100.000 (Artinibsa®, Inibsa, Barcelona, España)], siguiendo la técnica habitual que consistió en una incisión de Neumann parcial, el levantamiento de un colgajo mucoperióstico, la realización de ostectomía y odontosección mediante pieza de mano y fresa de carburo de tungsteno del número 8 irrigando con agua destilada estéril, legrado y limpieza del lecho quirúrgico y sutura. Se realizó ostectomía en dos casos y ostectomía con odontosección en el resto de los casos. El legrado y la eliminación de los restos del folículo dental y del tejido de granulación se realizaron con cureta doble acodada de Lucas.

Al finalizar la limpieza de la zona operatoria, en los pacientes del grupo de estudio, se adaptó una membrana reabsorbible de colágeno de origen porcino de 25 x 25 mm (Bio-Gide®, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Suiza), de modo que se extendiera 3 mm más allá del margen del defecto óseo y se suturó con seda 3/0 y aguja C16 (Figura 5). En los pacientes del grupo control, se hizo la manipulación de forma similar sin colocar ningún tipo de membrana.

El investigador encargado de los controles postoperatorios no participó en las intervenciones quirúrgicas. El paciente permaneció cubierto en todo momento, dejando sólo al descubierto la zona a intervenir (nariz y boca), y no fue informado de la técnica quirúrgica utilizada.

Tras la intervención quirúrgica se prescribió a todos los pacientes 750 mg de amoxicilina (Clamoxyl®, Glaxo Smith Kline, Madrid, España) cada 8 horas durante 10 días o 300 mg de clindamicina (Dalacin®, Pfizer, Madrid, España) cada 6 horas durante 10 días, si el paciente era alérgico a la penicilina; 600

mg de ibuprofeno (Espidifen®, Zambon, Barcelona, España) cada 8 horas durante 7 días y 575 mg de metamizol (Nolotil®, Boehringer Ingelheim, Barcelona, España) en 2 cápsulas cada 6 horas durante 4 o 6 días. Transcurridas 24 horas desde la intervención quirúrgica, los pacientes empezaron los enjuagues bucales 2 veces al día con clorhexidina al 0.12% (Perio-Kin®, Laboratorios Kin, Barcelona, España) durante 15 días.

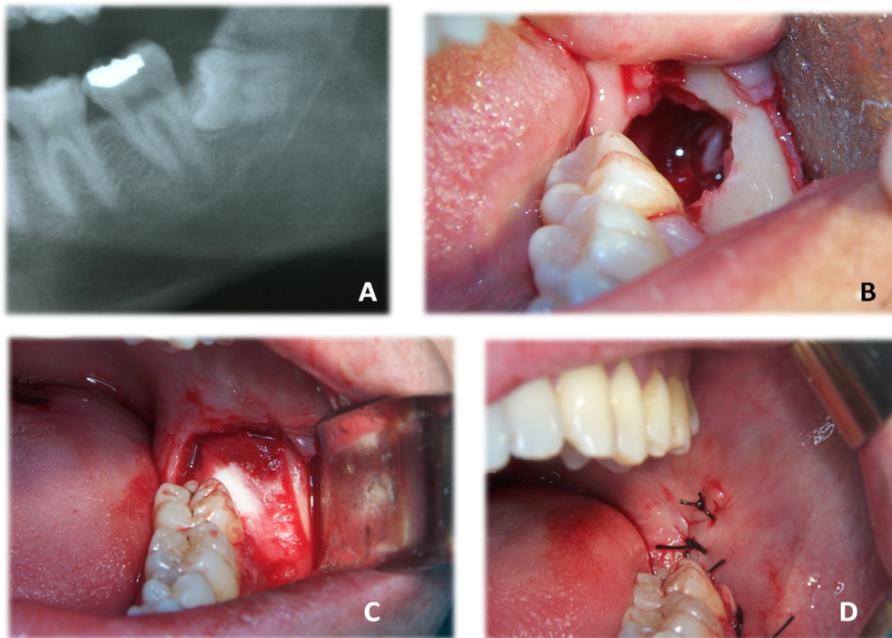


Figura 5. Extracción de un 3MI. (A) Detalle de la radiografía panorámica, 3MI en posición mesioangular. (B) Vista intraoperatoria, defecto óseo tras la extracción del 3MI. (C) Visión intraoperatoria del defecto óseo creado tras la extracción del 3MI tapado mediante una membrana reabsorbible. (D) Aspecto postoperatorio inmediato, cierre primario de la herida.

### *Tercera sesión*

Transcurridos 10 días de la intervención quirúrgica, los pacientes fueron explorados en búsqueda de signos de infección en la zona operatoria. Ninguno de los pacientes presentó signos de infección. Consiguientemente, a todos los pacientes se les retiraron los puntos de sutura.

### *Cuarta sesión*

Transcurrido un mes de la intervención quirúrgica, los pacientes fueron explorados y se valoró su evolución de acuerdo con las variables analizadas.

### *Quinta sesión*

A los 3 meses de la extracción quirúrgica del 3MI, los pacientes fueron explorados y se valoró su evolución de acuerdo con las variables analizadas.

### *Sexta sesión*

A los seis meses de la intervención quirúrgica, los pacientes fueron explorados (Figura 6) y se valoró su evolución de acuerdo con las variables analizadas.

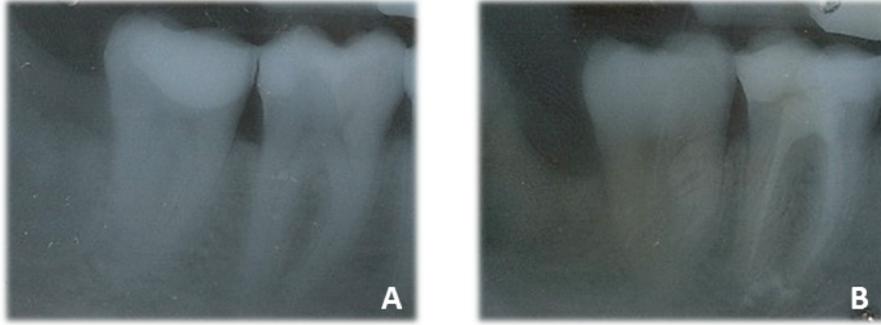


Figura 6. Radiografías periapicales 6 meses después de la intervención quirúrgica en un paciente del grupo estudio (A) y en un paciente del grupo control (B).

### Variables determinadas

#### *Variables independientes*

Se registró la edad y el género de los sujetos durante la sesión exploratoria previa.

Se registró el consumo de tabaco durante la sesión exploratoria previa. Se consideró la presencia de tabaquismo cuando el consumo diario fue mayor o igual a 1 cigarrillo al día.

Se registró la posición de 3MI según la clasificación de Pell & Gregory (92), dividiendo a los pacientes como IIA, IIB, IIC, IIIB o IIIC. Esta clasificación se hizo durante la sesión exploratoria previa.

Se registró la posición del 3MI a extraer siguiendo la clasificación de Winter (93), dividiendo a los pacientes como 3MI horizontal o 3MI mesioangulado. Esta clasificación se efectuó durante la sesión exploratoria previa.

Se registró el tipo de retención (mucosa total, ósea parcial, ósea total) en la primera sesión exploratoria, basándose en la ortopantomografía y la exploración clínica.

#### *Variables de respuesta*

Se midió la PS desde el borde gingival al final de la bolsa, del 2MI adyacente al 3MI a extraer, en el punto disto-vestibular (PSDV). Esta medida se realizó en la sesión exploratoria previa (PSDV<sub>ini</sub>) y en los controles postoperatorios tras 1 mes (PSDV<sub>1M</sub>), 3 meses (PSDV<sub>3M</sub>) y 6 meses (PSDV<sub>6M</sub>). Esta variable se expresó en mm.

Se midió la PS desde el borde gingival al final de la bolsa, del 2MI adyacente al 3MI a extraer, en el punto distal (PSD). Esta medida se hizo en la sesión exploratoria previa (PSD<sub>ini</sub>) y en los

controles postoperatorios tras 1 mes ( $PSD_{1M}$ ), 3 meses ( $PSD_{3M}$ ) y 6 meses ( $PSD_{6M}$ ). Esta variable se expresó en mm.

Se midió la PS del 2MI adyacente al 3MI a extraer en el punto disto lingual (PSDL). Esta medida se efectuó en la sesión exploratoria previa ( $PSDL_{ini}$ ) y en los controles postoperatorios tras 1 mes ( $PSDL_{1M}$ ), 3 meses ( $PSDL_{3M}$ ) y 6 meses ( $PSDL_{6M}$ ). Esta variable se expresó en mm.

Se midió el nivel de inserción desde la línea amelocementaria (LAC) al fondo de la bolsa en la posición distovestibular (INS) del 2MI adyacente al 3MI. Esta variable se determinó en la sesión exploratoria previa ( $INS_{ini}$ ) y en los controles postoperatorios tras 1 mes ( $INS_{1M}$ ), 3 meses ( $INS_{3M}$ ) y 6 meses ( $INS_{6M}$ ). Para realizar esta medida se midió la distancia desde el borde gingival hasta la LAC y se restó esta distancia a la profundidad del sondaje. Esta variable se expresó en mm.

Se midió con una regla milimetrada en la radiografía periapical, efectuada con posicionador intraoral, la distancia desde la LAC a la base del defecto (LACBD) del 2MI adyacente al 3MI a

extraer en la sesión exploratoria previa (LACBD<sub>ini</sub>) y en los controles postoperatorios tras 1 mes (LACBD<sub>1M</sub>), 3 meses (LACBD<sub>3M</sub>) y 6 meses (LACBD<sub>6M</sub>). Esta variable se expresó en mm.

Se determinó la distancia desde la cresta alveolar a la base del defecto (CRESTBD) del 2MI adyacente al 3MI a extraer mediante la medición con una regla milimetrada en la radiografía periapical, en la sesión exploratoria previa (CRESTBD<sub>ini</sub>) y en los controles postoperatorios tras 1 mes (CRESTBD<sub>1M</sub>), 3 meses (CRESTBD<sub>3M</sub>) y 6 meses (CRESTBD<sub>6M</sub>). Esta variable se expresó en mm.

## Análisis estadístico

### *Determinación del tamaño muestral*

Se hizo el cálculo del tamaño muestral utilizando el software G\*Power<sup>®</sup> (94), aplicando la comparación de medias de grupos independientes basada en la t de Student de una cola, para la variable distancia desde la LAC a la base del defecto, con error  $\alpha=0.05$ , potencia estadística del 90% y un tamaño de efecto de

0.8 mm. El tamaño muestral fue de 28 pacientes por grupo, que para corregir pérdidas se amplió a 30 pacientes por grupo.

#### *Tests estadísticos aplicados*

La normalidad de las distribuciones se examinó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Este análisis reveló que la gran mayoría de las distribuciones se apartaban significativamente de una distribución normal. Por esta razón, se optó por utilizar pruebas no paramétricas para observar el efecto de los tratamientos y las diferencias entre grupos en las variables analizadas.

Para examinar el efecto de la intervención quirúrgica y de la regeneración posterior, se compararon los valores de las variables analizadas, al mes, a los tres meses y a los 6 meses en relación con los valores preoperatorios mediante el test de Wilcoxon (z). La significación de las diferencias entre grupo control y grupo RTG en las variables estudiadas se analizó mediante el test de la U de Mann-Whitney. El test Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) se utilizó para comparar las proporciones de mujeres,

fumadores y las distintas clasificaciones entre los grupos control y RTG.

Atendiendo a la diferencia en las variables de respuesta al tratamiento entre los valores previos a la intervención quirúrgica y los valores a los seis meses de esta, se realizó un análisis multivariante para la clasificación en dos clústeres.

El análisis estadístico se hizo mediante el paquete IBM SPSS versión 21 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando  $p < 0.05$ .

Los datos se expresaron como mediana (percentiles 10-90) para todas las variables.



# RESULTADOS



De los 60 pacientes incluidos al inicio del estudio, 4 fueron excluidos por no acudir a las visitas de seguimiento (3 pacientes pertenecientes al grupo control y 1 perteneciente al grupo RTG). Por lo tanto, un total de 56 pacientes fueron considerados para el análisis estadístico de los datos (Figura 4).

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes de los dos grupos en relación con la edad de los sujetos (control 32.0 (26.8-43.8) años vs RTG 34.0 (29.0-44.0) años,  $U=300.0$ ,  $p=0.131$ ), en la proporción de mujeres (control: 15/29 vs RTG: 14/27,  $\chi^2(1)=0.000$ ,  $p=0.992$ ) o en la proporción de la incidencia de tabaquismo (control: 9/29 vs RTG: 5/27,  $\chi^2(1)=1.168$ ,  $p=0.280$ ).

El 3MI a extraer fue el diente 3.8, en 17 de los 27 pacientes en el grupo control y en 15 de los 29 pacientes en el grupo RTG, sin suponer una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $\chi^2(1)=0.721$ ,  $p=0.396$ ). En el resto de los casos se extrajo el molar 4.8.

Los pacientes se clasificaron según la posición del 3MI utilizando la clasificación de Pell & Gregory (92). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes calificados como IIA (control: 5/27, RTG: 5/29), IIB (control: 14/27, RTG: 14/29), IIC (control: 3/27, RTG: 5/29), IIIB (control: 0/27, RTG: 2/29) o IIIC (control: 5/27, RTG: 3/27), entre los dos grupos ( $\chi^2(4)=2.932$ ,  $p=0.569$ ).

Los pacientes se clasificaron según la posición del 3MI siguiendo la clasificación de Winter (93). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de pacientes con posición del 3MI horizontal (control: 22/27 vs RTG: 26/29) o mesioangulado (control: 5/27 vs RTG: 3/29) entre los dos grupos ( $\chi^2(1)=0.763$ ,  $p=0.382$ ).

Se determinó el tipo de retención ósea en los pacientes incluidos en el estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de retención ósea parcial (control: 10/27 vs RTG: 12/29) ni retención ósea total (control: 17/27 vs RTG: 17/29), entre los dos grupos ( $\chi^2(1)=0.111$ ,  $p=0.740$ ).

Se determinó la profundidad del 3MI a extraer en los pacientes incluidos en el grupo control y en el grupo RTG. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la profundidad del 3MI a extraer (control 2.0 (1.0-3.0) mm vs RTG 2.0 (1.0-3.0) mm,  $U=388.5$ ,  $p=0.957$ ) ni en el distancia del 3MI a extraer a la rama ascendente mandibular (control 1.0 (1.0-2.0) mm vs RTG 1.0 (1.0-2.0) mm,  $U=386.5$ ,  $p=0.902$ ).

Transcurridos 10 días de la intervención quirúrgica no se detectaron signos de infección en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio.

**Objetivo 1: Valorar los cambios en la profundidad del sondaje al segundo molar inferior a los 6 meses de la extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores incluidos cuando se ha realizado una regeneración tisular guiada con una membrana reabsorbible de colágeno, en comparación con el grupo control.**

Para dar respuesta al objetivo 1, se determinó la PSDV, PSD y PSDL del 2MI, al mes, a los tres y a los seis meses de la extracción quirúrgica del 3MI en los pacientes a los que se les implantó una membrana reabsorbible (grupo RTG) y en los pacientes a los que no se les aplicó dicha membrana (grupo control).

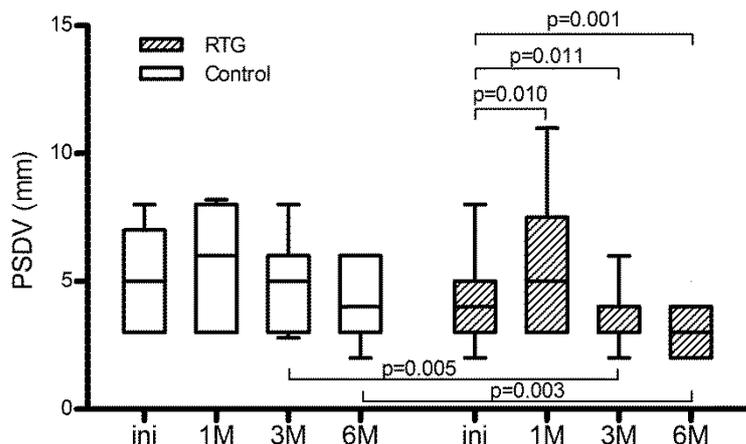


Figura 7. Efecto de la intervención quirúrgica en la profundidad del sondaje distovestibular del segundo molar inferior (PSDV) en el grupo de pacientes a los que se les implantó la membrana reabsorbible (grupo RTG) y en los pacientes que no recibieron membrana alguna (grupo control). Las cajas representan el valor de la mediana y el rango inter-cuartil mientras que las barras de error los percentiles 10 y 90. Se han señalado las comparaciones estadísticamente significativas. ini: previo a la intervención quirúrgica. 1M: 1 mes, 3M: 3 meses y 6M: 6 meses tras la intervención quirúrgica.

El análisis estadístico de las medidas de PSDV (Figura 7) reveló que los pacientes en el grupo RTG mostraron un aumento significativo de la PSDV tras el primer mes de la intervención quirúrgica en relación con los valores antes de la intervención ( $PSDV_{ini}$  4.0 (2.0-8.0) mm vs  $PSDV_{1M}$  5.0 (3.0-11.0) mm,  $z=-2.573$ ,  $p=0.010$ ). Sin embargo se registró un descenso significativo de PSDV a los tres meses ( $PSDV_{3M}$  3.0 (2.0-6.0) mm,  $z=-2.536$ ,  $p=0.011$ ) y a los seis meses ( $PSDV_{6M}$  3.0 (2.0-4.0) mm,  $z=-3.230$ ,  $p=0.001$ ) en estos pacientes. En

los pacientes del grupo control no se encontraron diferencias significativas en la medida de PSDV al mes ( $PSDV_{1M}$  6.0 (3.0-8.2) mm,  $z=-0.866$ ,  $p=0.386$ ), a los tres meses ( $PSDV_{3M}$  5.0 (2.8-8.0) mm,  $z=-0.972$ ,  $p=0.330$ ) ni a los seis meses ( $PSDV_{6M}$  4.0 (2.0-6.0) mm,  $z=-1.815$   $p=0.069$ ), en referencia a los valores previos a la intervención quirúrgica ( $PSDV_{ini}$  5.0 (3.0-8.0) mm). Los valores de PSDV fueron significativamente menores en los pacientes en el grupo RTG que en los pacientes del grupo control a los tres meses ( $U=226.0$ ,  $p=0.005$ ) y a los seis ( $U=215.0$ ;  $p=0.003$ ) meses de la intervención quirúrgica.

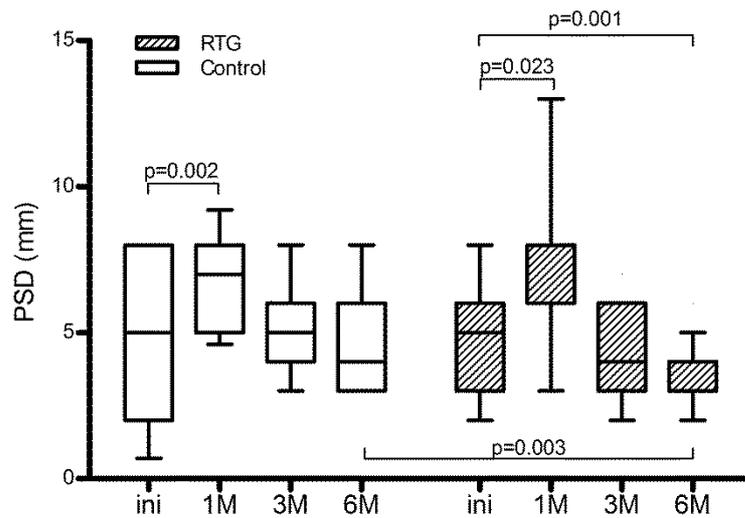


Figura 8. Efecto de la intervención quirúrgica en la profundidad del sondaje distal del segundo molar inferior (PSD) en el grupo de pacientes a los que se les implantó la membrana reabsorbible (grupo RTG) y en los pacientes que no recibieron membrana alguna (grupo control). Las cajas representan el valor de la mediana y el rango inter-cuartil mientras que las barras de error los percentiles 10 y 90. Se han señalado las comparaciones estadísticamente significativas. ini: previo a la intervención quirúrgica. 1M: 1 mes, 3M: 3 meses y 6M: 6 meses tras la intervención quirúrgica.

Tanto los pacientes a los que tras la extracción del 3MI se les implantó una membrana reabsorbible como a los que no, presentaron un aumento de la PSD del segundo molar tras un mes de la intervención quirúrgica (control:  $PSD_{ini}$  5.0 (0.0-8.0) mm vs  $PSD_{1M}$  7.0 (4.6-9.2) mm,  $z=-3.004$ ,  $p=0.002$ ; RTG:  $PSD_{ini}$  5.0 (2.0-8.0) mm vs  $PSD_{1M}$  6.0 (3.0-13.0) mm,  $z=-2.269$ ,  $p=0.023$ ) (ver Figura 8). En el grupo RTG, los valores de PSD a los 6 meses fueron significativamente menores que los valores

previos a la intervención quirúrgica ( $PSD_{6M}$  3.0 (2.0-5.0) mm,  $z=-3.243$ ,  $p=0.001$ ). Además estos valores fueron menores que los presentes en los pacientes del grupo control a los 6 meses ( $PSD_{6M}$  4.0 (3.0-8.0) mm,  $U=217.0$ ,  $p=0.003$ ).

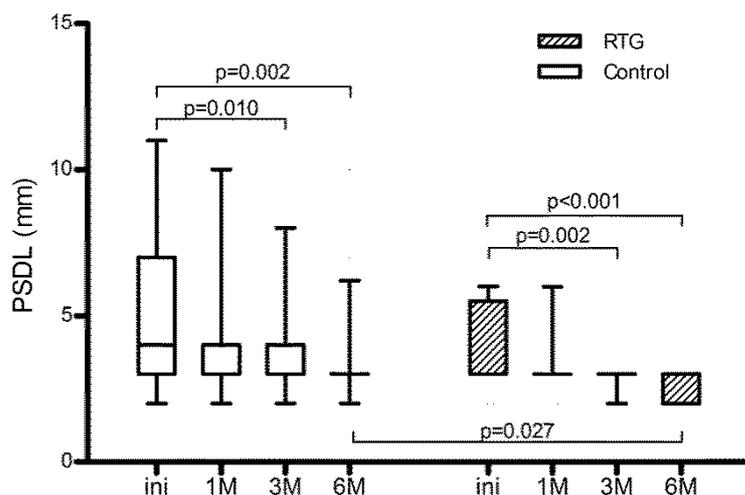


Figura 9. Efecto de la intervención quirúrgica en la profundidad del sondaje distolingual del segundo molar inferior (PSDL) en el grupo de pacientes a los que se les implantó la membrana reabsorbible (grupo RTG) y en los pacientes que no recibieron membrana alguna (grupo control). Las cajas representan el valor de la mediana y el rango inter-cuartil mientras que las barras de error los percentiles 10 y 90. Se han señalado las comparaciones estadísticamente significativas. ini: previo a la intervención quirúrgica. 1M: 1 mes, 3M: 3 meses y 6M: 6 meses tras la intervención quirúrgica.

La PSDL presentó una disminución significativa a los 3 meses y los 6 meses tanto en los pacientes del grupo control ( $PSDL_{ini}$  4.0 (2.0-11.0) mm vs  $PSDL_{3M}$  3.0 (2.0-8.0) mm,  $z=.2566$ ,  $p=0.010$ ; vs  $PSDL_{6M}$  3.0 (2.0-6.2) mm,  $z=-3.018$ ,  $p=0.002$ ) como en los pacientes del grupo RTG ( $PSDL_{ini}$  3.0 (3.0-6.0)

mm vs PSDL<sub>3M</sub> 3.0 (2.0-3,0) mm,  $z=-2.994$ ,  $p=0.002$ ; vs PSDL<sub>6M</sub> 3.0 (2.0-3.0) mm,  $z=-3.746$ ,  $p<0.001$ ) (Figura 9). A los seis meses, los valores de PSDL en el grupo RTG fueron significativamente menores que los valores encontrados en el grupo control ( $U=274.0$ ,  $p=0.027$ ).

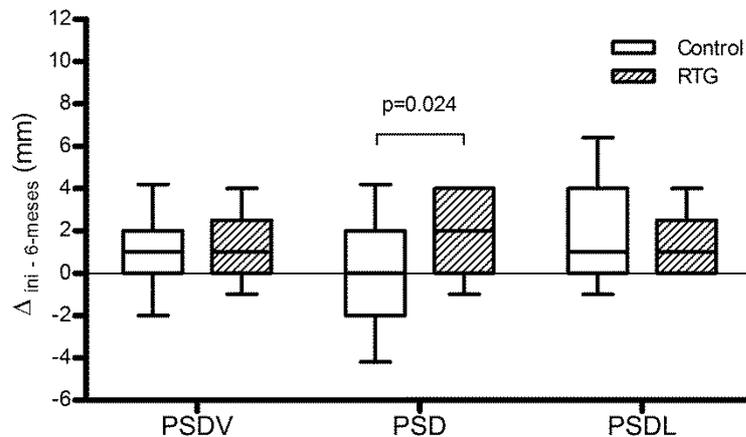


Figura 10. Decremento en la profundidad del sondaje distovestibular (PSDV), distal (PSD) y distolingual (PSDL) del segundo molar inferior entre las medidas previas a la intervención y las medidas transcurridos seis meses de esta, en el grupo de pacientes a los que se les implantó la membrana reabsorbible (grupo RTG) y en los pacientes que no recibieron membrana alguna (grupo control). Las cajas representan el valor de la mediana y el rango inter-cuartil mientras que las barras de error los percentiles 10 y 90. Se han señalado las comparaciones estadísticamente significativas.

Adicionalmente se calculó la variación entre los valores previos a la intervención quirúrgica y los valores a los seis meses de las variables PSDV, PSD y PSDL (Figura 10).

La disminución a los seis meses de la PSD en los pacientes en el grupo RTG fue significativamente mayor que en los pacientes del grupo control (control 0.0 (-4.2-4.2) mm vs RTG 2.0 (-1.0-4.0) mm, U=254.5, p=0.024).

**Objetivo 2: Cuantificar los cambios en el nivel de inserción distal al segundo molar inferior a los 6 meses de la extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores incluidos cuando se ha realizado una regeneración tisular guiada con membrana reabsorbible de colágeno, en comparación con el grupo control**

Para dar respuesta al objetivo 2, se determinó INS del 2MI antes, al mes, a los tres y a los seis meses de la extracción quirúrgica del 3MI en los pacientes a los que se les implantó una membrana reabsorbible (grupo RTG) y en los pacientes a los que no se les aplicó dicha membrana (grupo control) (Figura 11).

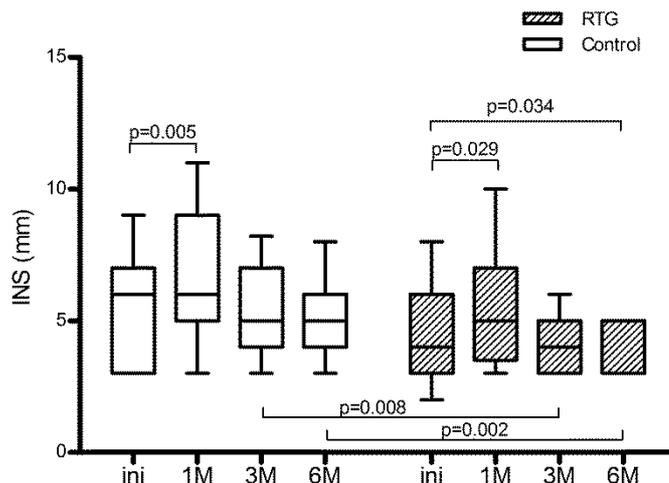


Figura 11. Efecto de la intervención quirúrgica en el nivel de inserción en distotubular (INS) del segundo molar inferior en el grupo de pacientes a los que se les implantó la membrana reabsorbible (grupo RTG) y en los pacientes que no recibieron membrana alguna (grupo control). Las cajas representan el valor de la mediana y el rango inter-cuartil mientras que las barras de error los percentiles 10 y 90. Se han señalado las comparaciones estadísticamente significativas. ini: previo a la intervención quirúrgica. 1M: 1 mes, 3M: 3 meses y 6M: 6 meses tras la intervención quirúrgica.

El INS aumentó significativamente transcurrido un mes de la intervención quirúrgica tanto en los pacientes del grupo control ( $INS_{ini}$  6.0 (3.0-9.0) mm vs  $INS_{1M}$  6.0 (3.0-11.0) mm,  $z=-2.794$ ,  $p=0.005$ ) como en los del grupo RTG ( $INS_{ini}$  4.0 (2.0-8.0) mm vs  $INS_{1M}$  5.0 (3.0-10.0) mm,  $z=-2.185$ ,  $p=0.029$ ). En este último grupo, los valores a los 6 meses fueron estadísticamente menores que antes de la operación ( $INS_{6M}$  3.0 (3.0-5.0) mm,  $z=-2.115$ ,  $p=0.034$ ). Los valores de INS fueron menores en el grupo RTG comparados con los del grupo control a los tres

meses (control 5.0 (3.0-8.2) mm vs RTG: 4.0 (3.0-6.0) mm,  $U=234.5$ ,  $p=0.008$ ) y a los 6 meses de la intervención quirúrgico (control 3.0 (3.0-5.0) mm vs RTG 5.0 (3.0-8.0) mm,  $U=210.5$ ,  $p=0.002$ ).

La disminución entre los valores previos a la intervención quirúrgica y los valores a los 6 meses de las variables en INS no difirió entre los dos grupos experimentales (control 0.0 (-2.0-4.2) mm vs RTG 0.0 (-2.0-4.0) mm,  $U=330.5$ ,  $p=0.310$ ) (Figura 12).

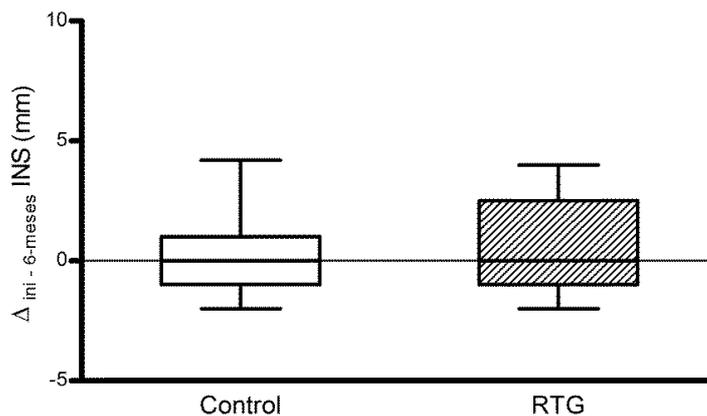


Figura 12. Disminución en el nivel de inserción en distovestibular (INS) entre las medidas previas a la intervención quirúrgica y las medidas transcurridos seis meses, en el grupo de pacientes a los que se les implantó la membrana reabsorbible (grupo RTG) y en los pacientes que no recibieron membrana alguna (grupo control). Las cajas representan el valor de la mediana y el rango inter-cuartil mientras que las barras de error los percentiles 10 y 90.

**Objetivo 3: Determinar los cambios radiográficos del relleno del defecto intraóseo distal al segundo molar a los 6 meses de la extracción quirúrgica de los terceros molares cuando se ha realizado una regeneración tisular guiada con membrana reabsorbible de colágeno, en comparación con el grupo control**

Para dar respuesta al objetivo 3, el defecto óseo distal al 2MI mediante las variables LACBD y CRESTBD, antes, al mes, a los 3 meses y a los seis meses de la extracción quirúrgica del 3MI en los pacientes a los que se les implantó una membrana reabsorbible (grupo RTG) y en los pacientes a los que no se les aplicó dicha membrana (grupo control).

Los pacientes en el grupo control presentaron menor LACBD en comparación a los previos a la intervención quirúrgica (LACBD<sub>ini</sub> 10.0 (6.0-12.0) mm) a los tres meses (LACBD<sub>3M</sub> 6.0 (4.6-9.2) mm,  $z=-4.315$ ,  $p<0.001$ ) y seis meses de la intervención quirúrgica (LACBD<sub>6M</sub> 6.0 (3.8-9.2) mm,  $z=-4.472$ ,  $p<0.001$ ) (Figura 13).

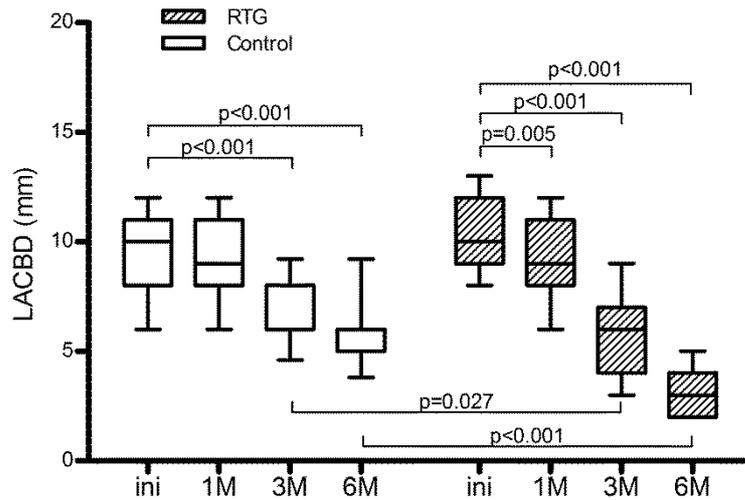


Figura 13. Efecto de la intervención quirúrgica en el defecto óseo distal al 2MI mediante la valoración de la distancia desde la línea amelocementaria a la base del defecto (LACBD) en el grupo de pacientes a los que se les implantó la membrana reabsorbible (grupo RTG) y en los pacientes que no recibieron membrana alguna (grupo control). Las cajas representan el valor de la mediana y el rango inter-cuartil mientras que las barras de error los percentiles 10 y 90. Se han señalado las comparaciones estadísticamente significativas. ini: previo a la intervención quirúrgica. 1M: 1 mes, 3M: 3 meses y 6M: 6 meses tras la intervención quirúrgica.

Los pacientes en el grupo RTG mostraron una reducción de los valores de LACBD, en relación a los iniciales ( $LACBD_{ini}$  10.0 (8.0-13.0) mm), tanto al mes ( $LACBD_{1M}$  9.0 (6.0-11.0) mm,  $z=-2.821$ ,  $p=0.005$ ), a los tres meses ( $LACBD_{3M}$  6.0 (3.0-9.0) mm,  $z=-4.555$ ,  $p<0.001$ ) o a los seis meses ( $LACBD_{6M}$  3.0 (2.0-5.0) mm,  $z=-4.713$ ,  $p<0.001$ ) de la intervención quirúrgica. Además, los niveles de LACBD fueron menores en los pacientes del grupo RTG comparados con los pacientes del grupo control a

los tres ( $U=259.0$ ,  $p=0.027$ ) y a los seis meses ( $U=95.0$ ,  $p<0.001$ ) de la extracción del 3MI.

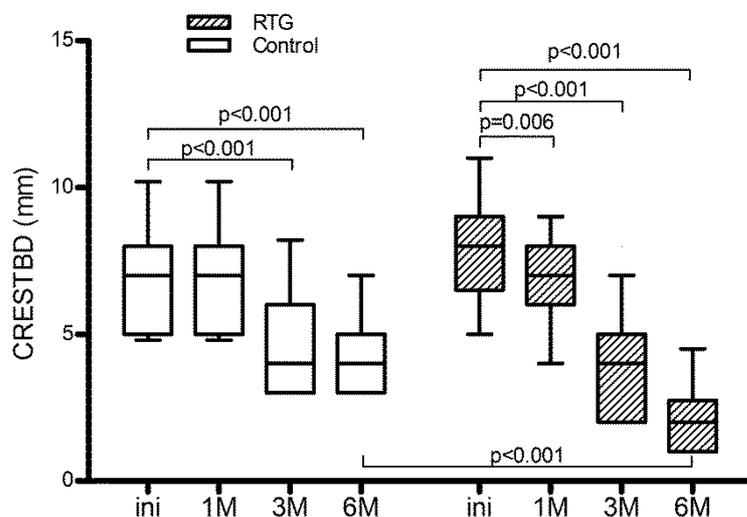


Figura 14. Efecto de la intervención quirúrgica en el defecto óseo distal al 2MI mediante la valoración de la distancia desde la cresta a la base del defecto (CRESTBD) en el grupo de pacientes a los que se les implantó la membrana reabsorbible (grupo RTG) y en los pacientes que no recibieron membrana alguna (grupo control). Las cajas representan el valor de la mediana y el rango inter-cuartil mientras que las barras de error los percentiles 10 y 90. Se han señalado las comparaciones estadísticamente significativas. ini: previo a la intervención quirúrgica. 1M: 1 mes, 3M: 3 meses y 6M: 6 meses tras la intervención quirúrgica.

Los pacientes en el grupo control presentaron menor CRESTBD en comparación a los previos a la intervención quirúrgica ( $CRESTBD_{ini}$  7.0 (4.8-10.2) mm) a los tres meses ( $CRESTBD_{3M}$  4.0 (3.0-8.2) mm,  $z=-4.237$ ,  $p<0.001$ ) y seis meses de la intervención quirúrgica ( $CRESTBD_{6M}$  4.0 (3.0-7.0) mm,  $z=-4.579$ ,  $p<0.001$ ) (Figura 14). Los pacientes en el grupo

RTG mostraron una reducción de los valores de CRESTBD, en relación a los iniciales (CRESTBD<sub>ini</sub> 8.0 (5.0-11.0) mm), tanto al mes (CRESTBD<sub>1M</sub> 7.0 (4.0-9.0) mm,  $z=-2.724$ ,  $p=0.006$ ), a los tres meses (CRESTBD<sub>3M</sub> 4.0 (2.0-7.0) mm,  $z=-4.476$ ,  $p<0.001$ ) como a los seis meses (CRESTBD<sub>6M</sub> 2.0 (0.0-4.0) mm,  $z=-4.641$ ,  $p<0.001$ ) de la intervención quirúrgica. A los seis meses de la intervención quirúrgica, los niveles de CRESTBD en el grupo RTG fueron significativamente menores que en el grupo control ( $U=83.0$ ,  $p<0.001$ ).

Los pacientes en el grupo RTG mostraron una mayor recuperación a los seis meses de la intervención quirúrgica que los pacientes en el grupo control, tanto en la variable LACBD (control: 3.0 (1.0-6.2) mm vs RTG: 7.0 (4.0-10.0) mm,  $U=104.5$ ,  $p<0.001$ ) como en la variable CRESTBD (control 2.0 (1.0-4.2) mm vs RTG 6.0 (4.0-9.0) mm,  $U=78.0$ ,  $p<0.001$ ) (Figura 15).

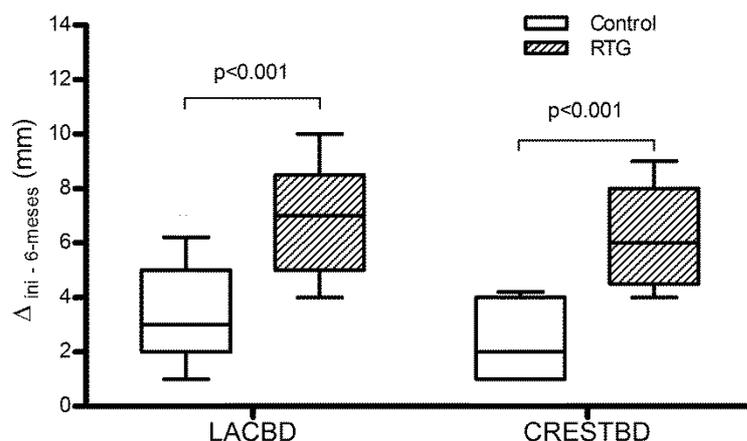


Figura 15. Decremento en el defecto óseo distal al 2MI mediante la valoración de la distancia desde la línea amelocementaria a la base del defecto (LACBD) y mediante la distancia desde la cresta a la base del defecto (CRESTBD) entre las medidas previas a la intervención y las medidas transcurridos seis meses de esta, en el grupo de pacientes a los que se les implantó la membrana reabsorbible (grupo RTG) y en los pacientes que no recibieron membrana alguna (grupo control). Las cajas representan el valor de la mediana y el rango inter-cuartil mientras que las barras de error los percentiles 10 y 90. Se han señalado las comparaciones estadísticamente significativas.

Adicionalmente a los análisis realizados, evaluamos el efecto de los tratamientos (grupo control y grupo RTG) en los cambios en las variables analizadas (PSDV, PSD, PSDL, INS, LACBD, CRESTBD) entre los valores iniciales (ini) y a seis meses (6M) de la intervención quirúrgica. Para ello se efectuó un análisis multivariante de clasificación en dos grupos en función de la evolución de las variables ( $\Delta$ ini-6M) (Tabla 6). Los resultados de este análisis mostraron que los pacientes se pudieron

agrupar en dos grupos, uno de rápida evolución (n=22) y uno de evolución más lenta (n=34). La proporción de pacientes pertenecientes al grupo RTG (19/27) con una evolución rápida fue mayor que el de pacientes del grupo control (3/29,  $\chi^2=17.352$ ,  $p<0.001$ ).

Tabla 6. Análisis multivariante para la clasificación de los pacientes en dos grupos atendiendo a la evolución de las variables analizadas en el periodo postoperatorio.

	Evolución rápida (mm) (n=22)	Evolución lenta (mm) (n=34)	F(1,54)	p
$\Delta_{ini-6M}$ PSDV (mm)	2.09	0.47	10.165	0.002
$\Delta_{ini-6M}$ PSD (mm)	2.45	-0.24	16.128	<0.001
$\Delta_{ini-6M}$ PSDL (mm)	2.32	1.15	3.849	0.055
$\Delta_{ini-6M}$ INS (mm)	2.00	-0.12	13.504	0.001
$\Delta_{ini-6M}$ LACBD (mm)	7.73	3.50	74.563	<0.001
$\Delta_{ini-6M}$ CRESTBD (mm)	6.95	2.88	71.844	<0.001

PSDV:profundidad de sondaje distovestibular, PSD:profundidad de sondaje distal, PSDL: profundidad de sondaje distolingual, INS: nivel de inserción en distovestibular, LACBD: distancia desde la línea amelocementaria a la base del defecto, CRESTBD: distancia desde la cresta a la base del defecto.

# DISCUSIÓN



La prevención o tratamiento de la enfermedad periodontal del 2MI asociada con la impactación del 3MI se considera una indicación para la extracción quirúrgica del 3MI (25, 95-97) ya que este problema puede contribuir a una pérdida de inserción avanzada en la zona distal del 2MI (98, 99). Sin embargo, se han observado resultados contradictorios sobre los efectos de la extracción del 3MI impactado sobre la integridad ósea y periodontal de la cara distal del 2MI. Algunos autores encontraron una reducción en la PS (100, 101) o una formación ósea significativa evaluada mediante radiografía (101-103), mientras que otros señalaron una mayor profundización de las bolsas periodontales (1, 4, 100, 102-108) y una pérdida en el INS (101, 102, 107), una variación no significativa de la PS (105, 109) o en la PS y en el INS (7). Estos resultados, aparentemente contradictorios, pueden explicarse por las variaciones en el registro de variables clínicas en los estudios, lo que limita el valor del muestreo y la fiabilidad de los resultados y hace incluso difícil la realización de cualquier metaanálisis.

Según Kugelberg (5), los predictores más importantes de riesgo periodontal después de la extracción del 3MI son la edad de los pacientes  $\geq 25$  años, PS  $\geq 6$  mm, evidencia clínica/radiografía de defectos intraóseos en la cara distal de 2MI  $\geq 3$  mm, y una impactación del 3MI con una inclinación mesioangular ( $>50^\circ$ ) u horizontal ( $>75^\circ$ ). Por lo tanto, el muestreo en nuestro estudio se basó en las características más importantes de los pacientes de alto riesgo: edad  $\geq 25$  años, impactación mesioangular u horizontal, y defectos periodontales preexistentes (PS  $\geq 6$  mm) en la cara distal del 2MI. Por otra parte, la PS y el INS de los sitios comparados no fueron significativamente diferentes (en los puntos evaluados) al inicio del estudio. La técnica de extracción quirúrgica del 3MI se estandarizó tanto como fue posible, con la misma técnica, limitando la ostectomía a un diente, con un método bien definido, y siempre aplicada por el mismo cirujano. Después de la extracción del 3MI, se llevaron a cabo cuidados intraoperatorios de la superficie de la raíz distal de 2MI con instrumentos manuales y ultrasónicos, basándose en resultados de estudios previos (15, 110) que demostraron la

utilidad de este tratamiento sobre la superficie distal del 2MI (7, 9, 18, 111, 112). Posteriormente, se trataron los defectos periodontales mediante RTG basándonos en los buenos resultados obtenidos anteriormente por otros autores (12, 15, 24).

Sin embargo, Karapataki y cols. (24) no obtuvieron diferencias entre los sitios tratados con y sin RTG e informaron que varios sitios tratados no mostraron signos reales de la patología periodontal y, a menudo no había condiciones anatómicas para permitir la regeneración del tejido periodontal. Además, la aplicación de una membrana no siempre era apropiada (el tamaño y la rigidez no siempre eran adecuadas para cubrir completamente el área quirúrgica y para evitar pérdidas de tejido blando). Corinaldesi y cols. (113) consideraron que las medidas preclínicas de la participación periodontal del 2MI podían ser alteradas por la ubicación del 3MI (a menudo la determinación de la profundidad del sondaje se ve dificultada por la corona del 3MI y se subestima la posición de la unión amelocementaria del 2MI, que es más apical). Así, las

mediciones preoperatorias de la INS las verificaron de forma intraoperatoria tras la extracción del 3MI, registrando cualquier dato discrepante. Tal vez utilizar el término INS para la medición de la distancia de la unión amelocementaria a la base del defecto no era lo más adecuado, pero utilizaron esta definición para garantizar que las mediciones posteriores fuesen uniformes. En este caso, su membrana fue de dimensiones adecuadas para cubrir completamente los sitios quirúrgicos en todos los casos y, por esta razón, utilizaron una membrana de PTFE-e reforzada con titanio (113).

Sin aplicar RTG, Kugelberg y cols. (1) encontraron una PS mayor de 7mm en el 43,3% de los casos tras 2 años de seguimiento, mientras que Karatapaki y cols. (25) obtuvieron un valor medio de INS de entre 3.0-2.2 mm. Utilizando curetaje y un programa de control de la higiene bucal, Leung y cols. (18) redujeron los valores de la PS desde 5.6-2.2 mm a 3.2-1.2 mm, mientras que Oxford y cols. (10) y Dodson (17) informaron de un incremento del INS de 0.37mm para sitios con una PS >6 mm a los 6 meses y de 3.0-2.9 mm a las 26 semanas. A los 6

meses, Pons-Vicente y cols. (112) obtuvieron una reducción de 0,65mm en pacientes tratados mediante raspado de la superficie radicular de la cara distal del 2MI, mientras que Cetinkaya y cols. (114) registraron un incremento de la PS de 1 mm y reducciones del INS de 3.16-0.74 mm a 4.67-0.82 mm a los 6 meses. Estos resultados, en concordancia con los nuestros, muestran la utilidad del procedimiento de la RTG en asociación con la extracción del 3MI.

Después de evaluar los resultados infructuosos de la RTG obtenidos en su estudio, Dodson (19) señaló que el procedimiento podría ser útil en pacientes de alto riesgo teniendo en cuenta que los pacientes con tres importantes factores de riesgo (por ejemplo, la angulación del 3MI, la profundidad de impactación y bolsas intraóseas preexistentes) fueron un subgrupo pequeño.

En nuestro estudio, estos factores fueron evaluados cuidadosamente como criterios de inclusión, y el grupo tratado obtuvo reducciones significativas de las PS y ganancias del INS, que evidenció la eficacia del tratamiento. Las membranas

bioreabsorbibles tienen dos grandes ventajas sobre las no reabsorbibles: 1) sólo se requiere una intervención quirúrgica y 2) se evitan traumas innecesarios a los tejidos recién formados mediante la eliminación de la membrana. Al parecer, el tiempo de reabsorción de una membrana de colágeno de alrededor de 20 días es suficiente para impedir la migración del epitelio hacia el interior de la herida periodontal (31). Algunos estudios (12, 14, 15, 24) también han demostrado que la seguridad y eficacia de las membranas bioreabsorbibles y no reabsorbibles fueron los mismos en los defectos periodontales. Concretamente, Karapataki y cols. (24) reportaron una mayor reducción de la PS (5.3-1.9 mm vs 3.7-1.7 mm) y unas ganancias superiores en el INS (4.7-0.7 mm vs 3.6-1.7 mm) con una membrana de ácido poliláctico comparada con una membrana de PTFE-e. Esta diferencia en los resultados puede estar relacionada con la formación de una bolsa quirúrgica entre las membranas, que era debida a su falta de integración con los tejidos blandos circundantes y a la colonización por microorganismos y procesos inflamatorios consiguientes (25, 31). Las membranas de colágeno son fáciles de manejar y de

aplicar a diferentes sitios quirúrgicos. Pueden ser recortadas y conformadas para cubrir el defecto distal al 2MI por completo, y son lo suficientemente rígidas para evitar que la cubierta del tejido blando se colapse. Además, son menos propensas a la dehiscencia post-quirúrgica y a la infección que las membranas no reabsorbibles, mejorando también la hemostasia y la quimiotaxis de fibroblastos del ligamento periodontal (31). Por lo tanto, en estos casos se recomienda el uso de la membrana bioreabsorbible por ser también más fácil de usar. Uno de los principales objetivos de nuestra investigación era comprobar la eficacia de una membrana de colágeno bioreabsorbible y los resultados han sido alentadores. Sin embargo, muchos de los estudios efectuados para evaluar la eficacia de membranas reabsorbibles comparan dos tipos diferentes de membranas, lo cual complica la comparación con nuestros resultados. Por ejemplo, Zwahlen y cols. (14) evaluaron la eficacia de la RTG con dos membranas bioabsorbibles diferentes (polilactida sintética/ ácido poliglicólico frente a una bicapa bioreabsorbible de colágeno) en términos de formación de hueso evaluados mediante la densidad obtenida por tomografía computarizada

tras la extracción del 3MI. Estos autores observaron regeneración ósea con ambas membranas, pero no observaron ninguna diferencia significativa entre ellas.

Sin embargo, nuestros resultados mostraron claramente que la utilización de membranas reabsorbibles de colágeno tras la extracción quirúrgica de los 3MI incluidos en posición mesioangular u horizontal mejoró los niveles de inserción y de relleno óseo distal a 2MI. Así mismo, disminuyó la PS y produjo una evolución más rápida en comparación con los sujetos control.

Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio que evalúa esta hipótesis con este modelo experimental y con un número tan elevados de pacientes. Así pues, al tratarse de un estudio pionero y ya que previamente no se han llevado a cabo estudios similares, resulta complicado comparar los resultados con los de otros estudios.

Durante los últimos años se han propuesto diferentes técnicas de regeneración ósea con el uso de membranas (reabsorbibles

o no reabsorbibles) con materiales de relleno como polvo de hueso desmineralizado o PRP (17, 19, 24, 111, 115). Existe cierta controversia sobre cuándo se deben utilizar técnicas de regeneración ósea. Por ejemplo, Dodson (17) recomienda la utilización de técnicas de regeneración ósea en pacientes con un defecto periodontal distal previo a la extracción de 3MI, mientras que otros autores (24, 115) lo recomiendan cuando la PS es de más de 7 mm y el nivel de inserción distal de la 2MI es superior a 6 mm. En una revisión publicada por Aloy-Prósper y cols., los autores concluyeron que la colocación de membranas (reabsorbibles o no reabsorbibles) no está justificada, si bien el uso de polvo de hueso desmineralizado o de PRP reduce la profundidad del sondaje y el nivel de inserción distal del 2MI (111). Estos autores llegaron a esta conclusión basándose en los resultados obtenidos fundamentalmente en 3 estudios diferentes (17, 19, 24). Dodson evaluó en 24 pacientes, a los que se les extrajeron los 3MI bilateralmente, el efecto de la colocación de polvo de hueso desmineralizado o de una membrana reabsorbible en un lado y los comparó con el lado opuesto (donde no se hizo

ningún tipo de intervención), y no encontró diferencias estadísticamente significativas entre las dos técnicas (19). Una clara desventaja de este estudio es el bajo número de sujetos investigados. Por otra parte, en los pacientes con un defecto periodontal distal de 2MI previo, encontró una reducción estadísticamente significativa en el nivel de inserción de  $7.6 \pm 3.5$  mm a  $1.4 \pm 0.5$  mm después de 26 semanas en el grupo con injerto de hueso frente al grupo control (17). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo con la membrana reabsorbible, aunque el autor subrayó que los pacientes mayores de 26 años de edad con un defecto periodontal previo y una angulación horizontal o mesangioangular de 3MI pueden beneficiarse de técnicas de regeneración ósea (17). De forma similar, Karapataki y cols., tras colocar membranas reabsorbibles o no reabsorbibles en 19 pacientes con defectos intraóseos distales en  $2MI \geq 4$  mm, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el nivel de inserción y la PS postoperatorio (24).

Sin embargo, Aimetti y cols. evaluaron la cicatrización de defectos óseos distales de los 2MI después de la RTG mediante la colocación de membranas tras la extracción quirúrgica de los 3MI con inclinación mesioangular. A los 12 meses de la intervención quirúrgica, los autores observaron diferencias estadísticamente significativas en el nivel de inserción y de ganancia ósea (15). Del mismo modo, estos mismos autores compararon el efecto del raspado y alisado radicular de la superficie distal de 2MI por sí solo o asociado a la aplicación de una membrana reabsorbible (16), y concluyeron que aunque ambas modalidades de tratamiento produjeron mejoras en los parámetros clínicos, la aplicación de una membrana reabsorbible fue significativamente más eficaz que el alisado radicular solo en la reducción de la PS y en la mejora del nivel de inserción. Merece la pena destacar que Pons-Vicente y colaboradores también evaluaron si el raspado ultrasónico frente al manual reducía el defecto óseo postoperatorio en la superficie distal del 2MI, aunque finalmente observaron que la profundidad de la bolsa y la profundidad del defecto intraóseo fueron similares en ambos

grupos (112). Resulta interesante que en nuestro estudio comprobamos que los resultados que estos autores observaron en sus pacientes fueron similares a los que nosotros hemos obtenido en nuestro grupo control. Esto es esperable, ya que llevaron a cabo su estudio en nuestra misma unidad.

En nuestro estudio, consideramos que un seguimiento de 6 meses es suficiente para evaluar la cicatrización periodontal distal al 2MI porque la mayoría de los estudios (5, 12, 99, 104, 110) así lo corroboran, ya que con un seguimiento más prolongado no se observaron cambios significativos en la reducción de la PS o ganancias del INS trascurrido este periodo de tiempo. La reducción máxima de la PS y la máxima ganancia en la inserción periodontal se obtuvieron en los tres primeros meses tras la intervención quirúrgica, mientras que no se observaron diferencias significativas en ninguno de los grupos ( $P > 0.05$ ) entre las evaluaciones practicadas antes e inmediatamente después de la intervención quirúrgica, en la que se subrayó la importancia de los primeros días del postoperatorio en el proceso de cicatrización periodontal.

Por otra parte, el uso de PRP se ha propuesto también como una buena técnica de regeneración ósea después de la extracción de los 3MI (115-117). Sammartino y cols. investigaron en 18 pacientes jóvenes los efectos clínicos de una membrana de colágeno reabsorbible de origen porcino asociado con PRP en la regeneración ósea después de la extracción quirúrgica de los 3MI en comparación con el uso de PRP solo, y llegaron a la conclusión de que aunque los resultados clínicos de la comparación de PRP solo frente a PRP y la membrana reabsorbible pueden considerarse similares (sin diferencias en el grado de regeneración ósea), desde un punto de vista histológico, la asociación de la membrana a PRP mostró signos previos de maduración ósea (13).

Con un diseño experimental similar al nuestro, Corinaldesi y cols. evaluaron el efecto de RTG mediante la utilización de membranas reabsorbibles de colágeno frente a no reabsorbibles en 11 pacientes con profundidades de sondaje distales a 2MI bilaterales  $\geq 6$ mm y defectos intraóseos  $\geq 3$  mm

(113). Estos autores concluyeron que las membranas reabsorbibles de colágeno tienen el mismo efecto sobre la reducción de la PS y en la mejora del nivel de inserción que las membranas no reabsorbibles, resultando ambas modalidades de tratamiento exitosas a los 9 meses tras la intervención quirúrgica (113).

Hassan y cols. (118) compararon, en 28 sujetos de entre 30 y 35 años, el efecto del uso de un xenoinjerto junto con una membrana como material de injerto de defectos óseos periodontales distales al 2MI en comparación con los sitios de extracción no injertados después de la extracción de 3MI, y observaron una reducción significativa en la profundidad de sondaje y una mejora del nivel de inserción y de rellenado óseo cuando se utilizó el xenoinjerto junto con una membrana, lo que sugiere que podría prevenir la aparición de la enfermedad periodontal en esta zona (118).

En definitiva, de acuerdo con nuestros datos, y coincidiendo con diversos estudios anteriormente referenciados, la utilización de membranas reabsorbibles de colágeno tras la

extracción quirúrgica de los 3MI incluidos en posición mesioangular u horizontal estimula la regeneración ósea, mejorando los niveles de inserción y de relleno óseo en la cara distal del 2MI. Así mismo, disminuye la PS y favorece un proceso de curación más rápido



# CONCLUSIONES



1. La colocación de membranas de colágeno tras la extracción quirúrgica del tercer molar inferior incluido en posición mesioangular u horizontal conlleva una reducción estadísticamente significativa de la profundidad de sondaje distal del segundo molar inferior en comparación con el grupo control a los 6 meses de la intervención quirúrgica.
  
2. La colocación de membranas de colágeno tras la extracción quirúrgica del tercer molar inferior incluido en posición mesioangular u horizontal produce una reducción estadísticamente significativa de la profundidad de sondaje distovestibular al segundo molar inferior en comparación con el grupo control a los 6 meses de la intervención quirúrgica.
  
3. La colocación de membranas de colágeno tras la extracción quirúrgica del tercer molar inferior incluido en posición mesioangular u horizontal provoca una reducción estadísticamente significativa de la profundidad de sondaje distolingual al segundo molar inferior en comparación con el grupo control a los 6 meses de la intervención quirúrgica.

4. La colocación de membranas de colágeno tras la extracción quirúrgica del tercer molar inferior incluido en posición mesioangular u horizontal produce una mejora estadísticamente significativa del nivel de inserción distal al segundo molar inferior en comparación con el grupo control a los 6 meses de la intervención quirúrgica.
  
5. La colocación de membranas de colágeno tras la extracción quirúrgica del tercer molar inferior incluido en posición mesioangular u horizontal obtiene una mejora estadísticamente significativa del relleno óseo distal al segundo molar inferior a los 6 meses de la intervención quirúrgica.
  
6. Al evaluar el efecto del tratamiento mediante análisis multivariante se pudo distribuir a los pacientes en dos grupos de evolución. Uno de evolución rápida y otro de evolución más lenta. La proporción de pacientes pertenecientes al grupo de regeneración tisular guiada (19/27) con una evolución rápida fue mayor que el de pacientes del grupo

control (3/29). De este modo, podemos concluir que los pacientes en los que se colocó una membrana de colágeno tras la extracción quirúrgica del tercer molar inferior incluido en posición mesioangular u horizontal, tienen una evolución mejor y más rápida que en el grupo control.



# **BIBLIOGRAFÍA**



1. Kugelberg CF, Ahlstrom U, Ericson S, Hugoson A. Periodontal healing after impacted lower third molar surgery. A retrospective study. *Int J Oral Surg*. 1985;14(1):29-40.
2. Nitzan D, Keren T, Marmary Y. Does an impacted tooth cause root resorption of the adjacent one? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1981;51(3):221-4.
3. App GR, Stephens RJ. Periodontal considerations and the impacted tooth. *Dent Clin North Am*. 1979;23(3):359-67.
4. Kugelberg CF, Ahlstrom U, Ericson S, Hugoson A, Kvint S. Periodontal healing after impacted lower third molar surgery in adolescents and adults. A prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1991;20(1):18-24.
5. Kugelberg CF. Periodontal healing two and four years after impacted lower third molar surgery. A comparative retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1990;19(6):341-5.
6. Dodson TB, Richardson DT. Risk of periodontal defects after third molar surgery: An exercise in evidence-based clinical decision-making. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2007;19(1):93-8.
7. Krausz AA, Machtei EE, Peled M. Effects of lower third molar extraction on attachment level and alveolar bone height of the

adjacent second molar. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34(7):756-60.

8. Richardson DT, Dodson TB. Risk of periodontal defects after third molar surgery: An exercise in evidence-based clinical decision-making. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(2):133-7.

9. Ferreira CE, Grossi SG, Novaes AB, Jr., Dunford RG, Feres-Filho EJ. Effect of mechanical treatment on healing after third molar extraction. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1997;17(3):250-9.

10. Oxford GE, Quintero G, Stuller CB, Gher ME. Treatment of 3rd molar-induced periodontal defects with guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* 1997;24(7):464-9.

11. Dodson TB. Reconstruction of alveolar bone defects after extraction of mandibular third molars: A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82(3):241-7.

12. Sammartino G, Tia M, Bucci T, Wang HL. Prevention of mandibular third molar extraction-associated periodontal defects: A comparative study. *J Periodontol.* 2009;80(3):389-96.

13. Sammartino G, Tia M, Gentile E, Marenzi G, Claudio PP. Platelet-rich plasma and resorbable membrane for prevention of

periodontal defects after deeply impacted lower third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(11):2369-73.

14. Zwahlen RA, Cheung LK, Zheng LW, Chow RL, Li T, Schuknecht B, et al. Comparison of two resorbable membrane systems in bone regeneration after removal of wisdom teeth: A randomized-controlled clinical pilot study. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(10):1084-91.

15. Aimetti M, Pigella E, Romano F. Clinical and radiographic evaluation of the effects of guided tissue regeneration using resorbable membranes after extraction of impacted mandibular third molars. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2007;27(1):51-9.

16. Aimetti M, Romano F. Use of resorbable membranes in periodontal defects treatment after extraction of impacted mandibular third molars. *Minerva Stomatol.* 2007;56(10):497-508.

17. Dodson TB. Is there a role for reconstructive techniques to prevent periodontal defects after third molar surgery? *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007;19(1):99-104.

18. Leung WK, Corbet EF, Kan KW, Lo EC, Liu JK. A regimen of systematic periodontal care after removal of impacted mandibular third molars manages periodontal pockets

associated with the mandibular second molars. *J Clin Periodontol.* 2005;32(7):725-31.

19. Dodson TB. Management of mandibular third molar extraction sites to prevent periodontal defects. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(10):1213-24.

20. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* 1984;11(8):494-503.

21. The American Academy of Periodontology. Glossary of Periodontal Terms Chicago: 3rd edition. American Academy of Periodontology; 1992.

22. Karring T, Nyman S, Gottlow J, Laurell L. Development of the biological concept of guided tissue regeneration--animal and human studies. *Periodontol 2000.* 1993;1:26-35.

23. MacNeil RL, Somerman MJ. Development and regeneration of the periodontium: parallels and contrasts. *Periodontol 2000.* 1999;19:8-20.

24. Karapataki S, Hugoson A, Falk H, Laurell L, Kugelberg CF. Healing following GTR treatment of intrabony defects distal to mandibular 2nd molars using resorbable and non-resorbable barriers. *J Clin Periodontol.* 2000;27(5):333-40.

25. Karapataki S, Hugoson A, Kugelberg CF. Healing following GTR treatment of bone defects distal to mandibular 2nd molars after surgical removal of impacted 3rd molars. *J Clin Periodontol.* 2000;27(5):325-32.
26. Lekovic V, Kenney EB, Weinlaender M, Han T, Klokkevold P, Nedic M, et al. A bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. Report of 10 cases. *J Periodontol.* 1997;68(6):563-70.
27. Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR, Weinlaender M, Kenney EB, Dimitrijevic B, et al. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J Periodontol.* 1998;69(9):1044-9.
28. Zitzmann NU, Naef R, Scharer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12(6):844-52.
29. Oh TJ, Meraw SJ, Lee EJ, Giannobile WV, Wang HL. Comparative analysis of collagen membranes for the treatment of implant dehiscence defects. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14(1):80-90.
30. von Arx T, Broggini N, Jensen SS, Bornstein MM, Schenk RK, Buser D. Membrane durability and tissue response of different bioresorbable barrier membranes: A histologic study in

the rabbit calvarium. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20(6):843-53.

31. Bunyaratavej P, Wang HL. Collagen membranes: A review. *J Periodontol.* 2001;72(2):215-29.

32. Tal H, Pitaru S, Moses O, Kozlovsky A. Collagen gel and membrane in guided tissue regeneration in periodontal fenestration defects in dogs. *J Clin Periodontol.* 1996;23(1):1-6.

33. Tal H, Pitaru S. Formation of new periodontal attachment apparatus after experimental root isolation with collagen membranes in the dog. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1992;12(3):231-42.

34. Moses O, Pitaru S, Artzi Z, Nemcovsky CE. Healing of dehiscence-type defects in implants placed together with different barrier membranes: A comparative clinical study. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16(2):210-9.

35. Friedmann A, Strietzel FP, Marezki B, Pitaru S, Bernimoulin JP. Histological assessment of augmented jaw bone utilizing a new collagen barrier membrane compared to a standard barrier membrane to protect a granular bone substitute material. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13(6):587-94.

36. von Arx T, Cochran DL, Hermann JS, Schenk RK, Higginbottom FL, Buser D. Lateral ridge augmentation and

implant placement: An experimental study evaluating implant osseointegration in different augmentation materials in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2001;16(3):343-54.

37. von Arx T, Hafliger J, Chappuis V. Neurosensory disturbances following bone harvesting in the symphysis: A prospective clinical study. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16(4):432-9.

38. Rothamel D, Schwarz F, Sculean A, Hertel M, Scherbaum W, Becker J. Biocompatibility of various collagen membranes in cultures of human PDL fibroblasts and human osteoblast-like cells. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15(4):443-9.

39. Lundgren D, Mathisen T, Gottlow J. The development of a bioresorbable barrier for guided tissue regeneration. *Swed Dent J*. 1994;86:741-56.

40. Mayfield L, Nobreus N, Attstrom R, Linde A. Guided bone regeneration in dental implant treatment using a bioabsorbable membrane. *Clin Oral Implants Res*. 1997;8(1):10-7.

41. Simion M, Misitano U, Gionso L, Salvato A. Treatment of dehiscences and fenestrations around dental implants using resorbable and nonresorbable membranes associated with bone autografts: A comparative clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997;12(2):159-67.

42. Buser D, Dula K, Hess D, Hirt HP, Belser UC. Localized ridge augmentation with autografts and barrier membranes. *Periodontol 2000*. 1999;19:151-63.
43. Tal H, Kozlovsky A, Artzi Z, Nemcovsky CE, Moses O. Long-term bio-degradation of cross-linked and non-cross-linked collagen barriers in human guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(3):295-302.
44. Tal H, Kozlovsky A, Artzi Z, Nemcovsky CE, Moses O. Cross-linked and non-cross-linked collagen barrier membranes disintegrate following surgical exposure to the oral environment: a histological study in the cat. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(8):760-6.
45. Zitzmann NU, Scharer P, Marinello CP. Long-term results of implants treated with guided bone regeneration: A 5-year prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2001;16(3):355-66.
46. Christensen DK, Karoussis IK, Joss A, Hammerle CH, Lang NP. Simultaneous or staged installation with guided bone augmentation of transmucosal titanium implants. A 3-year prospective cohort study. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14(6):680-6.
47. Chiapasco M, Zaniboni M, Boisco M. Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges

with oral implants. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17 Suppl 2:136-59.

48. Sandberg E, Dahlin C, Linde A. Bone regeneration by the osteopromotion technique using bioabsorbable membranes: An experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993;51(10):1106-14.

49. Piattelli A, Scarano A, Russo P, Matarasso S. Evaluation of guided bone regeneration in rabbit tibia using bioresorbable and non-resorbable membranes. *Biomaterials.* 1996;17(8):791-6.

50. Aaboe M, Pinholt EM, Schou S, Hjorting-Hansen E. Incomplete bone regeneration of rabbit calvarial defects using different membranes. *Clin Oral Implants Res.* 1998;9(5):313-20.

51. Kohal RJ, Trejo PM, Wirsching C, Hurzeler MB, Caffesse RG. Comparison of bioabsorbable and bioinert membranes for guided bone regeneration around non-submerged implants. An experimental study in the mongrel dog. *Clin Oral Implants Res.* 1999;10(3):226-37.

52. Schliephake H, Kracht D. Vertical ridge augmentation using polylactic membranes in conjunction with immediate implants in periodontally compromised extraction sites: An experimental study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12(3):325-34.

53. Cooperman L, Michaeli D. The immunogenicity of injectable collagen. I. A 1-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(4):638-46.
54. Schlegel AK, Mohler H, Busch F, Mehl A. Preclinical and clinical studies of a collagen membrane (Bio-Gide). *Biomaterials.* 1997;18(7):535-8.
55. Postlethwaite AE, Seyer JM, Kang AH. Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II, and III collagens and collagen-derived peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978;75(2):871-5.
56. Yaffe A, Ehrlich J, Shoshan S. Restoration of periodontal attachment employing enriched collagen solution in the dog. *J Periodontol.* 1984;55(11):623-8.
57. Locci P, Calvitti M, Belcastro S, Pugliese M, Guerra M, Marinucci L, et al. Phenotype expression of gingival fibroblasts cultured on membranes used in guided tissue regeneration. *J Periodontol.* 1997;68(9):857-63.
58. Pfeifer J, Van Swol RL, Ellinger R. Epithelial exclusion and tissue regeneration using a collagen membrane barrier in chronic periodontal defects: A histologic study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1989;9(4):262-73.

59. Van Swol RL, Ellinger R, Pfeifer J, Barton NE, Blumenthal N. Collagen membrane barrier therapy to guide regeneration in Class II furcations in humans. *J Periodontol.* 1993;64(7):622-9.
60. Tanaka S, Avigad G, Eikenberry EF, Brodsky B. Isolation and partial characterization of collagen chains dimerized by sugar-derived cross-links. *J Biol Chem.* 1988;263(33):17650-7.
61. Paul BF, Mellonig JT, Towle HJ, 3rd, Gray JL. Use of a collagen barrier to enhance healing in human periodontal furcation defects. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1992;12(2):123-31.
62. Zhao S, Pinholt EM, Madsen JE, Donath K. Histological evaluation of different biodegradable and non-biodegradable membranes implanted subcutaneously in rats. *J Craniomaxillofac Surg.* 2000;28(2):116-22.
63. Owens KW, Yukna RA. Collagen membrane resorption in dogs: A comparative study. *Implant Dent.* 2001;10(1):49-58.
64. von Arx T, Cochran DL, Schenk RK, Buser D. Evaluation of a prototype trilayer membrane (PTLM) for lateral ridge augmentation: An experimental study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002;31(2):190-9.
65. Rothamel D, Schwarz F, Sager M, Herten M, Sculean A, Becker J. Biodegradation of differently cross-linked collagen

membranes: An experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16(3):369-78.

66. Hyder PR, Dowell P, Singh G, Dolby AE. Freeze-dried, cross-linked bovine type I collagen: Analysis of properties. *J Periodontol.* 1992;63(3):182-6.

67. Crigger M, Bogle GC, Garrett S, Gantes BG. Repair following treatment of circumferential periodontal defects in dogs with collagen and expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes. *J Periodontol.* 1996;67(4):403-13.

68. al-Arrayed F, Adam S, Moran J, Dowell P. Clinical trial of cross-linked human type I collagen as a barrier material in surgical periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 1995;22(5):371-9.

69. Tal H. Ridge preservation and gingival augmentation. *Independ Dent.* 1998;3:96-100.

70. Tal H. [Healing of osseous defects by guided bone regeneration using ribose cross linked collagen membranes]. *Ref Hap Vehash.* 2004;21(3):32-41, 93.

71. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects with bioresorbable membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol.* 1996;67(3):217-23.

72. Caffesse RG, Mota LF, Quinones CR, Morrison EC. Clinical comparison of resorbable and non-resorbable barriers for guided periodontal tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* 1997;24(10):747-52.
73. Taguchi Y, Amizuka N, Nakadate M, Ohnishi H, Fujii N, Oda K, et al. A histological evaluation for guided bone regeneration induced by a collagenous membrane. *Biomaterials.* 2005;26(31):6158-66.
74. Tal H, Dayan D. Spontaneous early exposure of submerged implants: III. Histopathology of perforated mucosa covering submerged implants. *J Periodontol.* 2000;71(8):1231-5.
75. von Arx T, Buser D. Horizontal ridge augmentation using autogenous block grafts and the guided bone regeneration technique with collagen membranes: A clinical study with 42 patients. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(4):359-66.
76. Kozlovsky A, Aboodi G, Moses O, Tal H, Artzi Z, Weinreb M, et al. Bio-degradation of a resorbable collagen membrane (Bio-Gide) applied in a double-layer technique in rats. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(10):1116-23.
77. Schwarz F, Rothamel D, Herten M, Sager M, Becker J. Angiogenesis pattern of native and cross-linked collagen membranes: An immunohistochemical study in the rat. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(4):403-9.

78. Reynolds JJ, Hembry RM, Meikle MC. Connective tissue degradation in health and periodontal disease and the roles of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors. *Adv Dent Res.* 1994;8(2):312-9.
79. Armstrong DG, Jude EB. The role of matrix metalloproteinases in wound healing. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2002;92(1):12-8.
80. Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res.* 1998;12(2):12-26.
81. Golub LM, Lee HM, Greenwald RA, Ryan ME, Sorsa T, Salo T, et al. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflamm Res.* 1997;46(8):310-9.
82. Greenwald RA, Golub LM, Ramamurthy NS, Chowdhury M, Moak SA, Sorsa T. In vitro sensitivity of the three mammalian collagenases to tetracycline inhibition: Relationship to bone and cartilage degradation. *Bone.* 1998;22(1):33-8.
83. Zarkesh N, Nowzari H, Morrison JL, Slots J. Tetracycline-coated polytetrafluoroethylene barrier membranes in the

treatment of intraosseous periodontal lesions. *J Periodontol.* 1999;70(9):1008-16.

84. Golub LM, McNamara TF, D'Angelo G, Greenwald RA, Ramamurthy NS. A non-antibacterial chemically-modified tetracycline inhibits mammalian collagenase activity. *J Dent Res.* 1987;66(8):1310-4.

85. Chung CP, Kim DK, Park YJ, Nam KH, Lee SJ. Biological effects of drug-loaded biodegradable membranes for guided bone regeneration. *J Periodontal Res.* 1997;32(1 Pt 2):172-5.

86. Moses O, Nemcovsky CE, Tal H, Zohar R. Tetracycline modulates collagen membrane degradation in vitro. *J Periodontol.* 2001;72(11):1588-93.

87. Zohar R, Nemcovsky CE, Kebudi E, Artzi Z, Tal H, Moses O. Tetracycline impregnation delays collagen membrane degradation in vivo. *J Periodontol.* 2004;75(8):1096-101.

88. Moses O, Frenkel T, Tal H, Weinreb M, Bornstein MM, Nemcovsky CE. Effect of systemic tetracycline on the degradation of tetracycline-impregnated bilayered collagen membranes: an animal study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2010;12(4):331-7.

89. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiol.* 1941;2(3):281-4.

90. Dripps R. New classification of physical status. *Anesthesiol.* 1963(24):111.
91. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Br Med J.* 2010;340:c332.
92. Pell GJ, Gregory BT. Impacted mandibular third molars: Classification and modified techniques for removal. *Dent Digest.* 1933;39:330-8.
93. Winter GB. Principles of exodontia as applied to the impacted mandibular third molar St. Louis: American Medical Book; 1926.
94. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175-91.
95. Yildirim G, Ataoglu H, Mihmanli A, Kiziloglu D, Avunduk MC. Pathologic changes in soft tissues associated with asymptomatic impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106(1):14-8.
96. Morant H. NICE issues guidelines on wisdom teeth. National Institute for Clinical Excellence. *Br Med J.* 2000;320(7239):890.

97. Task Force for Third Molar Summary. Summary of the third molar clinical trials: Report of the AAOMS task force for third molar summary. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(9):2238-48.
98. Kan KW, Liu JK, Lo EC, Corbet EF, Leung WK. Residual periodontal defects distal to the mandibular second molar 6-36 months after impacted third molar extraction. *J Clin Periodontol.* 2002;29(11):1004-11.
99. Peterson LJ, Ellis Er, Hupp JR, Tucker MR. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery.* St Louis: Mosby; 1998.
100. Groves BJ, Moore JR. The periodontal implications of flap design in lower third molar extractions. *Dent Pract Dent Rec.* 1970;20(9):297-304.
101. Stephens RJ, App GR, Foreman DW. Periodontal evaluation of two mucoperiosteal flaps used in removing impacted mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41(11):719-24.
102. Ash M, Costich E, Hayward J. A study of periodontal hazards on third molars. *J Periodontol.* 1962;33:209-19.
103. Ziegler RS. Preventive dentistry--new concepts. Preventing periodontal pockets. *Va Dent J.* 1975;52(2):11-3.

104. Marmary Y, Brayer L, Tzukert A, Feller L. Alveolar bone repair following extraction of impacted mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986;61(4):324-6.
105. Quee TA, Gosselin D, Millar EP, Stamm JW. Surgical removal of the fully impacted mandibular third molar. The influence of flap design and alveolar bone height on the periodontal status of the second molar. *J Periodontol.* 1985;56(10):625-30.
106. Peng KY, Tseng YC, Shen EC, Chiu SC, Fu E, Huang YW. Mandibular second molar periodontal status after third molar extraction. *J Periodontol.* 2001;72(12):1647-51.
107. Szmyd L, Hester WR. Crevicular depth of the second molar in impacted third molar surgery. *J Oral Surg Anesth Hosp Dent Serv.* 1963;21:185-9.
108. Grondahl HG, Lekholm U. Influence of mandibular third molars on related supporting tissues. *Int J Oral Surg.* 1973;2(4):137-42.
109. Osborne WH, Snyder AJ, Tempel TR. Attachment levels and crevicular depths at the distal of mandibular second molars following removal of adjacent third molars. *J Periodontol.* 1982;53(2):93-5.

110. Pecora G, Celletti R, Davarpanah M, Covani U, Etienne D. The effects of guided tissue regeneration on healing after impacted mandibular third-molar surgery: 1-Year results. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1993;13(5):333-40.
111. Aloy-Prosper A, Garcia-Mira B, Larrazabal-Moron C, Penarrocha-Diago M. Distal probing depth and attachment level of lower second molars following surgical extraction of lower third molars: A literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(5):e755-9.
112. Pons-Vicente O, Valmaseda-Castellon E, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Effect on pocket depth and attachment level of manual versus ultrasonic scaling of lower second molars following lower third molar extraction: A randomized controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(3):e11-9.
113. Corinaldesi G, Lizio G, Badiali G, Morselli-Labate AM, Marchetti C. Treatment of intrabony defects after impacted mandibular third molar removal with bioabsorbable and non-resorbable membranes. *J Periodontol.* 2011;82(10):1404-13.
114. Cetinkaya BO, Sumer M, Tutkun F, Sandikci EO, Misir F. Influence of different suturing techniques on periodontal health of the adjacent second molars after extraction of impacted mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(2):156-61.

115. Sammartino G, Tia M, Marenzi G, di Lauro AE, D'Agostino E, Claudio PP. Use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in periodontal defect treatment after extraction of impacted mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(6):766-70.
116. Gawande PD, Halli R. Efficacy of platelet rich plasma in bone regeneration after surgical removal of impacted bilateral mandibular third molars: Pilot study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2009;8(4):301-7.
117. Eshghpour M, Dastmalchi P, Nekooei AH, Nejat A. Effect of platelet-rich fibrin on frequency of alveolar osteitis following mandibular third molar surgery: A double-blinded randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(8):1463-7.
118. Hassan KS, Marei HF, Alagl AS. Does grafting of third molar extraction sockets enhance periodontal measures in 30- to 35-year-old patients?. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(4):757-64.

## Índice de Tablas

Tabla 1.....	57
Tabla 2.....	57
Tabla 3.....	61
Tabla 4.....	62
Tabla 5.....	63
Tabla 6.....	95



## Índice de Figuras

Figura 1. ....	23
Figura 2. ....	31
Figura 3. ....	35
Figura 4. ....	59
Figura 5. ....	67
Figura 6. ....	69
Figura 7. ....	82
Figura 8. ....	84
Figura 9. ....	85
Figura 10. ....	86
Figura 11. ....	88
Figura 12. ....	89
Figura 13. ....	91
Figura 14. ....	92
Figura 15. ....	94



## Abreviaturas

1M: 1 mes tras la intervención quirúrgica

3M: 3 meses tras la intervención quirúrgica

6M: 6 meses tras la intervención quirúrgica

2MI: segundo molar inferior

3MI: tercer molar inferior

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

INS: nivel de inserción en distovestibular del 2MI

IL: interleucina

IL-1 $\beta$ : interleucina 1 beta

IL-6: interleucina 6

LAC: línea amelocementaria

MMPs: metaloproteinasas

PRP: plasma rico en plaquetas

PS: profundidad de sondaje

PSD: profundidad de sondaje distal del 2MI

PSDL: profundidad de sondaje distolingual del 2MI

PSDV: profundidad de sondaje distovestibular del 2MI

PTFE-e: politetrafluoroetileno expandido

RTG: regeneración tisular guiada

TNF- $\alpha$ : factor alfa de necrosis tumoral

TTC: trifeniltetrazolio