



UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ

**INCORPORACIÓN DEL QUITOSANO COMO ALTERNATIVA PARA LA
REGENERACIÓN DE DEFECTOS ORALES.**

Autora:
Br. Geraldine Rodríguez.

Urb. Yuma II, calle No 3. Municipio San Diego.
Teléfono: (0241) 8714240 (master) – Fax: (0241) 8712394.



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**



INCORPORACIÓN DEL QUITOSANO COMO ALTERNATIVA PARA LA REGENERACIÓN DE DEFECTOS ORALES.

Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar por el título de Odontólogo.

Autores:
Geraldine Rodríguez.

Tutora: Arehana Herrera.



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**



CONSTANCIA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR

Mediante la presente hago constar que he leído el Proyecto de Trabajo de Grado, elaborado por la ciudadana GERALDINE RODRIGUEZ, titular de cédula de identidad N° E-84.393.031, para optar al grado académico de Odontólogo, cuyo título es **“INCORPORACIÓN DEL QUITOSANO COMO ALTERNATIVA PARA LA REGENERACIÓN DE DEFECTOS ORALES”**, adscrito a la línea de investigación: Odontología Clínica y Correctiva declaro que acepto la tutoría del mencionado Proyecto y de Trabajo de Grado durante su etapa de desarrollo hasta su presentación y evaluación por el jurado evaluador que se designe; según las condiciones del Reglamento de Estudios de la Universidad José Antonio Páez.

En San Diego, al día uno (01) días del mes de junio del año dos mil veintidós (2023).

OD. AREHANA HERRERA

Od. Arehana Herrera
C.I. N° V-21.485.039



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



**CONSTANCIA DE APROBACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN PÚBLICA
DEL TRABAJO DE GRADO**

Quien suscribe **OD. AREHANA HERRERA**, portador de la cédula de identidad N° **V-21.485.039**, en mi carácter de tutor del trabajo de grado presentado por el(la) ciudadano(a) **GERALDINE RODRIGUEZ**, portadores de la cédula de identidad N° **E-84.393.031**, titulado **INCORPORACION DEL QUITOSANO COMO ALTERNATIVA PARA LA REGENERACION DE DEFECTOS ORALES**, presentado como requisito parcial para optar al título de Odontólogo, considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe. En San Diego, a los 14 días del mes de octubre del año dos mil veintitrés.

(Firma autógrafa del tutor)

Arehana Herrera

CI.: V-21.485.039




REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



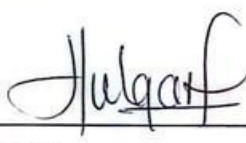
ACTA DE APROBACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO


El jurado designado por la Facultad de Ciencias de la Salud, para la evaluación del trabajo de grado titulado "INCORPORACION DEL QUITOSANO COMO ALTERNATIVA PARA LA REGENERACION DE DEFECTOS ORALES", realizado por la ciudadana **Geraldine Rodríguez León**, titulares de la cédula de identidad E-84.393.031. Cursante de la carrera ODONTOLOGÍA, hace constar que después de analizar su contenido y oída la exposición oral, considera que reúne los méritos suficientes para su **aprobación**.

En San Diego, a los catorce días del mes de noviembre del año dos mil veintitrés.


Jurado
Nombre: **Donelys Brazzante**
C.I.: **19323963**




Jurado
Nombre: **Bricelys Pulgar**
C.I.: **19567948**


Tutor Académico:
Nombre: **Johana C. Herrera S.**
C.I.: **21485039**

DEDICATORIA

A Dios, primeramente, a mi novio y su familia que se convirtió en la mía.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios porque sin ÉL no pudiera estar hoy aquí a punto de terminar uno de mis sueños. A mi novio, Ricardo Ollarves, por todo su apoyo y su amor durante estos años. A su familia que me acogió como una integrante más y apoyaron en mi carrera. A mis padres por sentar las bases para conseguir mis sueños. A mi tutora, Arehana Herrera por ser mi guía en la realización de este trabajo. A mis profesores de cirugía por enseñarme a amar esta área, especialmente a la doctora Dionelys Barazarte quien fue un pilar fundamental hacia el cariño de esta profesión.

Geraldine Rodríguez León

ÍNDICE GENERAL

	CONTENIDO	pp.
Páginas Preliminares		ii
Resumen Informativo		x
Informative Summary		xi
Introducción		1
CAPÍTULO I EL PROBLEMA		
1.1 Planteamiento del problema		4
1.2 Formulación del problema		6
1.3 Objetivos		7
1.3.1 Objetivo general		7
1.3.2 Objetivos específicos		7
1.4 Justificación		5
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO		
2.1 Antecedentes de la investigación		9
2.2 Bases teóricas		15
2.3 Bases legales		33
2.4 Definición de términos		35
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO		
3.1 Nivel de profundidad de la investigación		37
3.2 Diseño y tipo de investigación		37
3.3 Procedimiento metodológico		38
3.4 Técnica de análisis de recolección de información		43
CAPÍTULO IV ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS		
4.1 Análisis y presentación de resultados		44
CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		
5.1 Conclusiones		75
5.2 Recomendaciones		75
REFERENCIAS		77

LISTA DE CUADROS O TABLAS

CONTENIDO

CUADROS	pp.
Tabla N°1 Cuadro comparativo efectividad de gel de quitosano combinado con otros biomateriales para la regeneración ósea bucal45
Tabla N°2. Matriz de Revisión sobre objetivo 1. Efectividad de gel de quitosano combinado con otros biomateriales para la regeneración ósea bucal.48
Tabla N°3. Influencia del quitosano en la angiogénesis55
Tabla N°4. Objetivo N°2 Identificar la influencia del quitosano en la angiogénesis. Matriz bibliográfica.57
Tabla N°5. Eficacia de los sistemas de liberación de fármacos basados en quitosano en cirugía bucal64
Tabla N°6. Objetivo N°3 Analizar la eficacia de los sistemas de liberación de fármacos basados en quitosano en cirugía bucal. Matriz bibliográfica.67



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



INCORPORACIÓN DEL QUITOSANO COMO ALTERNATIVA PARA LA
REGENERACIÓN DE DEFECTOS ORALES

Autora: Geraldine Rodríguez

Tutora: Arehana Herrera

Línea de investigación: Odontología
Clínica y Correctiva

Fecha: Noviembre 2023.

RESUMEN

Introducción: El proceso de regeneración de defectos orales en cirugía bucal es un desafío que requiere alternativas a los métodos tradicionales, el quitosano, un biopolímero derivado de la quitina, ha emergido como una prometedora alternativa para fomentar la regeneración de tejidos orales. **Objetivo general:** evaluar la efectividad y seguridad de la incorporación del quitosano en la regeneración de defectos orales. **Metodología:** Para alcanzar este objetivo, se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura científica actualizada que abarca estudios preclínicos y clínicos relacionados con el uso del quitosano en esta área. **Análisis crítico de la revisión:** Reveló diversas modalidades de aplicación del quitosano en la regeneración de defectos orales, que incluyen el uso de membranas, hidrogeles y partículas de quitosano como vehículos de liberación de fármacos. Se examinaron la influencia de la estructura y composición de este biopolímero en la regeneración tisular, así como los posibles mecanismos subyacentes. **Conclusión:** Los resultados de este estudio sugieren que el quitosano puede promover la formación de nuevos tejidos, la adhesión celular, la angiogénesis y la liberación controlada de factores de crecimiento en el sitio del defecto oral, lo que facilita una recuperación más efectiva y rápida. La investigación también ha destacado la biocompatibilidad del quitosano, lo que minimiza las reacciones adversas y el riesgo de rechazo del material por parte del paciente. Además, se ha observado que el quitosano tiene propiedades antimicrobianas, lo que podría reducir el riesgo de infecciones en la zona tratada.

Palabras Clave: Quitosano, regeneración ósea, defectos orales, angiogénesis, liberación controlada de fármacos.



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



**INCORPORATION OF CHITOSAN AS AN ALTERNATIVE FOR ORAL
DEFECT REGENERATION**

Author: Geraldine Rodríguez

Advisor: Arehana Herrera

Research Line: Clinical and Corrective
Dentistry

Date: November 2023.

ABSTRACT

Introduction: The process of oral defect regeneration in oral surgery is a challenge that requires alternatives to traditional methods. Chitosan, a biopolymer derived from chitin, has emerged as a promising alternative to promote oral tissue regeneration.

General Objective: To evaluate the effectiveness and safety of incorporating chitosan in bone regeneration. **Methodology:** To achieve this objective, a comprehensive review of current scientific literature covering preclinical and clinical studies related to the use of chitosan in this area was conducted.

Critical Analysis of the Review: Various modalities of chitosan application in regeneration were revealed, including the use of membranes, hydrogels, and chitosan particles as drug delivery vehicles. The influence of the structure and composition of this biopolymer on tissue regeneration, as well as potential underlying mechanisms, was examined. **Conclusion:** The findings and recommendations resulting from this research have the potential to drive regenerative dentistry. Furthermore, they lay the groundwork for future clinical studies in this field. The results of this study suggest that chitosan can promote the formation of new tissues, cell adhesion, angiogenesis, and controlled release of growth factors at the site of oral defects, facilitating more effective and faster recovery. The research has also highlighted the biocompatibility of chitosan, minimizing adverse reactions and the risk of material rejection by patients. Additionally, chitosan has been observed to possess antimicrobial properties, potentially reducing the risk of infections in the treated area.

Keywords: Chitosan, bone regeneration, oral defects, angiogenesis, controlled drug release.

INTRODUCCIÓN

La regeneración de tejidos en el ámbito de la salud oral constituye un desafío constante en la búsqueda de soluciones innovadoras y eficaces. En este contexto, la presente investigación emerge como un estudio fundamental que aborda la exploración de un enfoque prometedor en la regeneración de defectos orales a través de un material biocompatible como lo es el quitosano. Enmarcando algunos, como consecuencia de traumatismos, enfermedades periodontales, cirugías o extracciones dentales, representan un desafío clínico significativo.

Estos no solo afectan la función masticatoria y la estética del paciente, sino que también pueden tener un impacto en su calidad de vida. En este sentido, el derivado de la quitina, ha atraído considerable atención debido a sus propiedades biocompatibles y bioactivas. El quitosano se combina con frecuencia con materiales como hidrogeles, polímeros sintéticos, cerámicas, fibras biodegradables, y otros biomateriales naturales como colágeno y gelatina en aplicaciones biomédicas y de ingeniería de tejidos. Esta versatilidad permite ajustar las propiedades de las formulaciones según las necesidades específicas, mejorando así su utilidad en la regeneración de tejidos, administración controlada de fármacos y otros campos médicos (1).

La información para esta investigación se ha obtenido a través de una exhaustiva revisión de la literatura científica y clínica relacionada con el quitosano y su aplicación en la regeneración de tejidos orales. Se ha realizado un análisis crítico de estudios previos y se han identificado las tendencias emergentes en este campo. A pesar de la

abundancia de información, se reconoce que existen limitaciones, como la falta de ensayos clínicos a gran escala y la necesidad de realizar investigaciones adicionales para evaluar la seguridad y la eficacia del quitosano en contextos clínicos. Finalmente, se discutieron los desafíos y las perspectivas futuras en el uso del quitosano para la regeneración de defectos orales. Se exploraron las posibles aplicaciones clínicas y se destacaron las áreas que requieren una mayor investigación y desarrollo para mejorar la eficacia y la aplicabilidad del quitosano en el campo de la cirugía bucal. Por ende, la presente investigación se estructura en cinco capítulos con el objetivo de abordar comprehensivamente la incorporación del quitosano como alternativa para la regeneración de defectos orales.

El Capítulo I sienta las bases al desarrollar la problemática existente, formulando de manera precisa el problema a resolver. En este contexto, se delinean el objetivo general, el cual se basa en evaluar la efectividad de la incorporación del quitosano como alternativa para la regeneración de defectos orales y los objetivos específicos que orientan este estudio. La justificación respalda la relevancia científica, clínica y teórica de esta investigación, donde se resalta la importancia del tema de investigación.

El Capítulo II se consagra a los antecedentes, mencionando las bases teóricas como, la regeneración ósea, así como también los biomateriales utilizados para reconstrucción de tejido óseo y bases legales que respaldan la adopción del quitosano como agente reparador. La definición de términos clave contribuye a la comprensión precisa de los conceptos abordados. En este capítulo, se analizan en detalle las propiedades físicas y

químicas del quitosano, contextualizando así su aplicación en la regeneración ósea, estableciendo una sólida base para la discusión y evaluación posterior.

El Capítulo III se dedica al marco metodológico de la investigación. Aquí, se especifica el tipo de investigación siendo esta documental con un diseño de revisión crítica que guiarán el estudio. Asimismo, se describe en detalle el instrumento, el cual serán las fichas bibliográficas y la técnica que se emplearán para analizar los resultados obtenidos. Este capítulo es esencial para comprender la rigurosidad científica y la metodología aplicada en la investigación.

El Capítulo IV representa un componente crucial que permite evaluar y comprender en profundidad los efectos y las implicaciones de la utilización del quitosano en el contexto de la regeneración de defectos orales. El análisis de resultados se llevó a cabo mediante un enfoque riguroso, siguiendo los objetivos y las hipótesis planteadas en la investigación. Se procedió a la interpretación detallada de los datos recopilados durante el desarrollo de la investigación, abordando aspectos como la respuesta biológica, la eficacia terapéutica y las implicaciones clínicas derivadas de la incorporación del quitosano.

En el cierre de esta indagación, se presentaron las conclusiones obtenidas a partir de los resultados analizados, brindando respuestas a los objetivos planteados. Las referencias bibliográficas, por último, sustentan las bases teóricas y científicas que han guiado cada etapa de esta investigación.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

Los defectos óseos del maxilar y mandíbula pueden ocurrir por diversas razones tumores, quistes, infecciones o a defectos en alvéolos post exodoncia que representan la pérdida de tejido óseo considerablemente. Actualmente, es más frecuente la necesidad de acudir a las terapias regenerativas o colocar sustitutos óseos, como tratamiento previo a la colocación de un implante dental o la colocación de prótesis (1). La reconstrucción de defectos críticos en la estructura bucal sigue siendo un desafío importante, a pesar de los avances en los materiales y técnicas quirúrgicas. Según Abukawa en su estudio, en particular, la reconstrucción de la mandíbula es complicada, ya que implica restaurar tanto el hueso como una dentadura funcional. La capacidad de la bioingeniería para combinar la restauración de los dientes y el hueso, permitiendo un crecimiento coordinado con los tejidos circundantes, podría tener un gran impacto en la mejora de los resultados quirúrgicos actuales (2).

Debido a ello, se han descrito métodos para incrementar la formación ósea donde se incluyen el uso de injertos autólogos, aloinjertos, xenoinjertos y sustitutos aloplásticos. Además, existen otros enfoques biológicos que son usados para la promoción de la regeneración ósea, tales como el uso de factores de crecimiento y diferenciación, aplicación de las proteínas de la matriz extracelular y el uso de mediadores para el metabolismo óseo (3).

A pesar de las notables mejoras alcanzadas en las modalidades y sustratos de regeneración ósea, emerge una exigencia apremiante por concebir alternativas novedosas y eficaces que satisfagan la necesidad de agilizar y enriquecer el proceso de restauración de defectos orales (4). En este contexto, la exploración de soluciones viables a los problemas de tejido óseo hace que se origine una gran demanda de métodos para reparar o regenerar hueso de manera artificial (5). Recientemente el uso de quitosano en la regeneración ósea ha despertado un interés particular; su capacidad para promover el crecimiento óseo lo hace relevante en la ingeniería de tejido óseo. A diferencia de las membranas pasivas, el quitosano actúa como una barrera biológica activa al promover la liberación de productos biológicos que facilitan la curación de heridas (6,7).

El empleo de membranas de quitosano se plantea como una alternativa para abordar las limitaciones de las convencionales relacionadas con su biocompatibilidad y capacidad para mantener un espacio libre de tejido blando durante el proceso de cicatrización. Por ende, este biomaterial presenta una solución que se destaca por su efectividad y versatilidad en el contexto de la regeneración ósea guiada.

Dentro del contexto de la investigación, es fundamental señalar que Paredes et al., realizaron un estudio en la Universidad de los Andes, en Mérida, Venezuela, donde llevaron a cabo un análisis comparativo entre el quitosano y el plasma rico en fibrina para evaluar su influencia en la regeneración ósea. Su estudio resalta específicamente, que la regeneración ósea guiada con plasma rico en fibrina se caracterizó por su

rapidez, mientras que el quitosano se destacó por promover una mejor organización estructural en el tejido regenerado. Esta información subraya la necesidad de comprender y optimizar la elección de este biomaterial en procedimientos de regeneración ósea, lo que puede tener un impacto significativo en la práctica quirúrgica en Venezuela (8).

Sin embargo, a pesar de que tanto la radiografía como la biopsia han confirmado un notorio aumento en la formación de tejido óseo, es importante señalar que estos resultados clínicos encuentran su origen en observaciones derivadas de estudios carentes de un diseño controlado, lo que puede matizar su pleno respaldo científico. Por lo tanto, se hace imperativa una exploración exhaustiva que subraye la importancia de abordar diversas dificultades técnicas y científicas como un paso crucial para el avance y desarrollo de este tema, antes de considerar su consolidación como una alternativa práctica (9-11).

1.2 Formulación del problema

En esta perspectiva, para dar respuesta a los objetivos planteados se abordan la siguiente interrogante: Según las tendencias actuales disponibles en la literatura especializada:

¿Cuál es la efectividad del quitosano en comparación con otras alternativas para la regeneración de defectos orales?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo General

Evaluar la efectividad de la incorporación del quitosano como alternativa para la regeneración de defectos orales.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Establecer la efectividad de gel de quitosano combinado con otros biomateriales para la regeneración ósea bucal.
- Determinar la influencia del quitosano en la angiogénesis.
- Analizar la eficacia de los sistemas de liberación de fármacos basados en quitosano en cirugía bucal.

1.4 Justificación

El presente estudio pretende examinar la eficacia de la incorporación del quitosano como alternativa para la regeneración de defectos orales, basándose en una revisión exhaustiva de la literatura científica pertinente. Se centra en analizar este biomaterial en la interacción con los tejidos orales, con el fin de evaluar su potencial aplicación clínica en la regeneración de tejidos.

Desde un enfoque teórico se procura proporcionar información actualizada y basada en los avances científicos más recientes, de modo que los profesionales del área de cirugía bucal puedan estar al tanto de las posibilidades que ofrece el quitosano en la regeneración de tejidos bucales.

En el ámbito práctico, es importante que los profesionales especializados en cirugía

bucal estén en constantes actualización acerca de los biomateriales que puede utilizar en la regeneración de defectos orales como lo es el quitosano. Además, este estudio forma parte del entorno académico de la Escuela de Odontología de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad José Antonio Páez (UJAP), ya que fomenta una comprensión sólida y actualizada de las posibilidades innovadoras en el campo de la regeneración de tejidos orales.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Investigación

En este capítulo se presentarán los antecedentes teóricos que fundamentan la presente investigación. Los antecedentes se han organizado cronológicamente, comenzando por los más recientes y avanzando hacia los más antiguos. Cabe destacar que se han enfocado únicamente en antecedentes internacionales, ya que durante la búsqueda bibliográfica no se encontraron antecedentes locales o nacionales sobre el tema de estudio.

Primeramente, se hace mención a Souto et al. (2023), en su trabajo titulado: “Caracterización fisicoquímica y de biocompatibilidad completa de un andamio biodegradable de nanohidroxiapatita/quitosano esterilizado con CO₂ supercrítico para la regeneración del hueso periodontal”. Cuyo objetivo fue caracterizar un andamio poroso biodegradable de nanohidroxiapatita/quitosano (nHAp/CS, 70/30) para la regeneración del hueso periodontal, cuyo método de preparación incluyó la extracción final con solvente y la esterilización mediante CO₂ supercrítico (scCO₂). Los principales hallazgos incluyeron una estructura porosa interconectada, bioactividad in vitro, baja tasa de degradación, propiedades mecánicas adecuadas y capacidad para inhibir el crecimiento bacteriano. Además, el andamio fomentó la adhesión y

proliferación celular, con una mayor expresión de genes relacionados con la regeneración ósea. En ensayos en ratones, demostró una biodegradabilidad reducida y promovió el crecimiento de tejido conectivo y vasos sanguíneos durante cinco semanas. Los autores concluyen que estas características los hacen idóneos para la regeneración ósea en sitios de baja carga, como en el tratamiento de enfermedades periodontales. Además, nHAp/CS mostró una mejor biocompatibilidad tanto in vitro como en un modelo ectópico in vivo en comparación con los andamios de CS (12).

Zhao et al. (2021), en su investigación titulada: “Células madre del ligamento periodontal humano trasplantadas con andamios porosos 3D de nanohidroxiapatita/quitosano/gelatina promueven la regeneración del hueso de la mandíbula en cerdos”. Esta investigación tuvo como objetivo evaluar el potencial de regeneración ósea de los andamios nanohidroxiapatita/quitosano/gelatina (nHA/CG) con células madre del ligamento periodontal humano (hPDLSC) trasplantadas en defectos óseos de la mandíbula de tamaño crítico en minicerdos. Mediante un estudio experimental, se crearon cuarenta y ocho defectos óseos críticos en la mandíbula de los 12 animales. Estos defectos los asignaron al azar a uno de tres grupos: el primero recibió el andamio con hPDLSC sembradas (grupo hPDLSC/nHA/CG), el segundo solo recibió el andamio (grupo nHA/CG), y el tercer grupo, que sirvió como control negativo, no recibió ni células ni andamios en los defectos y durante un período de hasta 12 semanas, los autores llevaron a cabo evaluaciones para analizar la regeneración ósea en los tres grupos. Los resultados mostraron que las hPDLSC se

adhirieron bien a la estructura nHA/CG in vitro, y los compuestos de células-nHA/CG aumentaron significativamente la formación de hueso nuevo y vascularización normales in vivo en comparación con los grupos nHA/CG y de control. Un análisis especial llamado tinción inmunohistoquímica reveló que un factor de transcripción llamado Runx2 (factor de transcripción clave asociado con la diferenciación de los osteoblastos), se expresaba en niveles altos en la médula ósea formada en el grupo que recibió hPDLSC/nHA/CG. Concluyendo que este estudio proporciona pruebas sólidas para futuras aplicaciones clínicas de los andamios nHA/CG trasplantados con hPDLSC para regenerar el hueso en defectos óseos de la mandíbula grandes (13).

Se hace mención a Sukpaita et al. (2019), en su trabajo titulado: “Regeneración ósea in vivo inducida por una estructura de quitosano/ácido dicarboxílico sembrada con células del ligamento periodontal humano”. Tuvo como objetivo principal evaluar un andamio de quitosano/ácido dicarboxílico (CS/DA) con y sin células del ligamento periodontal humano primario (hPDL) sembradas en su capacidad para regenerar hueso en defectos de calvario de ratones. La diferenciación osteogénica de hPDL analizaron mediante la formación de nódulos óseos y la expresión génica. Los autores analizaron la regeneración ósea in vivo en ratones con defectos de calvario. Dieciocho ratones se dividieron en 3 grupos: un grupo con defectos vacíos, un grupo con defectos con armazón CS/DA y un grupo con defectos con armazón CS/DA y con hPDL. Los autores evaluaron la formación de hueso nuevo mediante tomografía microcomputarizada (Micro-CT) e histología. El andamio CS/DA promovió

significativamente la expresión génica relacionada con los osteoblastos in vitro por hPDLC. La micro-CT reveló que los andamios CS/DA promovieron significativamente la regeneración ósea in vivo tanto después de 6 como de 12 semanas. El examen histológico confirmó estos hallazgos. Los autores observaron formación de hueso nuevo en defectos con armazón CS/DA; siendo similar con y sin hPDLC. Concluyendo que los andamios CS/DA se pueden utilizar como material regenerativo óseo con buenas propiedades osteoinductivas/osteoconductoras (14).

Además, se hace mención a Guo et al. (2019), en su trabajo titulado: “Biocompatibilidad y actividad osteogénica de membrana de regeneración ósea guiada a base de aleación de magnesio recubierta de quitosano”. Tuvo como objetivo fabricar una membrana compuesta de quitosano y magnesio (CS-Mg) recubriendo por inmersión una aleación de Mg en una solución de quitosano”. Los autores realizaron pruebas in vitro e in vivo para investigar si esta membrana podría usarse como regeneración ósea guiada (GBRM, por sus siglas en inglés) biodegradable, y los resultados de la prueba se compararon con los obtenidos para un GBRM comercial (Heal-All). La microestructura la analizaron mediante microscopía electrónica de barrido-espectroscopía dispersiva de electrones. El comportamiento de degradación se investigó sumergiendo las membranas en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM). La biocompatibilidad in vitro se evaluó mediante ensayos de adhesión celular, citotoxicidad y fosfatasa alcalina (ALP) utilizando células MG63. Los ensayos de citotoxicidad y ALP se realizaron con extractos diluidos de Mg, CS-Mg y Heal-All.

Los resultados del estudio muestran que el material CS-Mg tiene una tasa de descomposición adecuada y es capaz de permitir que las células se adhieran a él. Además, es citocompatible, lo que significa que no causa problemas para su crecimiento. La actividad de una enzima llamada ALP fue mayor en los extractos de CS-Mg al 10% en comparación con el líquido de control y los extractos de Heal-All a los 3 y 5 días. Luego, realizaron pruebas en conejos con defectos en la bóveda craneal para evaluar la capacidad de estos materiales para fomentar el crecimiento de nuevo tejido óseo. Los autores compararon tres grupos de muestra: CS-Mg, Heal-All y un grupo de control en blanco. Observaron que tanto CS-Mg como Heal-All promovieron una mayor formación de nuevo hueso en comparación con el grupo de control en blanco, siendo estas diferencias significativas. En conclusión, la membrana CS-Mg muestra un gran potencial de aplicación como GBRM metálico biodegradable con excelente actividad osteogénica (15).

Por último, se hace mención a Acevedo (2019), en su investigación titulada: “Diseño de una membrana de gelatina-quitosana/nanocompuesto biodegradable irradiada con UV con capacidad osteogénica para su aplicación en regeneración ósea”. En este trabajo, diseñaron una nueva membrana polimérica de gelatina-quitosano que contiene nanopartículas de hidroxiapatita y titanía como dos materiales osteoconductores muy bien documentados. La radiación UV la utilizaron como agente de reticulación no tóxico para mejorar las características termofísicas/mecánicas y para controlar la biodegradabilidad de la membrana nanocompuesta. La microestructura, las

propiedades termo físicas y mecánicas del material irradiado con UV la estudiaron mediante microscopía electrónica de barrido, calorimetría diferencial de barrido y módulo de Young, respectivamente. La biocompatibilidad in vitro del nuevo nanocompuesto se evaluó mediante ensayos de proliferación y adhesión celular. La capacidad osteoconductoras la determinaron mediante un ensayo de producción de fosfatasa alcalina utilizando células de fibroblastos embrionarios de ratón (MEF). Los resultados muestran un material homogéneo con una adecuada distribución de nanopartículas. La reticulación por radiación UV mejoró el rendimiento mecánico y biológico de la membrana. La presencia de dos nanopartículas osteoconductoras, como la titania y la hidroxiapatita, aumentó el potencial osteogénico del material a base de gelatina in vitro, lo que le confiere una función biológica, además de funcionar como barrera física. Concluyendo que el material obtenido en el estudio representa una buena alternativa a las actuales membranas de regeneración ósea guiada, con un alto potencial para su uso en aplicaciones orales/ortopédicas en pacientes (16).

Los estudios mencionados respaldan firmemente la utilidad del quitosano en la regeneración ósea bucal. El quitosano se ha demostrado efectivo en la mejora de la biocompatibilidad, la formación de tejido óseo y la preservación de la integridad del tejido en aplicaciones orales y de cirugía bucal. Los andamios de nanohidroxiapatita/quitosano y los andamios de quitosano/ácido dicarboxílico ha mostrado prometedoras propiedades osteoinductivas y osteoconductoras. La combinación de quitosano con células madre del ligamento periodontal humano ha

demostrado la formación de hueso nuevo en defectos óseos mandibulares. Además, el quitosano se ha utilizado en membranas compuestas para la regeneración ósea guiada. En conjunto, estos estudios respaldan la importancia del quitosano en la cirugía bucal y la regeneración ósea, lo que tiene el potencial de mejorar significativamente los tratamientos y procedimientos en este campo.

2.2 Bases Teóricas

2.2.1 Tejido óseo

El tejido óseo constituye la parte más importante del esqueleto, posee gran dureza, fortaleza y el peso mínimo posible, a pesar de que es duro y resistente posee cierta elasticidad. Es una forma especializada de tejido conectivo denso; tiene capacidad de protección. Es el sitio de inserción de músculos de sostén que le brinda al organismo fuerza de gravedad (17).

2.2.2 Organización macroscópica del tejido óseo

El tejido óseo se organiza de dos formas distintas (17):

- Tejido óseo esponjoso, que está compuesto por finos listones u hojas que son denominados trabéculas, estas se entrecruzan formando un retículo esponjoso, cuyos espacios huecos están ocupados por médula ósea.
- Tejido óseo compacto, forma una masa compuesta sin espacios huecos visibles.

Los huesos están rodeados por una capa de tejido conectivo denso que es denominada periostio; y una capa interna de tejido conectivo rico en células, el endostio, éste

recubre el espacio medular y los espacios de sustancia esponjosa. Tanto el periostio como el endostio poseen potencial osteogénico (17).

El tejido óseo está compuesto fundamentalmente por sustancia intercelular, sustancia fundamental, colágeno y sales minerales (hidroxiapatita y fosfato de calcio), que forman capas o láminas de un grosor aproximado de 5µm. Las células óseas (osteocitos) se encuentran en pequeños espacios alargados, las lagunas, ubicadas entre las láminas o en ellas; los osteocitos tienen numerosas prolongaciones que pasan a canales estrechos, los canalículos; éstas prolongaciones salen a las lagunas y se unen con canalículos de lagunas vecinas y con canales ricos en vasos del tejido óseo; de esta manera los osteocitos son capaces de intercambiar sustancias con el torrente sanguíneo, ya que la difusión a través de la matriz no es posible debido a su calcificación (17).

En el hueso compacto, las láminas están dispuestas en forma concéntrica rodeando canales longitudinales del hueso denominados conductos de Havers, por lo que se forman los llamados sistemas de Havers u osteonas, éstas contienen paquetes vasculonerviosos. Los conductos de Havers están comunicados por medio de los conductos de Volkman, y a su vez con los vasos del periostio y el endostio (17).

En el hueso esponjoso también se componen de láminas dispuestas paralelamente en dirección longitudinal con una trabécula; pero no se encuentran formando sistemas de Havers, ya que las trabéculas normalmente no son tan gruesas como para impedir la nutrición de los osteocitos por difusión de la superficie endóstica (17).

La capa externa del periostio se compone de tejido conectivo denso. Contiene menor número de vasos sanguíneos, pero éstos son de mayor calibre, y se ramifican hacia los conductos de Volkman. Haces de fibras de colágeno pasan desde la capa externa hacia la capa interna del hueso, estas fibras son denominadas Fibras de Sharpey y unen al periostio con el hueso subyacente. El endostio es mucho más fino que el periostio y está compuesto fundamentalmente por una única capa de células aplanadas con potencial osteogénico (17).

2.2.3 Cicatrización

Es un proceso biológico muy dinámico que es guiado por proteínas solubles las cuales son citosinas y los factores de crecimiento además de otras células las cuales tienen a cargo la proliferación celular para que el tejido lesionado puede ser restablecido. Existen diferentes tipos de cicatrización, las cuales son (18):

- Primera Intención: Este tipo de cicatrización se produce cuando luego de ocurrida la lesión se emplea una sutura para la herida. En esta situación el proceso curativo de la herida es muy rápido y con resultados cicatrizales buenos.
- Segunda Intención: Esto ocurre cuando por alguna razón no se puede realizar la sutura y entran a actuar los mecanismos de formación de tejido cicatrizante. La duración de este proceso es más prolongada que la mencionada anteriormente, y la calidad de la cicatriz suele ser menor. La probabilidad de que existan complicaciones por este tipo de cicatrización aumenta debido al

tiempo en el que la herida permanece expuesta y es posible a que esto conduzca a la conformación de cicatrices patológicas.

- Tercera Intención: Este tipo de cicatrización se produce en los casos de dehiscencia de heridas, también cuando no ha sido posible realizar una sutura inmediata luego de una lesión, luego de que ya se haya puesto en marcha los mecanismos encargados de la formación de la cicatriz, se realiza por realizar una sutura en la herida, cuando se realiza esta acción se eliminan tejidos inflamados y zonas las cuales puedan haber sido contaminadas con bacterias, con esto el tiempo de curación se acorta y la secuela de la cicatriz mejora.

2.2.4 Cicatrización alveolar

La extracción del diente pone en marcha la misma secuencia de inflamación, epitelización, fibroplasia y remodelación que está presente en las heridas prototípicas de piel y mucosas. Como ya se ha mencionado, los alveolos curan por segunda intención, de forma que son necesarios muchos meses antes de que cicatrice hasta tal punto que sea difícil distinguirlo del hueso que lo rodea cuando se examina una radiografía (19).

- 1 era fase: Fase de granulación: Después de una exodoncia, el alveolo que queda está constituido por hueso cortical cubierto por los ligamentos periodontales desgarrados, junto con un ribete de epitelio oral en la porción coronal, luego de la intervención quirúrgica, dentro del alveolo se forma un coágulo inicial, que al tercer día es reemplazado lentamente por tejido de

granulación muy vascularizado. Dicho coágulo sanguíneo comienza a contraerse y los capilares sinusoides y tejido de granulación (reemplaza al coágulo en un periodo de 4-5 días) (19).

- 2da fase: Angiogenia inicial: La fase inflamatoria tiene lugar durante la primera semana post exodoncia, los leucocitos penetran en el alveolo, destruyen las bacterias y empiezan a disolver los cuerpos extraños y los fragmentos de hueso. En la primera semana empieza la fase fibroblástica, que es el crecimiento de los fibroblastos y de los capilares. En la pared del alveolo, el epitelio migra hasta lograr contactar con el epitelio del otro lado o se conecta con el lecho del tejido de granulación. En este periodo, en el hueso crestal se da una acumulación de osteoclastos. La segunda semana se caracteriza por la acumulación de una gran cantidad de tejido de granulación, que rellena la cavidad. El depósito de osteoide comienza a lo largo del hueso alveolar. En alveolos de pequeño tamaño, el epitelio puede ya estar completamente regenerado (19).
- 3 era fase: Formación ósea precoz: Esta fase comienza aproximadamente 3-4 semanas después de la extracción. El tejido de granulación va siendo sustituido gradualmente por tejido conjuntivo (fibras de colágeno, fibroblastos fusiformes) la actividad capilar pone en marcha las etapas iniciales de desarrollo trabecular. Esa actividad capilar comienza en el ápice del alveolo; empiezan a crecer trabéculas de hueso entrelazado que siguen a la formación de los vasos sanguíneos. Durante esta fase empieza a reabsorberse el hueso

cortical de la región crestral del alveolo, junto con las regiones interseptales y la cara vestibular (más fina) (19).

- 4 ta fase: Crecimiento óseo: A las 4- 6 semana post exodoncia inicia el crecimiento óseo, en este periodo se observa la mayor actividad de formación de sinusoides. En el fondo del alveolo, inicia la formación de trabéculas de hueso entrelazado, a partir de la red de capilares sinusoidales anastomosantes neoformados. La formación de hueso es más rápida, formándose trabéculas óseas nuevas en las paredes, se rellena dos tercios del alveolo aproximadamente a las 4-5 semanas y el centro del alveolo se constituye fundamentalmente de hueso entrelazo. A partir del revestimiento del alveolo, empieza a formarse hueso laminar (más organizado) y va avanzando hacia el centro. A la sexta semana aproximadamente, el alveolo está totalmente recubierto de hueso trabecular (19).
- 5ta fase: Reorganización ósea: A las 6 semanas después de la exodoncia, normalmente se ha completado el cierre apical del alveolo, en esta zona se inicia el proceso de remodelación y formación de hueso esponjoso que experimentan las trabéculas óseas primarias. Aproximadamente a los 60 días, el hueso entrelazado relleno por completo el defecto luego a los 90 días, los osteoclastos reabsorben y reemplazado por hueso laminar, suele completarse a las 16 semanas, en este periodo se concluye la mayor actividad osteógena. El nuevo periostio se sitúa a los 180 días. Al año de la exodoncia, en el alveolo lo que se

visualiza es un rodete de tejido fibroso que permanece en el reborde alveolar edéntulo (19).

2.2.5 Remodelado óseo

Durante el crecimiento óseo se mantiene aproximadamente la forma externa del hueso, esto se debe a que continuamente se produce una remodelación de la superficie del hueso, puesto que se deposita y se reabsorbe tejido óseo en distintas zonas (20).

El remodelado óseo se divide en las siguientes fases (21):

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

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

2.2.6 Regeneración ósea

La regeneración ósea se basa en la formación de nuevo hueso para el relleno de defectos óseos; comprende el uso de membranas con funciones de barrera aptas para evitar la infiltración en la zona de reparación de componentes celulares (células epiteliales y conjuntivas) distintos a células osteopromotoras. Los primeros reportes científicos sobre regeneración ósea aparecen en la literatura a finales de la década de los años 50, donde se demostró crecimiento de nuevo hueso en fémur, cresta ilíaca y columna vertebral utilizando una barrera para impedir la invasión de tejidos blandos (22).

La regeneración ósea es posible de obtener mediante la combinación de tres elementos: células viables, matriz extracelular y sustancias reguladoras insolubles (factores de

crecimiento); sin dejar de mencionar factores locales que también son influyentes, como los entornos mecánicos y vasculares. El éxito de la regeneración ósea se relaciona con tres mecanismos (23):

- **Osteogénesis:** Proceso de formación y desarrollo de hueso nuevo. Los materiales osteogénicos se derivan o se encuentran formados por tejido implicado en crecimiento y reparación, por ejemplo, el hueso autólogo, es decir, del mismo paciente.
- **Osteoinducción:** Proceso de estimulación de la osteogénesis. Los materiales osteoinductivos son aquellos que se utilizan para mejorar la regeneración ósea, y el hueso puede crecer o extenderse por una zona donde normalmente no se encuentra. La regeneración ósea será estimulada por liberación de proteínas que facilitan la diferenciación celular. Son ejemplo de materiales osteoinductivos: el hueso autólogo en la fase de reabsorción que libera proteínas morfogenéticas; el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) que estimulan la quimiotaxis, diferenciación y proliferación celular; y las proteínas morfogenéticas.
- **Osteoconducción:** Proporciona la matriz o estructura física apropiada para la deposición de hueso nuevo. Los materiales osteoconductores son guías para el crecimiento óseo y permiten que se deposite el hueso nuevo, el cual se formará por sustitución progresiva.

2.2.7 Técnicas

- Regeneración Tissular Guiada (osteopromoción): Es la capacidad de inducir la formación ósea mediante la utilización de barreras, cuya finalidad es, por medio de una barrera física, que la angiogénesis por defecto provenga a partir del lecho receptor, y evitar la llegada de vasos a partir del conectivo adyacente. Estas barreras pueden ser reabsorbibles o no reabsorbibles (24).
- Osteodistracción: Se basa en provocar una fractura y separar los fragmentos con instrumentos denominados osteodistractores, los que estirarán el coágulo de fibrina y se promoverá la formación de un puente óseo entre los fragmentos (24).

2.2.8 Indicaciones

Para la Regeneración Ósea Guiada, se deben tener en cuenta la biocompatibilidad, la integración con los tejidos, la separación tisular y el mantenimiento del espacio. Las indicaciones más comunes a la hora de proceder a realizar una Regeneración Ósea Guiada en la cavidad bucal son el aumento de reborde alveolar, furcas clase II, defectos infraóseos (2-3 paredes), defectos en dehiscencia, perforación del seno maxilar, pérdida ósea provocada por absceso periapical, recesión, aumento de reborde para colocación de implantes, con la colocación de implantes en alvéolos postextracción no inmediata, con la colocación simultánea de implantes en alvéolos postextracción inmediata, defectos de recesiones oncológicas, pérdida de sustancia en etiología traumática (25).

2.2.9 Biomateriales utilizados para regeneración ósea

Se denomina biomaterial a los productos empleados para reproducir la función de tejidos vivos en los sistemas biológicos de forma segura, mecánicamente funcional y aceptable fisiológicamente, que son temporal o permanentemente implantados en el cuerpo y que tratan de restaurar el defecto existente y, en algún caso, conseguir la regeneración tisular (26).

La ventaja más sobresaliente de los biomateriales como implantes, prótesis o dispositivos implantables, es su disponibilidad, reproducibilidad y adaptación biomecánica. Su desarrollo, producción y aplicación se regula a nivel internacional mediante reglas de control muy estrictas, que emanan predominantemente de las normas establecidas por la “Food and Drug Administration” (FDA) en Estados Unidos y por las normas ISO (International Organization for Standardization) en Europa. No obstante, el desarrollo de Biomateriales no está excluido de sorpresas, unas veces muy satisfactorias y otras no tanto, pues a pesar de los controles de experimentación antes de su aprobación en aplicaciones humanas, los modelos experimentales que se utilizan no suponen más que aproximaciones del comportamiento que se debe esperar en humanos, pero no es hasta que se utiliza en la práctica quirúrgica o en la clínica, cuando se establece una comprobación del verdadero comportamiento de un determinado biomaterial (26).

2.2.10 Características

Un biomaterial en contacto con tejidos vivos no debe producir en ellos ningún tipo de alteración, lo que limita las materias primas con las que se puede abordar su diseño. Sin embargo, los biomateriales constituyen un conjunto de materiales cuya principal característica es su gran diversidad. Entre ellos se incluyen metales, cerámicas, vidrios, acero y otras aleaciones metálicas, polímeros sintéticos de múltiples clases, polímeros naturales, tejidos biológicos modificados, etc. (27).

Junto a esta diversidad estructural existe otra funcional, ya que los biomateriales utilizados en cirugía cardiovascular son diferentes de los que se aplican en cirugía ortopédica, odontológica u oftalmológica y, a su vez, son distintos de los utilizados como suturas biodegradables o soportes para la liberación de medicamentos. Desde el punto de vista de su función, algunos biomateriales que contienen drogas son considerados medicamentos; los que incluyen células vivas constituyen los denominados “biomateriales híbridos”. También hay “biomateriales inteligentes” que incluyen compuestos capaces de responder a señales. Los biomateriales deben ser implantados o incorporados dentro del organismo; todos los sistemas que ayudan a la técnica quirúrgica (materiales para la salud), prótesis o dispositivos, como miembros artificiales en los que ningún componente se integra en el tejido, amplificadores de sonido para el oído y prótesis faciales externas, no son considerados implantes (27).

2.2.11 Clasificación

La clasificación de los biomateriales de regeneración puede realizarse atendiendo a su comportamiento cuando se implantan o bien atendiendo a su naturaleza química (28).

Los biomateriales de injerto óseo se pueden agrupar en tres categorías generales (28):

- Autoinjertos: obtenidos de un sitio óseo donador en el mismo sujeto.
- Aloinjertos: obtenidos de un sujeto diferente, dentro de la misma especie.
- Aloplástico: materiales sintéticos, cuyo origen puede ser natural o completamente sintético.

En cuanto a la superficie de los materiales y la adherencia o interfase que se forma entre el implante y el hueso, los materiales son descritos como (29):

- Bioactivos: permiten la formación de tejidos normales (hueso nuevo) en sus superficies con una unión fuerte y contigua a la interfase material/hueso.
- Bioinertes: el material no es disuelto en el organismo. Toda materia desprendida del implante no afecta a las células de ninguna forma.

2.2.12 Quitosano

El quitosano es un polisacárido catiónico lineal compuesto por unidades de β -(1 \rightarrow 4)-2-desoxi-2-amino-D-glucopiranososa (d-glucosamina) y β -(1 \rightarrow 4)-2-desoxi-2-acetamido-D-glucopiranososa (N-acetyl-D-glucosamina). Es poco frecuente en la naturaleza y se obtiene mediante desacetilación extensiva de la quitina, un homopolímero β -(1 \rightarrow 4) enlazado de la N-acetil-D-glucosamina, presente en los exoesqueletos de crustáceos, moluscos, en las cutículas de insectos y como constituyente de las paredes celulares de muchos tipos de hongos. Este polisacárido es

biodegradable, biocompatible y no tóxico, características que unidas a su naturaleza policationica, han estimulado su empleo en diversas aplicaciones biomédicas. Los ensayos in vitro utilizando cultivos celulares de diferentes tipos de células sobre quitosano han demostrado su excelente citocompatibilidad. Debido a su carácter cationico, el quitosano es mucoadhesivo y las células se adhieren fuertemente al mismo, generalmente con buena proliferación. Este material ha demostrado ser osteo y neocondrogénico, además soporta y modula el crecimiento y proliferación de células vasculares, neuronales, fibroblastos, células epiteliales, además de osteoblastos y condrocitos. El quitosano presenta un potencial e interesante valor económico, debido a sus versátiles actividades biológicas y aplicaciones químicas el quitosano es biodegradable, biocompatible, pues no se produce respuesta del sistema inmune y no tóxico, características que unidas a su naturaleza policationica, han estimulado su empleo en diversas aplicaciones biomédicas. La capacidad del quitosano de formar películas o soportes ha permitido su aplicación dentro de los campos de ingeniería de tejidos y liberación de drogas, debido tanto a sus propiedades mecánicas como a su baja tasa de biodegradación. Los soportes de quitosano pueden servir para mantener, reforzar y en algunos casos organizar la regeneración tisular; como matriz puede ser utilizada para liberar materiales bioactivos o influenciar directamente el crecimiento celular. En aplicaciones que involucran cultivo celular se requiere la incorporación de matrices poliméricas biodegradables, las cuales deben contar con una microestructura porosa y compatibilidad con las células en crecimiento. Por otra parte, se ha

determinado que las unidades estructurales del quitosano, la glucosamina y la N-acetilglucosamina, están presentes en diferentes glicosaminoglicanos (GAG), los cuales son heteropolisacáridos lineales y aniónicos presentes en las matrices extracelulares de los tejidos humanos. Normalmente los GAG se encuentran unidos covalentemente a proteínas centrales y forman los proteoglicanos, los cuales tienen la función de organizar y dar funcionamiento adecuado a la matriz extracelular. Debido a que el quitosano presenta un carácter catiónico puede mantener una carga positiva a pH ácido, confiriéndole la capacidad de interactuar con las superficies celulares y proteínas plasmáticas, combinando interacciones específicas tipo GAG con otras inespecíficas asociadas a su carga (30).

2.2.11 Hidrogel

El término hidrogel como redes macromoleculares caracterizadas por su extraordinaria capacidad para absorber agua y diferentes fluidos sin disolverse. La red polimérica es penetrada por un flujo osmótico de solvente debido a la diferencia de potencial químico dentro y fuera del gel, provocando el hinchamiento. Las cadenas poliméricas por su parte, oponen una fuerza elástica hasta lograr un equilibrio entre ambos procesos (31).

2.2.12 Capacidad de Gelificación

Se clasifican los hidrogeles de quitosano en físicos y químicos, según el tipo de enlaces de los entrecruzamientos de la red (32).

- Geles químicos: Dentro de estos se distinguen tres tipos de hidrogeles. Los formados solamente por quitosano y un agente entrecruzante, los denominados

hidrogeles híbridos, en los que el agente entrecruzante enlaza cadenas de quitosano y otro polímero. Por último, los hidrogeles conocidos como retículos semi- o completamente interpenetrados. Los principales agentes entrecruzantes utilizados en los hidrogeles covalentes de quitosano son los dialdehídos, como glutaraldehído y el glioxal. En general, los hidrogeles de quitosano entrecruzados covalentemente tienen buenas propiedades mecánicas y no se disuelven antes de pH. Encuentran su mayor aplicación en la formación de vendajes, implantes y en la preparación de partículas. Estas últimas se han utilizado como medio de administración oral de fármacos en sistemas de liberación dependientes del pH (32).

- Geles físicos: Un hidrogel físico se refiere a un entrecruzamiento reversible formado entre las cadenas poliméricas en condiciones apropiadas a través de fuerzas débiles, generalmente de tipo Van der Waals y otras como puentes de hidrógeno o interacciones iónicas. Los hidrogeles físicos son fáciles de obtener y tienen gran potencial de aplicación como sistemas de liberación controlada. Además, pueden emplearse como materiales termosensibles para una liberación inmediata de un agente bioactivo. Existen varias formas de obtener geles físicos de quitosano, su comportamiento en solución le permite interactuar con varios compuestos (31,32).

2.2.13 Obtención

A pesar de la gran abundancia de quitina en la naturaleza, la misma es realmente accesible a partir del material de desecho de la industria pesquera. El empleo de caparzones de almejas y ostras está limitado por la gran cantidad de material inorgánico que debe ser removido (mayor de un 90 % peso seco). Se considera que la quitina de origen fúngico tiene numerosas ventajas sobre las obtenidas a partir de crustáceos. Comprende un material de desecho que es constante en su composición, está disponible durante todo el año y no requiere de una etapa de desmineralización. Se encuentra presente en una enorme cantidad de hongos, sin embargo, está generalmente asociada con otros polisacáridos, que deben ser normalmente eliminados. En cuanto a la quitina proveniente de algas, dos diatomeas marinas, *Cyclotella cryptica* y *Thalassiosira fluviatilis*, constituyen fuentes de quitina pura que no se presenta asociada con proteínas, pero son de crecimiento lento y producen cultivos de baja densidad. Generalmente toda la quitina producida comercialmente deriva de exoesqueletos de los crustáceos obtenidos como desecho del procesamiento industrial de alimentos del mar. Las cantidades disponibles a partir de este origen representa una extensa fuente de quitina y son suficientes para satisfacer la presente demanda de la misma y de quitosano. La desmineralización se realiza frecuentemente por tratamiento con ácido clorhídrico y la desproteínización con hidróxido de sodio. Pueden utilizarse otros métodos y el orden en que se realizan estas dos etapas puede variar, aunque en la

mayoría de los casos se lleva a cabo la desproteínización y luego la desmineralización (34, 35).

La etapa de desmineralización se puede realizar con una variedad de ácidos, como, por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido acético y ácido fórmico. La mayoría de los investigadores emplean el primero variando las condiciones. A pesar de lo propuesto sobre la posibilidad de realizar una desmineralización con ácido a temperaturas entre 0 y 100°C, en todos los casos no se emplean temperaturas mayores al ambiente con el objeto de minimizar la hidrólisis de la cadena del polímero (34,35).

2.2.14 Aplicaciones biomédicas

El quitosano en su forma más pura se ha utilizado en la rama biomédica, ampliándose a la Medicina humana y Medicina veterinaria; sus aplicaciones principales se basan en el tratamiento de quemaduras de la piel, producción de suturas quirúrgicas, como apósito de protección de heridas ya que tiene actividad hemostática y antiinfecciosa además acelera la cicatrización de heridas y la neoformación ósea, también contribuye a la regeneración de cartílago articular (36).

Este polímero catiónico se le puede atribuir la capacidad de ser vehículo de liberación controlada de fármacos como, factores de crecimiento, antibióticos y antiinflamatorios; así mismo puede unirse fácilmente a otros materiales de regeneración. Al quitosano se le atribuyen aplicaciones clínicas variadas por sus presentaciones en gel, polvo o solución (36).

2.3 Bases Legales

Las bases legales son el soporte legal donde es desarrollada una investigación ya sea en el ámbito nacional o internacional. En el caso del presente trabajo, está fundamentado en la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela, la ley de derechos de autor y el Código Deontología Odontológico.

Constitución de la República Bolivariana de Venezuela, (1999).

La Constitución de la República Bolivariana de Venezuela reconoce a la salud como un derecho social integral, garantizado como parte del derecho a la vida y a un nivel digno de bienestar, quedando superada la concepción de la salud solo como enfermedad (37).

El artículo 83: establece que “La salud es un derecho social fundamental, obligación del Estado, que lo garantizará como parte del derecho a la vida. El Estado promoverá y desarrollará políticas orientadas a elevar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso a los servicios” (37).

Código Deontología Odontológico, (1992)

Artículo 1: El respeto a la vida y a la integridad de la persona humana, el fomento y la preservación de la salud, como componentes del desarrollo y bienestar social y su proyección efectiva a la comunidad, constituyen en todas las circunstancias el deber primordial del Odontólogo (38).

Artículo 2: El Profesional de la Odontología está en la obligación de mantenerse informado y actualizado en los avances del conocimiento científico. La actitud

contraria no es ética, ya que limita en alto grado su capacidad para suministrar la atención en salud integral requerida (38).

De allí que el futuro profesional debe estar bien formado y mantenerse actualizado para la atención integral de la salud de los pacientes que solicitan de su atención (38).

Artículo 17. El Profesional de la Odontología debe prestar debida atención a la elaboración del diagnóstico, recurriendo a los procedimientos científicos a su alcance y debe asimismo procurar por todos los medios, que sus indicaciones terapéuticas se cumplan (38).

Artículo 18. El Profesional de la Odontología al prestar sus servicios se obliga: a. Tener como objeto primordial la conservación de la salud del paciente. b. Asegurarle al mismo todos los cuidados profesionales. c. Actuar con la serenidad y la delicadeza a que obliga la dignidad profesional (38).

Ley sobre Derecho de Autor, (1993)

Artículo 1: Las disposiciones de esta Ley protegen los derechos de los autores sobre todas las obras del ingenio de carácter creador, ya sean de índole literaria, científica o artística, cualquiera sea su género, forma de expresión, mérito o destino (39).

El Artículo 2: establece que las obras del ingenio incluyen una amplia gama de creaciones intelectuales y artísticas, como libros, escritos literarios y científicos, programas de computación y su documentación, conferencias, obras dramáticas, coreográficas y pantomímicas, composiciones musicales, obras cinematográficas y audiovisuales, obras visuales como dibujos, pinturas y arquitectura, ilustraciones y

cartas geográficas, así como obras relacionadas con la geografía, topografía y arquitectura (39).

Artículo 6.- Se considera creada la obra, independientemente de su divulgación o publicación, por el solo hecho de la realización del pensamiento del autor, aunque la obra sea inconclusa. La obra se estima divulgada cuando se ha hecho accesible al público por cualquier medio o procedimiento. Se entiende por obra publicada la que ha sido reproducida en forma material y puesta a disposición del público en un número de ejemplares suficientes para que se tome conocimiento de ella (39).

Artículo 18.- Corresponde exclusivamente al autor la facultad de resolver sobre la divulgación total o parcial de la obra y, en su caso, acerca del modo de hacer dicha divulgación, de manera que nadie puede dar a conocer sin el consentimiento de su autor el contenido esencial o la descripción de la obra, antes de que aquél lo haya hecho o la misma se haya divulgado (39).

2.4 Definición de Términos

Biocompatibilidad: se refiere a la capacidad de un biomaterial para desempeñar la función deseada de acuerdo con un tratamiento médico, sin provocar ningún efecto indeseable.

Cicatrización: La cicatrización es un proceso biológico natural mediante el cual el cuerpo repara y regenera los tejidos dañados o lesionados para restaurar su estructura y función original.

Defecto: En el contexto médico y de regeneración de tejidos, un defecto se refiere a una anomalía, lesión o área dañada en un tejido u órgano que requiere reparación o regeneración.

Membranas de regeneración ósea guiada: Biomateriales biodegradables utilizados en cirugía oral para proteger un sitio de lesión expuesto a la invasión del tejido conectivo, promoviendo así la regeneración de tejido óseo.

Nanopartículas osteoconductoras: Pequeñas partículas que tienen la capacidad de promover la regeneración de tejido óseo, utilizadas en la formulación de biomateriales para la regeneración ósea.

Reticulación: Proceso mediante el cual se enlazan químicamente moléculas para formar una estructura más resistente y estable, utilizado en la fabricación de biomateriales para mejorar sus propiedades mecánicas y termo físicas.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Tipo y Nivel de Profundidad de la Investigación.

La presente investigación se enmarca dentro del tipo documental. Su objetivo principal es examinar estudios anteriores, investigaciones, teorías y enfoques relacionados con la incorporación del quitosano como alternativa para la regeneración de defectos orales. La investigación bibliográfica tiene como finalidad ampliar y profundizar el conocimiento sobre la naturaleza de un problema, recurriendo principalmente a trabajos previos, información y datos divulgados en medios impresos o electrónicos (40).

Además, se considera una investigación de nivel descriptiva, ya que su propósito es proporcionar una visión general y exhaustiva de la literatura existente sobre el uso de quitosano en la regeneración de defectos orales. Esta exploración se centra en puntualizar las características del fenómeno o evento que se está estudiando, brindando una respuesta al "qué" en lugar del "por qué" del sujeto de búsqueda (41).

3.2 Diseño de Investigación

El presente estudio se basó en la revisión crítica del estado del conocimiento existente, con el objetivo de integrar, organizar y evaluar la información teórica relacionada con la problemática de la regeneración de defectos orales (42). Se prestó especial atención en la investigación actual, buscando identificar las posibles vías de solución a través de la incorporación del quitosano como alternativa terapéutica. Este enfoque permitió

obtener una perspectiva más completa y fundamentada acerca de las propiedades y potenciales beneficios del quitosano en el ámbito de la regeneración oral.

3.2.1 Métodos de búsquedas y/o técnicas e instrumentos de recolección de datos.

Para la recolección de los artículos a usar en el presente trabajo, se buscó en los motores de búsqueda como Google académico, en repositorios como Sciendirect, y en revistas especializadas como Medline, PubMed, Scopus y Web of Science. Para garantizar la exhaustividad y rigor de la revisión bibliográfica, se empleó una estrategia de búsqueda que incluyó tanto términos clave como descriptores específicos relacionados con la incorporación del quitosano como una alternativa para la regeneración de defectos orales, estos términos se buscaron en páginas como Mesh/Decs, abarcando tanto el idioma inglés como el español: "quitosano", "defectos orales", "regeneración ósea", "chitosan", "regeneration", "oral defects", "bone regeneration", entre otros. Además, se aplicaron operadores booleanos como AND y OR para refinar y ampliar la búsqueda, utilizando formulaciones como (Chitosan)AND(bone regeneration), (oral defects)OR(regeneration). Esto aseguró la inclusión de los artículos más relevantes y pertinentes al tema de estudio, abarcando un periodo de tiempo desde 2019 hasta 2023. Por lo tanto, en una búsqueda inicial se identificaron un total de 1080 resultados mediante el uso de palabras clave. Sin embargo, dada la necesidad de acceder a fuentes confiables y completas, se aplicaron criterios de selección, que constituyen la muestra de investigación. Estos criterios de selección se basaron en:

Criterios de inclusión: artículos completos originales (campo o estudio de casos), publicados en revistas especializadas que fueran sometidos a un proceso de arbitraje y estuvieran indexadas en el campo de la salud, como pubmed, Medline y sciendirect, se incluyeron artículos escritos en idiomas como el español y el inglés, y aquellos que se relacionaron directamente con el tema que se desarrolló.

Criterios de exclusión: aquellos que carecían de información sobre sus autores, publicaciones incompletas, resúmenes, memorias de congreso, libros que no fueron específicamente artículos científicos, artículos que carecieran de conclusiones y aquellos que no estuvieran directamente relacionados con el tema a desarrollar. Además, se descartaron los estudios que se enfocaban en artículos publicados con una vigencia posterior a los últimos de 5 años, dado que el enfoque de esta investigación se limita a la información actualizada.

3.2.2 Instrumentos de Recolección de Datos o Información

Una vez realizada la revisión bibliográfica y seleccionados los artículos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión como se muestran en los siguientes Flujogramas (Figura1,2,3), se seleccionaron 60 artículos correspondiendo a 20 por objetivo, luego se utilizaron fichas bibliográficas como instrumentos de recolección de datos de información. Estas fichas se utilizaron para organizar y relacionar el contenido de los artículos con los objetivos específicos De esta manera, se respondió a la interrogante de estudio planteada.

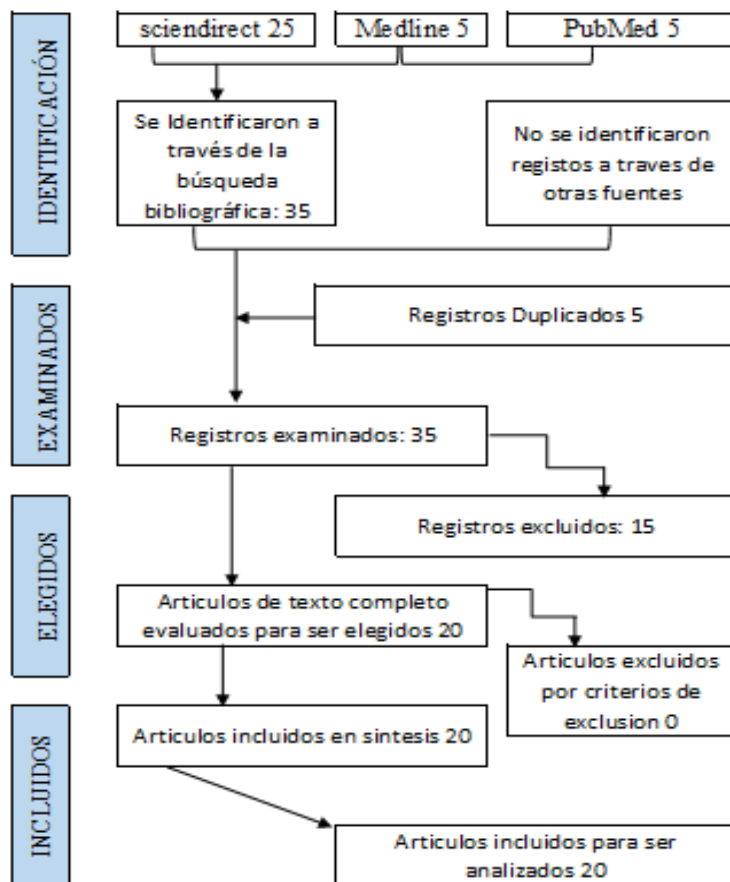


Figura 1. Diagrama de flujo sugerido por PRISMA. Búsqueda bibliográfica, Objetivo 1: Establecer la efectividad de gel de quitosano combinado con otros biomateriales para la regeneración ósea bucal.
Fuente. Rodriguez 2023.

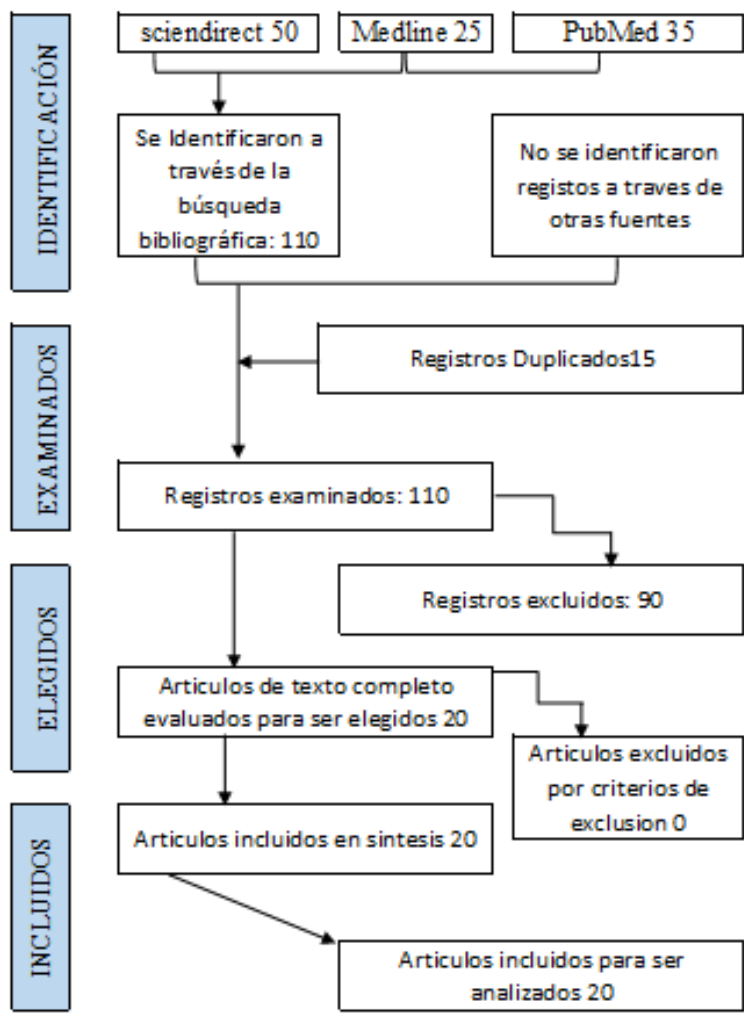


Diagrama de flujo sugerido por PRISMA. Búsqueda bibliográfica, Objetivo 2:

Identificar la influencia del quitosano en la angiogénesis

Fuente. Rodriguez 2023.

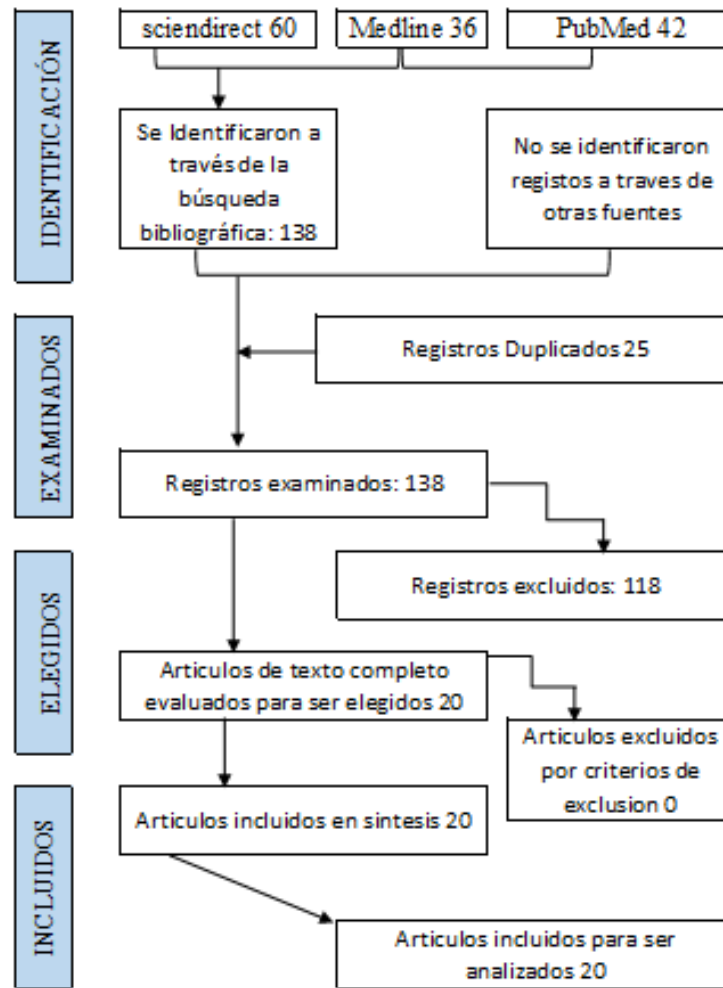


Diagrama de flujo sugerido por PRISMA. Búsqueda bibliográfica, Objetivo 3: Analizar la eficacia de los sistemas de liberación de fármacos basados en quitosano en cirugía bucal
Fuente. Rodriguez 2023.

Estas fichas bibliográficas facilitaron la organización y el análisis de la información recopilada, permitiendo una posterior integración de los hallazgos en la redacción de la investigación. Asimismo, contribuyeron a mantener un registro claro y sistemático de las fuentes consultadas, lo cual fue fundamental para asegurar la integridad académica y la trazabilidad de la investigación (40,41).

3.3 Técnicas de Análisis Crítico de la Información

Al examinar y evaluar los resultados y conclusiones de los estudios seleccionados, se identificaron las ventajas y desafíos de utilizar el quitosano en la regeneración de defectos orales, así como su eficacia, seguridad y viabilidad en comparación con otras alternativas existentes. Por ende, el análisis crítico y comparativo resultante de esta revisión documental proporcionó una base sólida para la formulación de conclusiones y recomendaciones en la investigación sobre la incorporación del quitosano como alternativa para la regeneración de defectos orales.

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS CRÍTICO

4.1 Análisis e Interpretación de los Resultados

Como resultado de este proceso, se seleccionaron un total de 60 publicaciones, 20 por cada objetivo de esta investigación que se desarrollan a continuación:

4.1.1 Efectividad de gel de quitosano combinado con otros biomateriales para la regeneración ósea bucal.

Al combinar los biomateriales con el quitosano se pretende lograr una regeneración ósea bucal, que presente características inmunológicas, funcionales, estructurales y mecánicas similares a las del área receptora. Esto se puede evidenciar en la (Tabla N° 1), donde se han combinado el quitosano con diferentes biomateriales, y resalta la eficacia del quitosano en la ingeniería de tejido óseo (44-48).

Se evidencia que el quitosano combinado con nanocompuestos poliméricos son prometedores candidatos para la regeneración del tejido óseo debido a su compatibilidad biológica (46-48). Además, al combinar el quitosano con biomateriales como geles, micro/nanopartículas, fibras, esponjas y películas se demuestra su efectividad, cuando se degrada mediante hidrólisis por acción de la lisozima y no provoca reacción de cuerpo extraño ni encapsulación fibrosa, su cicatrización se da mediante un tejido de granulación asociado a una angiogénesis acelerada (49-51).

Tabla N. 1 Cuadro comparativo efectividad de gel de quitosano combinado con otros biomateriales para la regeneración ósea bucal		
Tipo de Material	Características	Efectividad del gel de Quitosano
Hidrogel de hidroxibutilquitosano modificado polidopamina de doble respuesta.	Efectos osteoinductivos.	Eficiente para desarrollar biomateriales terapéuticos multifuncionales para la ingeniería de tejido óseo.
Polisacárido catiónico.	Producción de materiales biodentales	Poseen propiedades únicas como biocompatibilidad, biodegradabilidad, no toxicidad, mucoadhesión.
Andamios a base de quitosano.	Osteogénesis.	Acelera la regeneración ósea nueva y mejora la neovascularización in vivo.
Hidrogel inyectable y termosensible ZIF-8.	Angiogénesis, osteogénesis, regeneración ósea.	Potencial prometedor de los hidrogeles CA-CS/Z para promover la estabilidad de la implantación, la angiogénesis.
Quitosano (CS), β -glicerofosfato de sodio (β -GP) y gelatina para preparar un hidrogel inyectable y termosensible.	Efectos farmacológicos antiinflamatorios y regeneración de tejidos.	Los hidrogeles son eficaces en el control de la inflamación y la regeneración del periodonto.
Recubrimiento de suturas con quitosano.	Antimicrobiana del quitosano, en la cirugía.	Podría suplir y mejorar las propiedades de suturas antimicrobianas actualmente comerciales, así como reducir las infecciones postoperatorias y acelerar los procesos de cicatrización.
Andamio bioactivo modificado nanohíbrido multifacético.	Inmunomodulación de la angiogénesis y la osteogénesis.	Proporciona un método prometedor para tratar eficazmente los defectos tisulares.
Nanopartículas de simvastatina quitosano	Regeneración ósea.	Potencial de las NP de SIM CS-TPP para promover la regeneración ósea
Espónja de quitosano recubierta con nanopartículas de TiO ₂ .	Regeneración ósea.	Los resultados sugieren que las esponjas de nanopartículas de TiO ₂ con quitosano al 50% podrían ser un nuevo andamiaje potencial para la ingeniería de tejido óseo.
Macroporosas de quitosano y simvastatina cálcica en células óseas.	Osteogénico Regeneración Ósea	La funcionalización del andamio CH-Ca con SV promovió un aumento de la bioactividad.
Membrana biodegradable irradiada con UV de gelatina-quitosano/nanocompuesto.	Osteogénico Regeneración ósea.	Aumentó el potencial osteogénico del material a base de gelatina in vitro, con un alto potencial para su uso en aplicaciones orales/ortopédicas en pacientes.
Nanocompuestos poliméricos naturales y sintéticos.	Regeneración Ósea.	Biomateriales nanocompuestos para la regeneración del tejido óseo es muy favorable debido a la mayor citocompatibilidad y bioactividad de los biomateriales nanocompuestos con un mayor desarrollo del tejido óseo.
Quitosano con nanopartículas de TiO ₂ .	Regeneración Ósea.	Los resultados sugieren que las esponjas de nanopartículas de TiO ₂ con quitosano al 50% podrían ser un nuevo andamiaje potencial para la ingeniería de tejido óseo.

hidrogel de matriz mineral, PAA-CMC-TDM que contiene fosfatos de calcio amorfos (ACP), ácido poliacrílico (PAA), carboximetilquitosano (CMC) y matriz de dentina (TDM).	Odontogénesis o la diferenciación osteogénica de células madre mesenquimales.	El hidrogel TDM inyectable basado en la teoría de la mineralización biomimética puede inducir la formación de tejido duro y promover la regeneración de dentina y hueso.
Membrana GBR que consta de policaprolactona (PCL)/gelatina/quitosano que se modifica con diferentes porcentajes de β -fosfato tricálcico (β -TCP).	Biocompatibilidad, Propiedades mecánicas y actividad antibacteriana.	En resumen, el sustrato PCL/quitosano/gelatina/ β -TCP con 3% de β -TCP se consideraría un material candidato prometedor para la generación de hueso en aplicaciones de GBR.
Quitosano, poli(alcohol vinílico) e hidroxiapatita.	Regeneración ósea.	La citotoxicidad se consideró insignificante en las condiciones probadas y la viabilidad indica que el material podría tener potencial como sistema de regeneración ósea.
Andamio de quitosano-carbonato de calcio.	Regeneración ósea.	Teniendo en cuenta la preparación accesible y la excelente osteogenicidad, el armazón de quitosano y carbonato de calcio posee un alto potencial para la terapéutica de defectos óseos masivos.
Esteras de nanofibras en bicapas con un lado osteogénico de fibroína de seda/poli (ϵ -caprolactona) (denominado SF/PCL) y un lado antibacteriano de poli (ϵ -caprolactona)/quitosano (denominado PCL/CS)	Regeneración ósea.	Excelentes perspectivas de aplicar esteras de PCSP a <u>la regeneración ósea</u> con entrega de genes.
Andamio de nanohidroxiapatita/quitosano esterilizado con CO ₂	Regeneración del hueso Periodontal.	Tienen características microestructurales, químicas, mecánicas y de biocompatibilidad que lo convierten en una alternativa de injerto óseo adecuada para sitios de defectos en un ambiente adverso como en periodontitis y periimplantitis.
Nanofibras electrohiladas que contienen nanopartículas de albúmina sérica bovina estabilizadas con quitosano.	Regeneración Osea Osteogénica.	Los andamios de nanofibras cargados con dos fármacos mejoraron la proliferación y diferenciación osteogénica de los osteoblastos. Estos hallazgos indican que las nanofibras electrohiladas que contienen nanopartículas de BSA estabilizadas con quitosano pueden ser útiles en la ingeniería de tejido óseo.
Polímeros naturales y polímeros sintéticos.	Regenerar los tejidos DOC.	Proporcionar opciones de tratamiento predecibles para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida del paciente.

Fuente Rodriguez 2023.

Una de las observaciones clave de este estudio es la amplia gama de biomateriales disponibles para la regeneración ósea, sin embargo, esta amplitud también plantea la importancia de seleccionar el biomaterial más adecuado para alcanzar los resultados deseados (52-54).

Su capacidad para regular la homeostasis ósea y la transcripción de factores clave en la formación de tejido óseo lo convierte en un candidato prometedor. Los datos presentados indican que el quitosano puede estimular la proliferación de preosteoblastos, inducir la osteoblastogénesis y, lo que es igual de importante, evitar la apoptosis de los osteoblastos (55-58).

Además, se destaca la efectividad de las combinaciones de biomateriales. La combinación de fosfato tricálcico con quitosano ha demostrado ser estimulante en la regeneración ósea, lo que sugiere que esta estrategia puede ser una alternativa viable en procedimientos de regeneración ósea. La biocompatibilidad, seguridad biológica, osteoconducción y osteopromoción de estas combinaciones son factores que subrayan su potencial en el campo clínico (59,60).

Se ha demostrado la importancia de los factores de crecimiento, como TGF- β 1 y BMP-7, en la regeneración ósea (61). La combinación de estos factores con andamios de quitosano y células madre adiposas evidencian un potencial prometedor para una regeneración ósea más completa y eficiente.

Tabla N°2. Matriz de Revisión sobre objetivo 1. Efectividad de gel de quitosano combinado con otros biomateriales para la regeneración ósea bucal.

N°	Autor	Título	Metodología	Conclusiones	Implicaciones
44	Wan, Z., Dong, Q., Guo, X., Bai, X., Zhang, X., Zhang, P., Liu, Y., Lv, L., & Zhou, Y.	Presentar un hidrogel de hidroxibutilquitosano modificado con polidopamina de doble respuesta para la regulación secuencial de la regeneración ósea.	Estudio in vivo fabricación de muestras compuestas.	El compuesto de hidrogel permite la liberación de BMP-2 en respuesta a la luz NIR, lo que maximiza sus efectos osteoinductivos. Utilizando un modelo de defecto de calvaria de rata SD, Se ha demostrado que la liberación secuencial y controlable lograda por el hidrogel promueve la formación de hueso nuevo.	El estudio actual proporciona una estrategia alternativa eficiente para desarrollar biomateriales terapéuticos multifuncionales para la ingeniería de tejido óseo.
45	Fakhri, E., Eslami, H., Maroufi, P., Pakdel, F., Taghizadeh, S., Ganbarov, K., Yousefi, M., Tanomand, A., Yousefi, B., Mahmoudi, S., & Kafil, H. S.	Aanaliza el papel crucial del quitosano en la producción de materiales biodentales y acentúa sus usos rentables actuales en el sistema de administración de fármacos orales.	Revisión Sistemática.	Los biomateriales de quitosano poseen propiedades únicas como biocompatibilidad, biodegradabilidad, no toxicidad, mucoadhesión y una amplia gama de actividad antibacteriana y antifúngica.	Es el único polisacárido catiónico en la naturaleza y puede modificarse químicamente para formar derivados, según el objetivo de su función y aplicación.
46	Aguilar, A., Zein, N., Harmouch, E., Hafdi, B., Bornert, F., Offner, D., Clauss, F., Fioretti, F., Huck, O., Benkirane-Jessel, N., & Hua, G	Aplicación del quitosano en ingeniería ósea y dental.	Revi. Sistemática	La combinación de andamios a base de quitosano con otros polímeros y biomateriales naturales o sintéticos induce sus propiedades mecánicas y bioactividades, además de promover la osteogénesis.	La incorporación de moléculas bioactivas en estos armazones de biocompuestos acelera la regeneración ósea nueva y mejora la neovascularización in vivo.
47	Liu, Y., Zhu, Z., Pei, X., Zhang, X., Cheng, X., Hu, S., Gao, X.,	Hidrogeles adhesivos para huesos multifuncionales modificados con ZIF-8 que promueven la angiogénesis	Revi. Sistemática.	Los experimentos in vivo proporcionaron además una prueba poderosa de que CA-CS/Z promovió la osteogénesis vascularizada en áreas de	Estos resultados indican el potencial prometedor de los hidrogeles CA-CS/Z para

	Wang, J., Chen, J., & Wan, Q	y la osteogénesis para la regeneración ósea.		heridas al estabilizar los materiales de injerto óseo y aceleró en gran medida la velocidad y la curación de la reconstrucción ósea.	promover la estabilidad de la implantación, la angiogénesis.
48	Xu, X., Gu, Z., Chen, X., Shi, C., Liu, C., Liu, M., Wang, L., Sun, M., Zhang, K., Liu, Q., Shen, Y., Lin, C., Yang, B., & Sun, H.	Un hidrogel inyectable y termosensible: promueve la regeneración periodontal mediante la liberación controlada de aspirina y eritropoyetina.	Estudio in Vivo, preparación de muestras de hidrogel.	En este estudio, se utilizaron quitosano (CS), β -glicerofosfato de sodio (β -GP) y gelatina para preparar un hidrogel inyectable y termosensible, que podría liberar continuamente aspirina y eritropoyetina (EPO) para ejercer efectos farmacológicos antiinflamatorios y regeneración de tejidos, respectivamente. El perfil de liberación mostró que la aspirina y la EPO podían liberarse continuamente de los hidrogeles, el cual no presentó toxicidad tanto in vitro como in vivo, durante al menos 21 días.	Los experimentos in vivo revelaron que los hidrogeles son eficaces en el control de la inflamación y la regeneración del periodonto.
49	Pereira-Malacara Karen Daniela, Ortíz-Urenda Miguel Ángel, Arenas-Arrocena Ma.Concepción.	Poner en contexto actual la efectividad antimicrobiana del quitosano empleado en el recubrimiento de suturas en cirugía oral y maxilofacial.	Revisión Sistemática.	El recubrimiento de suturas con quitosano podría suplir y mejorar las propiedades de suturas antimicrobianas actualmente comerciales, así como reducir las infecciones postoperatorias y acelerar los procesos de cicatrización.	De acuerdo con nuestros resultados, los cinco artículos incluidos de estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , mostraron que el recubrimiento de suturas con quitosano inhibe a los microorganismos de tipo Gram (+) y Gram (-), presentando una mayor actividad contra la especie Gram (-).
50	Xue, H., Zhang, Z., Lin, Z., Su, J., Panayi, A. C., Xiong, Y., Hu, L., Hu, Y., Chen, L., Yan, C., Xie, X., Shi,	Regeneración tisular mejorada mediante inmunomodulación de la angiogénesis y la osteogénesis con un andamio bioactivo modificado nanohíbrido multifacético.	Estudio in vivo , Impresión de andamios.	Se imprimieron andamios compuestos de ácido poliláctico/hidroxiapatita (PLA/HA) mediante sinterización selectiva por láser (SLS) y se utilizó el nanomaterial híbrido (5QCS-1GO-PDA) para recubrir el andamio de	La capacidad de curación mejorada bidireccional de los nanohíbridos multifacéticos 5QCS-1GO-PDA proporciona un método prometedor para tratar

	Y., Zhou, W., Mi, B., & Liu, G			PLA/HA (5QCS-1GO-PDA@PLA/HA).) para ser utilizado para la rápida regeneración ósea. 5QCS-1GO-PDA no solo mejoró la angiogénesis y la diferenciación osteogénica, sino que también indujo la polarización de macrófagos de tipo M2 y promovió la regeneración ósea a través de la vía de señalización BMP2/BMPRs/Smads/Runx2.	eficazmente los defectos tisulares.
51	Delan, W. K., Zakaria, M., Elsaadany, B., ElMeshad, A. N., Mamdouh, W., & Fares, A. R	Formulación de nanopartículas de simvastatina quitosano para administración controlada en regeneración ósea: optimización mediante diseño, estabilidad y estudio in vivo de Box-Behnken.	Estudio in vivo, preparación de nanopartículas.	Se adoptó el diseño Box-Behnken para optimizar las variables de formulación de las nanopartículas preparadas, a saber, porcentaje de CS, porcentaje de TPP y tiempo de homogeneización. La fórmula optimizada fue seleccionada y caracterizada por microscopía electrónica de transmisión, liberación in vitro, índice de hinchamiento y estabilidad de almacenamiento.	Las imágenes 3D de tomografía computarizada de haz cónico, las mediciones de densidad ósea y el análisis histopatológico confirmaron el alto potencial de las NP de SIM CS-TPP para promover la regeneración ósea en los defectos generados en comparación con la fórmula no medicada y los grupos no tratados después de 6 semanas de implantación.
52	Ikono, R., Li, N., Pratama, N. H., Vibriani, A., Yuniarni, D. R., Luthfansyah, M., Bachtiar, B. M., Bachtiar, E. W., Mulia, K., Nasikin, M., Kagami, H., Li, X., Mardiyati, E., Rochman, N. T., Nagamura-Inoue, T., & Tojo, A	Capacidad mejorada de regeneración ósea de la esponja de quitosano recubierta con nanopartículas de TiO ₂ .	Estudio in vivo, preparación de nanopartículas de TiO ₂ .	La prueba de degradación mostró un efecto significativo de la adición de nanopartículas de TiO ₂ para conservar su integridad. El ensayo de biomineralización utilizando fluido corporal simulado mostró la formación de apatita en la superficie de las esponjas, como lo indica la banda PO ₄ observada en los resultados de FTIR. El análisis qPCR apoyó el quitosano - TiO ₂ esponjas en la capacidad de regeneración ósea como lo indica la	Finalmente, el análisis de citotoxicidad confirmó el hecho de que se demostró que las nanopartículas de TiO ₂ añadidas a las esponjas eran biocompatibles. Los resultados sugieren que las esponjas de nanopartículas de TiO ₂ con quitosano al 50% podrían ser un nuevo andamiaje potencial para la ingeniería de tejido óseo.

				regulación positiva de los genes DMP1 y OCN en el grupo tratado con TiO ₂ .	
53	Acevedo, C. A., Olgún, Y., Briceño, M., Forero, J. C., Osses, N., Díaz-Calderón, P., Jaques, A., & Ortiz, R.	Diseño de una membrana biodegradable irradiada con UV de gelatina-quitosano/nanocompuesto con capacidad osteogénica para su aplicación en la regeneración ósea.	Estudio In vivo, nanopartículas de titanía y la hidroxiapatita.	La presencia de dos nanopartículas osteoconductoras, como la titanía y la hidroxiapatita, aumentó el potencial osteogénico del material a base de gelatina in vitro, lo que le confiere una función biológica, además de funcionar como barrera física.	El material obtenido aquí representa una buena alternativa a las actuales membranas de regeneración ósea guiada, con un alto potencial para su uso en aplicaciones orales/ortopédicas en pacientes.
54	Gallinari, M. O., Bordini, E. A. F., Stuani, V. T., Cassiano, F. B., Melo, C. C. D. S. B., Almeida, J. M., Cintra, L. T. Â., DE Souza Costa, C. A., & Soares, D. G	Evaluación del potencial regenerativo de estructuras macroporosas de quitosano y simvastatina cálcica en células óseas	Estudio in vivo, formación de andamios CH-Ca-SV	El andamio CH-Ca-SV mostró el efecto bioestimulante más intenso en ensayos en presencia y ausencia de medio osteogénico, lo que llevó a una mayor deposición de matriz mineralizada. Hubo un aumento en la viabilidad de las células expuestas a los extractos de CH-Ca, CH-SV y CH-Ca-SV durante el período de un día. Hubo un aumento en la actividad de ALP en CH-Ca y CH-Ca-SV; sin embargo, el andamio CH-Ca-SV resultó en un intenso aumento en la deposición de nódulos mineralizados, aproximadamente 56,4% a los 7 días y 117% a los 14 días, en comparación con CH (control).	La funcionalización del andamio CH-Ca con SV promovió un aumento de la bioactividad,
55	Lara R, Rizo J, Muzquiz E, Lopez C.	Hidrogeles de colágeno acoplados con hidroxiapatita para aplicaciones en ingeniería tisular	Revisión Sistemática	Los hidrogeles basados en colágeno son redes tridimensionales (3D) con la capacidad de absorber agua y una alta biocompatibilidad para utilizarlos en la reparación de tejidos dañados. Estos materiales presentan pobres propiedades mecánicas y velocidades	la combinación de los materiales no altera la biocompatibilidad y biodegradabilidad típicas del colágeno, permitiendo la adhesión, proliferación, crecimiento celular y control

				de degradación rápidas, limitando su aplicación a estrategias de ingeniería tisular y biomedicina	del metabolismo de las células implicadas en los procesos de una reparación ósea, presentando a los hidrogeles como una estrategia para su uso potencial en la ingeniería tisular.
56	Wen B., Dai Y., Han X. <i>et al.</i>	El hidrogel mineralizado inspirado en la biomineralización promueve la reparación y regeneración del tejido duro de la dentina y los huesos.	Estudio in vivo, en terceros molares sanos y ratas.	Los estudios citológicos y modelos animales de defectos de tejidos duros muestran que el hidrogel puede promover la odontogénesis o la diferenciación osteogénica de células madre mesenquimales, adaptarse a defectos irregulares de tejidos duros y promover la regeneración in situ de tejidos óseos y dentales defectuosos.	el hidrogel TDM inyectable basado en la teoría de la mineralización biomimética puede inducir la formación de tejido duro y promover la regeneración de dentina y hueso.
57	Zati, M., Safavipour, H., Houshmand, B. <i>et al</i>	Desarrollo de un composite electrohilado de PCL/gelatina/quitosano/ β -TCP para la regeneración ósea guiada.	Estudio in vivo fabricación de muestras compuestas.	En este estudio, se fabricaron diferentes muestras de membrana de PCL/quitosano/gelatina mediante la adición de varias cantidades de β -TCP para investigar su biocompatibilidad y propiedades osteogénicas para posibles aplicaciones de GTR/GBR. Los resultados mostraron que la unión de las células MG63, la tasa de proliferación, la morfología, la expresión del gen del colágeno tipo I, la tasa de degradación y la hinchazón, así como las propiedades mecánicas, se optimizaron en una muestra que contenía 3% de β -TCP. Se descubrió que las cantidades de β -TCP utilizadas en este estudio no podían crear ningún efecto antibacteriano significativo en las muestras compuestas.	Los resultados indicaron que un compuesto que tiene (3%) β -TCP tiene una aplicación potencial para la regeneración guiada de tejido óseo.

58	Pineda-Castillo, S.; Bernal-Ballén, A.; Bernal-López, C.; Segura-Puello, H.; Nieto-Mosquera, D.; Villamil-Ballesteros, A.; Muñoz-Forero, D.; Munster, L.	Síntesis y caracterización de andamios de poli(alcohol vinílico)- quitosano-hidroxiapatita: una alternativa prometedora para la regeneración del tejido óseo.	Estudio in vivo fabricación de muestras compuestas.	La adición de GLU, GLY y HA a las soluciones poliméricas produjo un material interconectado bien poroso que favorece el crecimiento celular. El CH es determinante en la formación de poros ya que una mayor concentración produce una mayor uniformidad y distribución de la porosidad. Las variaciones en la concentración de los polímeros indicaron que el CPS con CH:PVA.	la citotoxicidad se consideró insignificante en las condiciones probadas y la viabilidad indica que el material podría tener potencial como sistema de regeneración ósea.
59	Romero A, Pereira J.	Estado del arte: Quitosano, un biomaterial versátil. Estado del Arte desde su obtención a sus múltiples aplicaciones.	Estudio in vivo, creación de andamios	El Quitosano es de gran interés para la ciencia, debido a su alta solubilidad en agua y facilidad para derivatizarse, dada la presencia de numerosos grupos funcionales aminos e hidroxilos en su estructura polimérica, lo cual permite diversas modificaciones sobre su estructura que dan paso a incursionar en múltiples aplicaciones, incluso poco exploradas ósea.	Diversos campos de investigación como la biomedicina, farmacocsmética, agricultura, industria y alimentos se mantienen activos en la generación de conocimientos basados en sus derivados y las múltiples aplicaciones que ofrecen
60	Wang, X., Peng, Y., Wu, Y., Cao, S., Deng, H., & Cao, Z.	Esteras nanofibrosas PCL bicapa compuestas de quitosano/fibroína de seda para la regeneración ósea con propiedades antibacterianas mejoradas y potencial osteogénico mejorado.	In vitro	De manera similar, la implantación de esteras PCSP+ <i>Runx2</i> promovió eficazmente la generación de tejido óseo <i>in vivo</i> .	Estos resultados indicaron las excelentes perspectivas de aplicar esteras de PCSP a la regeneración ósea con entrega de genes.
61	Peng Lin, Wenjuan Zhang, Daiyun Chen, Yanran Yang, Tongke Sun, Hao Chen, Jun Zhang	Nanofibras electrohiladas que contienen nanopartículas de albúmina sérica bovina estabilizadas con quitosano para la regeneración ósea.	Estudio in vivo producción de nanofibras.	Los andamios de nanofibras cargados con dos fármacos mejoraron la proliferación y diferenciación osteogénica de los osteoblastos.	Estos hallazgos indican que las nanofibras electrohiladas que contienen nanopartículas de BSA estabilizadas con quitosano pueden ser útiles en la ingeniería de tejido óseo.

Fuente. Rodriguez 2023.

4.1.2 Influencia del quitosano en la angiogénesis

El β -quitosano exhibe diversas propiedades distintivas, como una excelente solubilidad, una mayor capacidad para participar en interacciones iónicas, y una destacada actividad antimicrobiana y fungistática. Estas propiedades se basan en la abundancia de grupos amino, los cuales inciden directamente en el proceso de angiogénesis, como se detalla en el cuadro comparativo proporcionado en la Tabla N2 (62-66). En un estudio in vivo, se observó la promoción de la formación de vasos sanguíneos después de 5 semanas de implantación (67-72). Además, se llevaron a cabo análisis del quitosano tras un período determinado, evaluando el porcentaje de humedad, el grado de desacetilación y el peso molecular promedio. Estos análisis se realizaron utilizando técnicas como la gravimetría, la titulación potenciométrica y la medición de viscosidad con el viscosímetro de Ostwald, respectivamente (73).

Tabla N°3. Influencia del quitosano en la angiogénesis

Implicaciones Importantes	Influencia-Efectos
Muestra una viabilidad y unión celular deseables.	Promueve significativamente la angiogénesis.
La angiogénesis en células endoteliales vasculares umbilicales humanas y mejora la diferenciación osteogénica de los preosteoblastos.	Tienen el potencial de promover la angiogénesis de las hDPSC,
Podría proporcionar vitalidad al complejo dentina-pulpa como factor inicial requerido para los procedimientos de endodoncia regenerativos.	Potencial angiogénico máximo
Promovía la angiogénesis y la migración de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC).	Promovía la angiogénesis y la migración de células
El óxido de grafeno se ha convertido en un nanomaterial prometedor en la ingeniería de tejidos por sus propiedades bioquímicas únicas	Mejora la actividad de proliferación y la capacidad angiogénica de las EPC
La angiogénesis es un proceso clave que proporciona un entorno adecuado para una ingeniería tisular exitosa y es aún más crucial en los procedimientos de endodoncia regenerativa, ya que la anatomía del conducto radicular limita el desarrollo de un suministro de red vascular	Mejoraron la proliferación, la quimiotaxis y todos los parámetros de angiogénesis en el cocultivo.
Es una prueba de concepto de que la encapsulación puede prolongar la elución del baculovirus, lo que lo convierte en un candidato para varias aplicaciones de terapia génica.	Mejora significativamente la migración celular y la angiogénesis.
Mejora significativamente la migración celular y la angiogénesis para ayudar en el proceso de curación de heridas y revascularización.	Estimula la formación de tubos, la proliferación celular y la migración celular, todo lo cual contribuye a la angiogénesis.
Los hidrogeles sintetizados demostraron buenas capacidades para doblarse, doblarse, rodar y estirarse.	Demuestra la capacidad mejorada de proangiogénesis
Los hidrogeles indujeron microvascularidad en el ensayo CAM, esto se confirmó mediante análisis histológico.	Mayor eficiencia en la respuesta proangiogénica
Hubo un incremento significativo en el número de luz capilar, células de osteoblastos y una disminución en los osteoclastos en los tres grupos tratados (P1, P2 y P3).	Promover eficazmente el proceso de curación en alvéolos.
La liberación controlada de moléculas bioactivas ha ayudado a superar las barreras en la curación.	Han ayudado a superar las barreras en la curación.
El hidrogel CSMP-MgO promovió la diferenciación osteogénica de las células MC3T3-E1.	Prometedor para la regeneración ósea.
Promovió la osteogénesis vascularizada en áreas de heridas al estabilizar los materiales de injerto óseo y aceleró en gran medida la velocidad y la curación de la reconstrucción ósea.	Promovió la osteogénesis vascularizada.
El hidrogel (CSMP-MgO (5)) mostró una excelente capacidad para promover la formación de hueso nuevo en defectos de calvario de tamaño crítico en ratas.	Promovió la diferenciación osteogénica.
El quitosano cargado de tiroxina estimulaba <u>la angiogénesis</u> mucho más alto que los simples apósitos de quitosano.	Se obtuvo una buena epitelización junto con un cierre robusto de la herida.

Fuente. Rodríguez 2023.

Como se destaca en la Tabla N° 2, los ensayos in vitro resaltan la influencia directa del quitosano en la angiogénesis, evidenciando una mayor permeabilidad de los vasos y una diferenciación celular acelerada. Sin embargo, varía entre los estudios la concentración de quitosano, el grado de desacetilación (DD) y el peso molecular (Mw), los cuales están asociados con la viscosidad del material (50).

Se ha demostrado en investigaciones que la combinación de quitosano con óxido nítrico induce un proceso más rápido en la neoformación de los vasos sanguíneos estimulada por la llegada de citoquinas pro-inflamatorias, aunque no se ha establecido un patrón que demuestre que la concentración de quitosano acelere o disminuya la angiogénesis (74,47,60).

A pesar de que se ha evidenciado que la interacción del quitosano con los hidrogeles tiene un impacto directo en la angiogénesis y la formación de nuevos vasos sanguíneos (75), la idoneidad de los andamios de quitosano para aplicaciones en tejidos depende del grado de desacetilación y el peso molecular, ya que estos factores pueden adaptarse a diferentes objetivos biológicos (76).

También se ha observado que el quitosano se une a los glóbulos rojos cargados negativamente y promueve la coagulación, lo que influye directamente en el proceso de angiogénesis mediante su interacción con el ADN celular. Esto, a su vez, conduce a la inhibición de la síntesis de ARN microbiano, lo que subraya su importancia en el proceso de angiogénesis (77,78).

Tabla N°4. Objetivo N°2 Determinar la influencia del quitosano en la angiogénesis.

N°	Autor	Título	Metodología	Conclusiones	Implicaciones
62	Han, G., Xia, X., Pan, Z., Lin, Y., Li, L., Jiao, Y., Zhou, C., & Ding, S.	Diferente influencia del quitosano sulfatado con diferentes sitios de grupos de ácido sulfónico en el comportamiento de las HUVEC.	in vitro.	Se ve modificado por tres tipos de quitosano sulfatado, es decir, quitosano 2-N-6-O-sulfatado (2,6-SCS), quitosano 3'6-O-sulfatado (3,6-SCS) y quitosano 6-O-sulfatado (6-SCS). Los resultados muestran que todo el SCS posee excelentes propiedades biológicas para promover la viabilidad y proliferación de HUVEC.	Es un material sustituto prometedor para la angiogénesis y, como formulación acuosa, se puede emplear para fabricar una superficie de andamio de funcionalización con angiogénesis promovida.
63	Yu, Y., Chen, J., Chen, R., Cao, L., Tang, W., Lin, D., Wang, J., & Liu, C	Mejora del angiogénesis mediada por VEGF mediante andamios de PLGA jerárquicos recubiertos con quitosano 2-N,6-O-sulfatado.	In vitro	Debido a la estructura porosa jerárquica y la alta afinidad entre VEGF y 26SCS, el andamio de PLGA modificado con 26SCS (S-PLGA) posee un excelente atrapamiento y liberación sostenida de VEGF. Utilizando células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) como modelo celular, el andamio S-PLGA cargado con VEGF muestra una viabilidad y unión celular deseables.	La bioactividad del VEGF liberado está validada por la secreción intracelular de óxido nítrico y la formación de tubos capilares, lo que demuestra la capacidad mejorada de proangiogénesis mediada por VEGF atribuida a la incorporación de 26SCS.
64	Han, S., Yang, H., Ni, X., Deng, Y., Li, Z., Xing, X., & Du, M.	Liberación programada de factor de crecimiento endotelial vascular y exosoma a partir de hidrogel PLGA-PEG-PLGA a base de microesferas nanofibras de quitosano inyectables para mejorar la regeneración ósea.	In vitro	Los resultados demuestran que el hidrogel PLGA-PEG-PLGA a base de microesferas de quitosano promueve significativamente la angiogénesis en células endoteliales vasculares umbilicales humanas y mejora la diferenciación osteogénica de los preosteoblastos.	El trasplante in vivo de este hidrogel PLGA-PEG-PLGA inyectable a base de microesferas de quitosano en defectos óseos de la calvaria promueve notablemente la formación de hueso.

65	Divband, B., Pouya, B., Hassanpour, M., Alipour, M., Salehi, R., Rahbarghazi, R., Shahi, S., Aghazadeh, Z., & Aghazadeh, M	Hacia la inducción del angiogénesis en células madre de la pulpa dental utilizando hidrogeles a base de quitosano que liberan el factor de crecimiento de fibroblastos básico.	In vitro	La tasa de adhesión y supervivencia de las células y los niveles de los genes VEGFR-2, Tie2 y Angiopoyetina-1 aumentaron significativamente en el grupo PCL/CS/bFGF. Además, los resultados de la transferencia Western mostraron una regulación positiva de estos marcadores en los niveles de proteína, que fueron considerablemente más altos en el grupo PCL/CS/bFGF ($P < 0,05$).	Los armazones PCL/CS cargados con bFGF tienen el potencial de promover la angiogénesis de las hDPSC, lo que podría proporcionar vitalidad al complejo dentina-pulpa como factor inicial requerido para los procedimientos de endodoncia regenerativos.
66	Malik, M. H., Shahzadi, L., Batoool, R., Safi, S. Z., Khan, A. S., Khan, A. F., Chaudhry, A. A., Rehman, I. U., & Yar, M.	Los hidrogeles de quitosano/carboximetilcelulosa/hidroxiapatita cargados de tiroxina mejoran la angiogénesis en experimentos in-ovo.	In vitro	Los hidrogeles sintetizados demostraron buenas capacidades para doblarse, doblarse, rodar y estirarse. Los hidrogeles se probaron en un ensayo de membrana corioalantoidea de pollo (CAM) para investigar su potencial angiogénico. El hidrogel que contenía 0,1 $\mu\text{g/ml}$ de tiroxina mostró una neovascularización máxima.	Estos hidrogeles con actividad proangiogénica poseen un gran potencial para ser utilizados en la regeneración periodontal.
67	Mu, X., Liu, H., Yang, S., Li, Y., Xiang, L., Hu, M., & Wang, X.	Los tubos de quitosano inoculados con células madre de pulpa dental y factor de células madre mejoran la regeneración vascularizada del nervio facial en conejos.	In vivo	Los experimentos de migración y angiogénesis se llevaron a cabo para demostrar que el SCF promovía la angiogénesis y la migración de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC). En el nervio facial, se realizaron defectos de 7 mm de conejos blancos de Nueva Zelanda, hematoxilina-eosina (HE), inmunohistoquímica, tinción con azul de toluidina y observación con microscopía electrónica de transmisión a las 12 semanas después de la cirugía para mostrar más fibras	la reparación funcional y que el nivel de expresión de la proteína CD31 en el grupo SCF + DPSC era relativamente cercano al del grupo Autoinjerto.

				nerviosas y una mejor vaina de mielina en el SCF. + Grupo DPSC.	
68	Hendrijantini, N., Rostiny, R., Kuntjoro, M., Sidharta, K., Wiyono, D. S. P., Anindyanari, A., & Salim, S	El efecto de la combinación de espirulina y quitosano sobre la angiogénesis, los osteoclastos y los osteoblastos en modelos de alvéolos de <i>Rattus norvegicus</i> hiperglucémico.	In Vivo	Hubo un incremento significativo en el número de luz capilar, células de osteoblastos y una disminución en los osteoclastos en los tres grupos tratados (P1, P2 y P3).	Una combinación de espirulina y quitosano puede promover eficazmente el proceso de curación en alvéolos postextracción de DM tipo 1 <i>R. norvegicus</i>
69	Renuka, R. R., Julius, A., Yoganandham, S. T., Umopathy, D., Ramadoss, R., Samrot, A. V., & Vijay, D. D.	Diversos nanocompuestos como posible apósito para la cicatrización de heridas en diabéticos.	In vivo	El uso de biomateriales y nanomateriales ha avanzado en la ingeniería de tejidos mediante el diseño de andamios de nanocompuestos multifuncionales.	Los andamios que responden a estímulos que interactúan con el microambiente de la herida y la liberación controlada de moléculas bioactivas han ayudado a superar las barreras en la curación.
70	Zhang, L., Li, X., Shi, C., Ran, G., Peng, Y., Zeng, S., & He, Y	Biocompatibilidad y efecto angiogénico de las estructuras de hidrogel de quitosano/óxido de grafeno en las EPC.	In vivo	La angiogénesis en el campo de la ingeniería de tejidos ha atraído una gran atención. El óxido de grafeno se ha convertido en un nanomaterial prometedor en la ingeniería de tejidos por sus propiedades bioquímicas únicas.	Este estudio muestra que la adición de óxido de grafeno mejora la estructura del hidrogel de quitosano y mejora la actividad de proliferación y la capacidad angiogénica de las EPC.
71	Kocak, F. Z., Talari, A. C. S., Yar, M., & Rehman, I. U.	pH de formación in situ e hidrogeles inyectables termosensibles para estimular la angiogénesis: candidatos potenciales para aplicaciones de regeneración ósea rápida.	In vivo	Las pruebas de angiogénesis se realizaron mediante un ensayo ex-ovo de membrana corioalantoidea de pollo (CAM) mediante la aplicación de soluciones inyectables en CAM, que produjeron hidrogeles in situ. Los hidrogeles indujeron microvascularidad en el ensayo CAM, esto se confirmó mediante análisis histológicos.	Los hidrogeles con menor concentración de Hep mostraron mayor eficiencia en la respuesta proangiogénica.

72	Carvalho G, Sarra G, Schröter G, Silva L, Ariga S, Gonçalves F, Caballero-Flores V, Moreira S.	Potencial proangiogénico de un andamio de hidrogel funcionalizado como plataforma de administración de secretoma: una estrategia innovadora para la ingeniería de tejido de pulpa dental basada en la localización celular.	In vivo	El grupo CS-S mostró una tasa de proliferación significativamente mayor, aceleró la quimiotaxis y una mayor capacidad para formar estructuras de tipo vascular. CS-S proporcionó una liberación sostenida y controlada de factores tróficos que, a su vez, mejoraron la proliferación, la quimiotaxis y todos los parámetros de angiogénesis en el cocultivo.	La angiogénesis es un proceso clave que proporciona un entorno adecuado para una ingeniería tisular exitosa y es aún más crucial en los procedimientos de endodoncia regenerativa, ya que la anatomía del conducto radicular limita el desarrollo de un suministro de red vascular. Por lo tanto, la vascularización sostenible y acelerada de las construcciones de pulpa dental obtenidas mediante ingeniería tisular sigue siendo un desafío importante en los enfoques de localización de células
73	Lopes M, Grenho L, Manrique Y, Dias M, Fernandes M, Monteiro F, Salgado C.	Caracterización fisicoquímica y de biocompatibilidad completa de un andamio biodegradable de nanohidroxiapatita/quitos ano esterilizado con CO2 supercrítico para la regeneración del hueso periodontal.	In vitro	En el presente estudio, después de 5 semanas de implantación <i>in vivo</i> , ambos tipos de andamios parecen mantener su estructura, lo cual es prometedor en términos de apoyo a la regeneración tisular a mediano y largo plazo.	promovieron la formación de vasos sanguíneos, una mayor presencia de fibroblastos y la estabilidad a largo plazo de los armazones
50	Xue, Hang; Zhang, Zhenhe; Lin, Ze; Su, Jin; Panayi, Adriana C; Xiong, Yuan; Hu, Liangcong; Hu, Yiqiang; Chen, Lang; Yan, Chenchen; Xie, Xudong; Shi, Yusheng; Zhou, Wu; Mi, Bobin; Liu, Guohui.	Regeneración tisular mejorada mediante inmunomodulación de la angiogénesis y la osteogénesis con un andamio bioactivo modificado nanohíbrido multifacético.	In vitro	La capacidad de curación mejorada bidireccional de los nanohíbridos multifacéticos 5QCS-1GO-PDA proporciona un método prometedor para tratar eficazmente los defectos tisulares.	Se imprimieron andamios compuestos de ácido poliláctico/hidroxiapatita (PLA/HA) utilizando sinterización selectiva por láser (SLS) y el nanomaterial(5QCS-1GO-PDA) para recubrir el armazón de PLA/HA (5QCS-1GO-PDA@PLA/HA) que se utilizará para una rápida regeneración ósea. 5QCS-1GO-PDA no solo mejoró la angiogénesis y la diferenciación osteogénica, sino que también indujo la polarización de macrófagos de tipo M2 y promovió la regeneración ósea a través de la vía de señalización BMP2/BMPRs/Smads/Runx2. La capacidad de curación mejorada bidireccional de los nanohíbridos multifacéticos 5QCS-1GO-PDA proporciona un método prometedor para tratar eficazmente los defectos tisulares.

74	Chen, Y., Sheng, W., Lin, J., Fang, C., Deng, J., Zhang, P., Zhou, M., Liu, P., Weng, J., Yu, F., Wang, D., Kang, B., & Zeng, H.	Hidrogel inyectable de quitosano funcionalizado con fosfato coordinado con nanopartículas de óxido de magnesio para la osteogénesis y angiogénesis en la regeneración ósea.	In vitro	El hidrogel CSMP-MgO promovió la diferenciación osteogénica de las células MC3T3-E1 con regulación positiva de la expresión y mineralización de los genes osteogénicos BSP, OPN y Osterix y I	Además, este hidrogel (CSMP-MgO (5)) mostró una excelente capacidad para promover la formación de hueso nuevo en defectos de calvario de tamaño crítico en ratas.
47	Liu, Y., Zhu, Z., Pei, X., Zhang, X., Cheng, X., Hu, S., Gao, X., Wang, J., Chen, J., & Wan, Q	Hidrogel adhesivos para huesos multifuncionales modificados con ZIF-8 que promueven la angiogénesis y la osteogénesis para la regeneración ósea.	In vitro	Además, también se pudieron observar las propiedades antibacterianas de CA-CS/Z. Los experimentos in vivo proporcionaron además una prueba poderosa de que CA-CS/Z promovió la osteogénesis vascularizada en áreas de heridas al estabilizar los materiales de injerto óseo y aceleró en gran medida la velocidad y la curación de la reconstrucción ósea.	Estos resultados indican el potencial prometedor de los hidrogeles CA-CS/Z para promover la estabilidad de la implantación, la angiogénesis,
75	Schaly S, Islam P, Abosalha A, Boyajian JL, Shum-Tim D, Prakash S.	Las formulaciones de hidrogel de alginato-quitosano mantienen la administración de baculovirus y la expresión de VEGFA, lo que promueve la angiogénesis para aplicaciones de apósitos para heridas. Productos farmacéuticos.	<i>In vitro</i> Cultivo de células de insectos.	El VEGFA, administrado por el baculovirus, mejora significativamente la migración celular y la angiogénesis para ayudar en el proceso de curación de heridas y revascularización.	La elución del <i>baculovirus</i> estimula la formación de tubos, la proliferación celular y la migración celular, todo lo cual contribuye a la angiogénesis.
76	Xintao Zhang a,c , Pengzhou Huang a , Guanwei Jiang a , Mengdi Zhang a , Fei Yu	Un nuevo hidrogel reticulado dual que incorpora iones de magnesio para mejorar la	In vitro hidrogel de doble	Los hidrogeles GelMA/TCS/POSS-Mg fabricados promovieron eficazmente la adhesión, propagación y proliferación celular, lo que	tiene un potencial prometedor para reparar defectos óseos al promover la adhesión celular, la osteogénesis y la vascularización.

	b,c , Xueping Dong a , Liping Wang e , Yuhui Chen f , Wentao Zhang a , Yong Qi g , Wenqiang Li d,* , Hui Zeng.	osteogénesis y la angiogénesis mediadas por la estructura ósea.	reticulació n.	demuestra que la introducción de POSS y Mg ²⁺ no solo estimula la diferenciación osteogénica de las BMSC sino que también promueve la angiogénesis tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo.</i> , facilitando así la posterior regeneración ósea en defectos de calvario de ratas.	
77	Lubna S, Mustehsan, Saimoon T, Mubashra Z, Azra M, Aqif C et al.	Los apósitos a base de quitosano impregnados con tiroxina estimulan la angiogénesis y favorecen la rápida cicatrización de heridas en ratas: posibles candidatos clínicos.	In vitro apósitos de quitosano.	Los estudios de cultivo celular mostraron que los materiales no eran tóxicos y el ensayo de membranas corioalantoideas (CAM) confirmó que el quitosano cargado de tiroxina estimulaba la angiogénesis.mucho más alto que los simples apósitos de quitosano.	Además, los apósitos cargados con tiroxina mostraron un excelente potencial de curación de heridas cuando se probaron en heridas de ratas de espesor totalde regeneración ósea.

Fuente. Rodríguez 2023.

4.1.3 Eficacia de los sistemas de liberación de fármacos basados en quitosano en cirugía bucal

El quitosano, debido a su versatilidad en modificaciones químicas, se destaca como un candidato óptimo en sistemas de liberación de fármacos, como se ilustra en el cuadro comparativo (tabla 5). Esto se debe a su morfología, construcción, hidrofiliidad de la superficie y capacidad de degradación (78-82).

Tabla N°5. Eficacia de los sistemas de liberación de fármacos basados en quitosano en cirugía bucal

Fármaco a base de Quitosano	Uso-Eficacia
Polisacáridos biocompatibles.	Tratamiento para diversas enfermedades bucales, debido a su actividad antibacteriana.
Nanopartículas a base de quitosano.	Una citotoxicidad baja.
Metformina mediante nanopartículas de quitosano.	Para la poliquistosis.
Hidrogeles nanocompuestos a base de óxido de grafeno/quitosano inyectables.	Prolongó significativamente el efecto anestésico local.
Apósito a base de quitosano.	Redujo significativamente el sangrado postextracción.
Microesferas de quitosano.	Propiedades analgésicas y antiinflamatorias comparativamente mejores con una reducción drástica del dolor, la hinchazón, el trismo.
Hidrogel a base de quitosano incorporado con 6-bromoindirubina-3'-oxima.	Alternativa prometedora para el tratamiento de estos defectos.
Andamios compuestos de β -fosfato tricálcico/gelatina incorporados con microesferas de quitosano cargadas con gentamicina (andamios compuestos de CMs(GM)- β -TCP/gelatina).	Regeneración Ósea.
Apósitos para heridas.	Ayudar en el proceso de curación de heridas y revascularización.
NP poliméricas basadas en quitosano.	Biocompatibilidad, biodegradabilidad, no toxicidad, bioactividad, fácil preparación y especificidad de direccionamiento
Dispositivo asimétrico de microfluidos/quitosano para liberar fármacos.	Para inhibir infecciones y garantizar que se pueda realizar la regeneración ósea guiada.
Fármaco lipófilo dentro de las NP.	Inmunosupresor.
Microfluido de quitosano.	Regeneración Ósea.
Nanofibras que contiene nanopartículas de albúmina sérica bovina.	Útiles en la ingeniería de tejido óseo.
Parche de microagujas de quitosano de biomasa (CSMNA).	Inhibición inflamatoria, la deposición de colágeno, la angiogénesis y la regeneración de tejidos durante el cierre de la herida.
Fármaco dual inyectable de liberación programada a base de microesferas nanofibrosas de quitosano poli(D, L -lactida- co -glicolida)-b-poli(etilenglicol)-b-poli(D, YO-lactida-co-glicólido) (PLGA-PEG-PLGA).	Promueve la regeneración del hueso.
Hidrogeles a base de carboximetilquitosano (CMCS).	Prevenir la infección de heridas, promover la proliferación celular.

Fuente. Rodríguez 2023.

Se ha demostrado que el quitosano puede mejorar significativamente la eficacia del tratamiento de diversas afecciones bucales. Esto se debe a su intrínseca actividad antibacteriana y su capacidad de liberación controlada de medicamentos (83,86). Los estudios in vitro destacan la adhesión, viabilidad y proliferación celular, lo que permite evaluar su actividad osteoinductiva, y demuestran que los fármacos se encapsulan con éxito en los andamios (87).

El quitosano facilita la liberación inteligente de los fármacos de manera controlable. Esto puede lograrse mediante la respuesta inflamatoria inducida por el aumento de temperatura en el sitio de las heridas, lo que resulta efectivo en el tratamiento de enfermedades como las periodontales, caries dental, tratamientos de conducto (endodoncia) y proporciona un prolongado alivio de la anestesia local. Por lo tanto, demuestra ser eficaz en el sistema de liberación de fármacos (88, 89,75).

En ensayos clínicos aleatorizados y estudios in vitro o in vivo, los sistemas de liberación de fármacos basados en quitosano muestran la capacidad de prevenir infecciones en el sitio quirúrgico al cubrir las suturas, ya sea con triclosán o con extractos naturales (90-92). Sin embargo, se ha observado que el recubrimiento con triclosán puede tener efectos negativos en las funciones inmunológicas y la reproducción celular, lo que destaca la necesidad de un recubrimiento natural con una amplia gama de propiedades beneficiosas para la cavidad oral, como las que ofrece el quitosano (61).

Esta estrategia permite la creación de un sistema que libere los fármacos de manera controlada y específica, mejorando la biodisponibilidad y reduciendo los efectos secundarios durante el tratamiento. Además, las aplicaciones del quitosano en sistemas de liberación de fármacos se han investigado ampliamente, ya que es capaz de encapsular, proteger y liberar medicamentos de manera controlada, además de promover su absorción a través del epitelio. Cabe destacar que la toxicidad por vía oral es baja, ya que no se absorbe en el tracto gastrointestinal, y se ha descrito una LD50 de 16 g/kg en ratones (93-94).

Los sistemas de liberación de fármacos basados en quitosano ofrecen numerosas ventajas en términos de administración controlada y biodisponibilidad de medicamentos. Se ha observado que la mayoría de los fármacos se liberan dentro de un período de siete días, lo que es especialmente prometedor para tratamientos a corto plazo (95). Sin embargo, algunos fármacos, como la abaloparatida, presentan una liberación más prolongada, lo que puede ser beneficioso en aplicaciones de larga duración. Esto, a su vez, aumenta la biodisponibilidad de los medicamentos y reduce los efectos secundarios, lo que es fundamental en cirugía bucal (96).

Tabla N°6. Objetivo N°3 Analizar la eficacia de los sistemas de liberación de fármacos basados en quitosano en cirugía bucal. Matriz bibliográfica.

N °	Autor	Título	Metodología	Conclusiones	Implicaciones
80	Gao, H., Wu, N., Wang, N., Li, J., Sun, J., & Peng, Q	Sistemas terapéuticos basados en quitosano y sus potencialidades en el tratamiento de enfermedades bucales.	Revisión Sistemática	Como biomateriales de polisacáridos biocompatibles, biodegradables y bioadhesivos, el quitosano y sus derivados también se han utilizado ampliamente para la terapia de enfermedades bucales, ya sea como agentes antibacterianos, vehículos de administración de fármacos o andamios de ingeniería de tejidos.	Se ha demostrado que el quitosano puede mejorar significativamente la eficacia del tratamiento para diversas enfermedades bucales, debido a su actividad antibacteriana intrínseca y su característica de liberación controlada del fármaco
81	Frigaard, J., Jensen, J. L., Galtung, H. K., & Hiorth, M. (2022).	El potencial del quitosano en nanomedicina: una descripción general de la citotoxicidad de las nanopartículas a base de quitosano.	Revisión Sistemática	En general, las nanopartículas de quitosano incluidas en esta revisión parecen expresar una citotoxicidad baja independientemente de la composición de las partículas o del ensayo de citotoxicidad y de la línea celular utilizada para las pruebas	No obstante, se recomienda que todos los nuevos derivados y composiciones de quitosano se sometan a una cuidadosa caracterización y evaluación de citotoxicidad antes de su implementación en el mercado.
82	Barry, F., Chai, F., Chijcheapaza-Flores, H., Garcia-Fernandez, M. J., Blanchemain, N., & Nicot, R.	Revisión sistemática de estudios sobre sistemas de administración de fármacos para el tratamiento de la osteoartritis de la articulación temporomandibular.	Revisión Sistemática	De los 10 estudios que fueron revisados en texto completo, cuatro utilizaron un sistema de administración basado en ácido poli(láctico-co-glicólico). Los otros DDS emplearon hidrogeles a base de quitosano, parches de microagujas, portadores de lípidos nanoestructurados o micelas de poloxámero. En cinco estudios se utilizaron ácido hialurónico, antiinflamatorios no esteroides y analgésicos como moléculas	Se han estudiado varias DDS y moléculas activas en un modelo TMJOA que podría ayudar en el manejo de TMJOA.

				activas. La principal forma de administrar DDS fue la inyección intraarticular y el modelo más utilizado fue la rata.	
83	Wang, J., Chin, D., Poon, C., Mancino, V., Pham, J., Li, H., Ho, P. Y., Hallows, K. R., & Chung, E. J.	Administración oral de metformina mediante nanopartículas de quitosano para la poliquistosis renal.	Estudio In vivo	Para probar su utilidad para enfermedades crónicas como la PKD, cargamos el fármaco candidato para la PKD, metformina, en nanopartículas de quitosano y, tras su administración oral, a un modelo murino de PKD (Pkd1 ^{fl/fl} ; Pax8-rtTA; Tet-O cre), se observó una menor carga de quistes en comparación con la metformina libre y fue bien tolerado con dosis repetidas. Los niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina fueron similares a los de los ratones no tratados, lo que demuestra la salud renal y de biocompatibilidad	Específicamente, optimizamos los parámetros de síntesis de nanopartículas de quitosano y demostramos la mucoadhesión y la permeación a través de un modelo de barrera intestinal in vitro.
84	Sukpaita, T., Chirachanchai, S., Pimkhaokham, A., & Ampornaramveth, R. S	Andamio a base de quitosano para la regeneración de tejidos mineralizados.	Revisión Sistemática	Cubre el conocimiento básico del quitosano en términos de biomateriales, las estrategias tradicionales y novedosas del proceso de fabricación de andamios de quitosano y sus ventajas y desventajas. Además, Este artículo integra las contribuciones relevantes para brindar una breve visión del reciente desarrollo de la investigación de andamios a base de quitosano y sus limitaciones en BTE.	Se ha prestado considerable atención al quitosano, un biopolímero natural extraído principalmente de caparzones de crustáceos, que ofrece características deseables, como ser biocompatible, biodegradable y osteoconductor
85	Al Homsy, R., Eltahir, S., Jagal, J., Ali	Hidrogeles nanocompuestos a base	Revision Sistemática	Los estudios in vivo demostraron que el NCH cargado con BH	La incorporación de GO mejoró significativamente las propiedades

	Abdelkareem, M., Ghoneim, M. M., Rawas-Qalaji, M. M., Greish, K., & Haider, M.	de óxido de grafeno/quitosano inyectables termosensibles para controlar la liberación in vivo de clorhidrato de bupivacaína.		prolongó significativamente el efecto anestésico local y resultó en un aumento de 6,5 veces en el bloqueo del reflejo sensorial del dolor en comparación con la solución de BH.	fisicoquímicas y mecánicas de los andamios de hidrogel de una manera dependiente de la concentración. La inclusión de 0,1% p/v de GO dio como resultado una reducción del 84% en el tiempo de gelificación y una disminución del 16% y 40% en la porosidad y la proporción de hinchamiento de los NCH, respectivamente
86	Seethamsetty, S., Sarepally, G., Sanober, A., Qureshi, Y., Fatima, U., & Arif, S. M.	Una evaluación comparativa de la eficacia del apósito a base de quitosano y el método convencional de hemostasia en pacientes que reciben terapia antitrombótica oral sin interrupción de la terapia.	Estudio In vivo	En los sitios de extracción del grupo de quitosano, no se observó alveolitis seca, mientras que cuatro pacientes en el día tres y cinco después de la extracción experimentaron alveolitis seca en el grupo de apósitos de gasa a presión, con una diferencia insignificante ($P=0,058$). En los sitios de extracción del grupo de quitosano, no se observó secreción de pus.	El apósito de quitosano es un agente hemostático competente que redujo significativamente el sangrado postextracción, con un mejor control del dolor. El grupo de quitosano no tuvo incidencias de alveolitis seca ni secreción de pus.
87	Kp, K., & R, B	Evaluación y comparación de las propiedades antiinflamatorias del ibuprofeno utilizando dos sistemas de administración de fármacos después de la cirugía del tercer molar: utilizando microesferas de quitosano como portador para la administración local del fármaco en la cavidad del	Estudio in vivo	Todos los pacientes fueron evaluados para detectar dolor, hinchazón y trismo en el segundo, cuarto y séptimo día posoperatorio. y la cicatrización de la herida se evaluó al séptimo día postoperatorio. Los pacientes del grupo de estudio tuvieron significativamente menos dolor y una apertura bucal comparativamente mejor en el segundo, cuarto y séptimo día postoperatorio, lo que mostró resultados clínica y estadísticamente significativos de $p<0,05$, respectivamente, mientras que la	Las microesferas a base de quitosano incorporadas con ibuprofeno (grupo de estudio) tuvieron propiedades analgésicas y antiinflamatorias comparativamente mejores con una reducción drástica del dolor, la hinchazón, el trismo,

		tercer molar y por vía oral.		evaluación de la hinchazón para el grupo de estudio no muestra resultados estadísticamente significativos en cualquiera de los tres días postoperatorios.	
88	Agnes, C. J., Murshed, M., Takada, A., Willie, B. M., & Tabrizian, M.	Un andamio de hidrogel a base de quitosano incorporado con 6-bromoindirubina-3'-oxima para una posible diferenciación osteogénica: investigación de las propiedades del material in vitro.	In vitro	Se incorpora a una nueva formulación del andamio de quitosano reticulado con difosfato de guanosina para promover la diferenciación osteogénica. Se confirmó la incorporación del BIO con ¹³ C NMR a través de un nuevo pico dependiente de la concentración alrededor de 41 ppm. La rápida tasa de gelificación se mantuvo junto con la estabilidad de la estructura interna.	Los tratamientos eficaces para los defectos óseos de tamaño crítico siguen siendo un desafío. La 6-bromoindirubina-3'-oxima (BIO), un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3β, es una alternativa prometedora para el tratamiento de estos defectos, ya que ayuda a promover la diferenciación osteogénica.
89	Liu Y, Zhao Q, Chen C, Wu C, Ma Y.	Entampones compuestos de β-fosfato tricálcico/gelatina incorporados con microesferas de quitosano cargadas de gentamicina para el tratamiento de defectos óseos infectados.	In vitro andamios compuestos de β-fosfato tricálcico/gelatina incorporados con microesferas de quitosano cargadas con gentamicina	La estructura interna del andamio estaba dispuesta en forma de poros interconectados y presentaba un nivel de porosidad del 16%. Las aberturas tenían un tamaño uniforme, lo que resultaba beneficioso para la proliferación celular y el transporte de material.	La observación macroscópica y el análisis histológico mostraron que los armazones compuestos de CM (GM) -β-TCP / gelatina se fusionaron con tejidos óseos y se formaron nuevos tejidos en áreas defectuosas sin ninguna infección.
90	Schaly S, Islam P, Abosalha A, Boyajian JL, Shum-Tim D, Prakash S.	Las formulaciones de hidrogel de alginato-quitosano mantienen la administración de baculovirus y la expresión de VEGFA, lo que promueve la	<i>In vitro</i> Cultivo de células de insectos	El VEGFA, administrado por el baculovirus, mejora significativamente la migración celular y la angiogénesis para ayudar en el proceso de curación de heridas y revascularización. Además, los hidrogeles tienen una eficiencia de	Estos hidrogeles sostienen la administración de baculovirus y pueden tener implicaciones clínicas en apósitos para heridas o futuras aplicaciones de terapia génica.

		angiogénesis para aplicaciones de apósitos para heridas. Productos farmacéuticos.		encapsulación del 99,9 %, no son citotóxicos, tienen propiedades antimicrobianas, buena compatibilidad sanguínea, promueven la hemostasia y permiten la administración sostenida de baculovirus durante ocho días.	
75	Mikušová, P. Mikuš,	Avances en nanopartículas a base de quitosano para la administración de fármacos.	Estudio in vitro NP poliméricas basadas en quitosano.	Esta revisión integral resume y analiza los avances recientes en las NP basadas en CS que se están desarrollando y examinando para la administración de medicamentos.	Desde este punto de vista, Se presenta una mejora de las propiedades del CS mediante su modificación. Se analiza en detalle una mejora en la administración de fármacos mediante las NP de CS, centrándose en (i) un breve resumen de las características básicas de las NP de CS, (ii) una categorización de los procedimientos de preparación utilizados para las NP de CS que implican también mejoras recientes en los esquemas de producción de las NP convencionales y como nuevas CS NP, (iii) una categorización y evaluación de nanocompuestos basados en CS que involucran sus esquemas de producción con polímeros orgánicos y material inorgánico, y (iv) implementaciones muy recientes de CS NP y nanocompuestos en la administración de fármacos.
90	Shi X, Ma B, Chen H, Tan W, Ma S, Zhu G.	Un dispositivo asimétrico de microfluidos/quitosano para la liberación sostenida de fármacos en aplicaciones de regeneración ósea guiada.	Diseño y fabricación de dispositivos.	Con base en la teoría de la difusión y la primera ley de Fick, se ajustaron el área de contacto y el gradiente de concentración para lograr una liberación sostenida del fármaco. La desviación estándar de la liberación de minociclina durante 5 días fue solo del 12,7%, menor que el efecto conjunto de los discos porosos de quitosano y las nanoesferas. <i>E. coli</i> y <i>Streptococcus mutans</i> mostraron el	Los experimentos in vitro con fibroblastos en el lado de microfluidos y osteoblastos en el lado de quitosano mostraron una biocompatibilidad satisfactoria y la capacidad del dispositivo para mejorar la regeneración ósea. Por lo tanto, este dispositivo de microfluidos/quitosano es un enfoque terapéutico prometedor para prevenir infecciones y guiar la regeneración ósea.

				excelente rendimiento antibacteriano del dispositivo (>95%).	
91	Muhammad Z, Asma I, Syed F, Muhammad A, Talha J, Muhammad J.	Administración de fármacos de liberación controlada a base de quitosano de micofenolato de mofetilo cargado en un sistema de nanoportadores: síntesis y evaluación <i>in vitro</i> .	In vitro fármaco lipófilo dentro de las NP.	Los valores satisfactorios de EE (99%) han indicado la idoneidad de los ingredientes seleccionados y la metodología empleada. Además, FTIR ha confirmado las compatibilidades químicas de las formulaciones. <i>Los estudios de disolución in vitro</i> han indicado el tipo de difusión de liberación controlada y sostenida del fármaco durante 24 h, con orden cero, como el modelo cinético que mejor se ajusta.	De manera concluyente, el logro exitoso de los objetivos ha indicado la idoneidad de los excipientes y la metodología para preparar CHT/MMF-NP para obtener mejores resultados terapéuticos.
91	Wisam D, Mai Z, Basma E, Aliaa N. ElMeshad, Wael M, Ahmed R.	Formulación de nanopartículas de simvastatina quitosano para administración controlada en regeneración ósea: optimización mediante diseño, estabilidad y estudio in vivo de Box-Behnken.	Estudio In vivo.	Las imágenes 3D de tomografía computarizada de haz cónico, las mediciones de densidad ósea y el análisis histopatológico confirmaron el alto potencial de las NP de SIM CS-TPP para promover la regeneración ósea en los defectos generados en comparación con la fórmula no medicada y los grupos no tratados después de 6 semanas de implantación.	Adoptó el diseño Box-Behnken para optimizar las variables de formulación de las nanopartículas preparadas, a saber, porcentaje de CS, porcentaje de TPP y tiempo de homogeneización. La fórmula optimizada fue seleccionada y caracterizada por microscopía electrónica de transmisión, <i>liberación in vitro</i> , índice de hinchamiento y estabilidad durante el almacenamiento. También se evaluó la capacidad de la fórmula óptima para estimular la regeneración ósea tras su implantación en defecto óseo generado en conejos.
61	Peng L, Wenjuan Z, Daiyun C, Yanran Y, Yonke S, Hao C, Jun Z.	Nanofibras electrohiladas que contienen nanopartículas de albúmina sérica bovina estabilizadas con quitosano para la regeneración ósea.	Estudio in vitro de <u>nanofibras que contiene nanopartículas de albúmina sérica bovina.</u>	La mayor parte del <u>AAS</u> se liberó en siete días, mientras que la abaloparatida se liberó durante más de 30 días. Los andamios de nanofibras cargados con dos fármacos mejoraron la proliferación	Estos hallazgos indican que las nanofibras electrohiladas que contienen nanopartículas de BSA estabilizadas con quitosano pueden ser útiles en la ingeniería de tejido óseo.

				y diferenciación <u>osteogénica de los osteoblastos.</u>	
93	Bharathi S, Shree G, G.Harini, Kumari V, R. Anushikaa, S. Aravind, S. Abinaya, N. Selvamurugan.	Andamios a base de quitosano como sistemas de administración de fármacos en ingeniería de tejido óseo.	Revisión Sistemática.	El quitosano (CS) es especialmente atractivo como material de soporte óseo para apoyar <u>la unión celular</u> y la proliferación y <u>mineralización</u> de la matriz ósea. Los grupos amino primarios en CS son responsables de propiedades tales como <u>liberación controlada</u> de fármacos, <u>mucoadhesión</u> y <u>gelificación in situ</u> .y transfección.	Se ha informado que los andamios de administración de fármacos inteligentes basados en CS que responden a estímulos ambientales tienen una administración sostenida localizada de fármacos en el área grande del defecto óseo.
94	Chi, Xiaoxuan Z, Canwen C, Changmin S, Yongan W.	Parche de microagujas de quitosano antibacteriano y angiogénico para promover la cicatrización de heridas.	In vitro	El quitosano posee muchas características destacadas, como la propiedad antibacteriana natural, y se ha utilizado ampliamente para la curación de heridas. Además, la microestructura de las microagujas permite la administración eficaz de fármacos cargados en el área objetivo y evita la adhesión excesiva entre la piel y el parche.	stá demostrado que el parche de CSMNA de biomasa puede promover la inhibición inflamatoria, la deposición de colágeno, la angiogénesis y la regeneración de tejidos durante el cierre de la herida. Por lo tanto, este parche CSMNA versátil es potencialmente valioso para la cicatrización de heridas en aplicaciones clínicas.
95	Shuanghan, Hong Ye Y, Xiaoqini, Yunfan D, Zubing L, Xin X, Minquan D.	Liberación programada de factor de crecimiento endotelial vascular y exosoma a partir de hidrogel PLGA-PEG-PLGA a base de microesferas nanofibras de quitosano inyectables para mejorar la regeneración ósea.	Estudio In vitro fármaco dual inyectable de liberación programada a base de microesferas nanofibras de quitosano poli(D, L - lactida- co - glicolida)-b-poli(etilenglicol	Nuestros resultados demuestran que el hidrogel PLGA-PEG-PLGA a base de microesferas de quitosano promueve significativamente la angiogénesis en células endoteliales vasculares umbilicales humanas y mejora la diferenciación osteogénica de los preosteoblastos.	Además, el trasplante in vivo de este hidrogel PLGA-PEG-PLGA inyectable a base de microesferas de quitosano en defectos óseos de la calvaria promueve notablemente la formación de hueso.

)-b-poli(D, YO-lactida-co-glicólido) (PLGA-PEG-PLGA).		
96	Changci Tong, Jinge Yang, Pe ifang Cong, Ying Liu, Xiuyun Shib, Xu Liu et al.	El hidrogel inyectable a base de carboximetilquitosano (CMCS) cargado de melatonina acelera la cicatrización de heridas al reducir la inflamación y promover la angiogénesis y la deposición de colágeno.	Revisión Sistemática .	Estos resultados sugieren que el hidrogel cargado de melatonina promovió la formación de tejido de granulación y aceleró la cicatrización de heridas al reducir la inflamación y promover la angiogénesis y la deposición de colágeno. Actina del músculo liso α y proteínas del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ y expresión reducida de colágeno I.	Estos resultados sugieren que el hidrogel cargado de melatonina promovió la formación de tejido de granulación y aceleró la cicatrización de heridas al reducir la inflamación y promover la angiogénesis y la deposición de colágeno.

Fuente. Rodríguez 2023.

CAPITULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Los hallazgos y la revisión exhaustiva de la literatura destacan la versatilidad y las propiedades únicas del quitosano que lo hacen adecuado para su aplicación en cirugía bucal ya que ha demostrado como una herramienta efectiva en la regeneración ósea bucal cuando se combina con otros biomateriales. Además, su versatilidad radica en su capacidad para modificar propiedades como el pH, morfología y consistencia, lo que lo convierte en una opción muy adaptable para su uso en la cavidad oral, así mismo es importante destacar que el quitosano no causa toxicidad y acelera la cicatrización de los tejidos, lo que podría reducir el tiempo de recuperación de los pacientes. De esta manera, una contribución crucial del quitosano es su impacto positivo en la angiogénesis, un proceso fundamental en la reparación de tejidos y la formación ósea debido a que sus propiedades químicas, como su solubilidad y la presencia de grupos amino, fomentan la generación de nuevos vasos sanguíneos, lo que, a su vez, mejora la eficacia en la reparación de tejidos. También el quitosano ha demostrado ser exitoso en sistemas de liberación de fármacos para tratar diversas afecciones bucales, como enfermedades periodontales, caries dental y tratamientos de conducto.

5.2 Recomendaciones

Se sugiere enfocar este tipo de trabajo en ensayos clínicos ya que proporcionan datos sólidos sobre la eficacia y seguridad del uso del quitosano en pacientes. Así como también, se recomienda fomentar la colaboración interdisciplinaria entre odontólogos,

cirujanos orales, bioingenieros, y expertos en materiales para enriquecer la investigación y promover un enfoque más integral en la regeneración de defectos orales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ward BB, Brown SE, Krebsbach PH. Bioengineering strategies for regeneration of craniofacial bone: a review of emerging technologies. *Oral Dis.* [Internet]. 2010 [citado el 3 de marzo de 2023];16:709-16. Disponible en doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01682.x.
2. Abukawa H, Zhang W, Young CS, Asrican R, Vacanti JP, Kaban LB, et al. Reconstructing Mandibular Defects Using Autologous Tissue Engineered Tooth and Bone Constructs. *J Oral Maxillofac Surg.* [Internet]. 2009 [citado el 3 de marzo de 2023];67(2):335-47. Disponible en doi: 10.1016/j.joms.2008.09.002.
3. Organización Mundial de la Salud. Oral health [Internet]. Geneva: World Health Organization; [Internet]. 2020 [citado el 3 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>.
4. Asociación Dental Americana. Periodontal (gum) disease. American Dental Association. [Internet]. 2022 [citado el 3 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ada.org/resources/research/science-and-research-institute/oral-health-topics/periodontitis>.
5. Scheller EL, Krebsbach PH, Kohn DH. Tissue engineering: state of the art in oral rehabilitation. *J Oral Rehabil.* [Internet]. 2009 [citado el 3 de marzo de 2023];36(5):368-89. Disponible en doi: 10.1111/j.1365-2842.2009.01939.x.
6. León Amado L, Díaz Díaz AJ. La medicina regenerativa en Cuba. Una revolución que partió del occidente. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [revista en Internet]. 2013. [citado el 3 de marzo de 2023]; 36-48. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000300001&lng=es.
7. Rodríguez-Vázquez M, Vega-Ruiz B, Ramos-Zúñiga R, Saldaña-Koppel DA, Quiñones-Olvera LF. Chitosan and Its Potential Use as a Scaffold for Tissue Engineering in Regenerative Medicine. *BioMed Res Int.* [Internet]. 2015 [citado el 3 de marzo de 2023];20 (3) 1-15. Disponible en doi: 10.1155/2015/821279.
8. Islam M, Shahruzzaman M, Biswasa S, Sakiba M, Rashid T. Chitosan based bioactive materials in tissue engineering applications-A review. *Bioact Mater.* [Internet]. 2020 [citado el 5 de marzo de 2023];5(1):164–183. Disponible en doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.01.012
9. Cuelga X, Zhenhe Z, Zelin, Jin S, Panayi A, Xiong Y, Hu L, Hu Y, Chen L, Chenchen Y, Xie X, Yusheng S, Wu Z, Bobin M, Guohui L. Regeneración tisular mejorada mediante inmunomodulación de la angiogénesis y la osteogénesis con un andamio bioactivo modificado nanohíbrido multifacético. *Materiales bioactivos.* [Internet]. 2019 [citado el 3 de octubre de 2022];18: 552-568. Disponible en doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.05.023.

10. Susanto S, Susanah S, Priosoeryanto BP, Satari MH, Komara I. The effect of the chitosan-collagen membrane on wound healing process in rat mandibular defect. *J. Indian. Soc. Periodontol.* [Internet]. 2021 [citado el 8 de marzo de 2023]; 23(2): 113-118. Disponible en doi: 10.4103/jisp.jisp_232_18.
11. Balagangadhara K, Dhivya S, Selvamurugan N. Chitosan based nanofibers in bone tissue engineering. *Int. J. Biol. Macromol.* [Internet]. 2017 [citado el 8 de marzo de 2023]; 104 (Pt B):1372–1382. Disponible en doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.12.046.
12. Souto-Lopes M, Grenho L, Manrique YA, Dias MM, Fernandes MH, Monteiro FJ, Salgado CL. Full physicochemical and biocompatibility characterization of a supercritical CO₂ sterilized nano-hydroxyapatite/chitosan biodegradable scaffold for periodontal bone regeneration. *Biomater Adv.* [Internet]. 2023 [citado el 27 de marzo de 2023]; 146:213-280. Disponible en doi: 10.1016/j.bioadv.2023.213280.
13. Zhao Q, Li G, Wang T, Jin Y, Lu W, Ji J. Human Periodontal Ligament Stem Cells Transplanted with Nanohydroxyapatite/Chitosan/Gelatin 3D Porous Scaffolds Promote Jaw Bone Regeneration in Swine. *Stem Cells Dev.* [Internet]. 2021 [citado el 10 de abril de 2023];30(10):548-559. Disponible en doi: 10.1089/scd.2020.0204.
14. Sukpaita T, Chirachanchai S, Suwattanachai P, Everts V, Pimkhaokham A, Ampornaramveth RS. In Vivo Bone Regeneration Induced by a Scaffold of Chitosan/Dicarboxylic Acid Seeded with Human Periodontal Ligament Cells. *Int J Mol Sci.* [Internet]. 2019 [citado el 10 de abril de 2023];20(19):48-83. Disponible en doi: 10.3390/ijms20194883.
15. Guo Y, Yu Y, Han L, Ma S, Zhao J, Chen H, et al. Biocompatibility and osteogenic activity of guided bone regeneration membrane based on chitosan-coated magnesium alloy. *Mater. Sci. Eng. C.* [Internet]. 2019 [citado el 17 de abril de 2023]; 03(100): 226–235. Disponible en doi: 10.1016/j.msec.2019.03.006.
16. Acevedo C, Olguín Y, Briceño M, Forero JC, Osses N, Díaz-Calderón P, Jaques A, Ortiz R. Design of a biodegradable UV-irradiated gelatin-chitosan/nanocomposed membrane with osteogenic ability for application in bone regeneration. *Mater Sci Eng C.* [Internet]. 2019 [citado el 17 de abril de 2023];99:875-886. Disponible en doi: 10.1016/j.msec.2019.01.135.
17. Basto C. Cicatrización: proceso de reparación tisular. Aproximaciones terapéuticas. *Scielo.* [Internet]. 2016 [citado el 17 de abril de 2023];12(20):14-20. Disponible en http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-81462010000100008&lng=en.
18. Teshome A. The efficacy of chlorhexidine gel in the prevention of alveolar osteitis after mandibular third molar extraction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* [Internet]. 2017 [citado el 17 de abril de 2023]; 17 (1): 82-96. Disponible en doi: 10.1186/s12903-017-0376-3.

19. Hupp J., Ellis E., Tucker M. Cirugía Oral y Maxilofacial Contemporánea. 6ed. Elsevier. [Internet]. 2014 [citado el 19 de abril de 2023]; 47-68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2014.04.006>
20. Cediel J, Cárdenas M, García A. Manual de histología: Tejidos fundamentales. Bogota - Colombia: Universidad del Rosario. [Internet]. 2009 [citado el 19 de abril de 2023]; 370-384. Disponible en: <https://editorial.urosario.edu.co/gpd-manual-de-histologia-tejidos-fundamentales-incluye-cd.html>
21. Ge S,Zhao N,Wang L,Yu M,Liu H,Song A,et al. Bone repair by periodontal ligament stem cell-seeded nanohydroxyapatite-chitosan scaffold. Int J Nanomedicine. [Internet]. 2012 [citado el 19 de abril de 2023]; 7:5405–14. Disponible en doi: 10.2147/IJN.S36714.
22. Fernández I, Alobera M, Del Canto M; Blanco L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. Histología y fisiología del tejido óseo. Revista Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. [Internet]. 2006 [citado el 19 de abril de 2023]; 11 (1) 120-134. Disponible en https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1698-69462006000100011.
23. Fernández I, Alobera M, Del Canto M, Blanco L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. Revista Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. [Internet]. 2006 [citado el 19 de abril de 2023];11(2) 89-115. Disponible en https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000200012.
24. Suárez D. Principios básicos en regeneración ósea guiada. Acta Bioclínica. [Internet]. 2012 [citado el 19 de abril de 2023]; 89-116. Disponible en <https://www.doi.org/10.53766/AcBio/>.
25. De la Roa M, Cepeda J. Regeneración ósea guiada de cara el año 2000 consideraciones clínicas y biológicas. Revista ADM. [Internet]. 2000 [citado el 17 de abril de 2023]; (4)147-153. Disponible en <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=2618>.
26. Dinatale E; Guercio E. Regeneración ósea guiada (GBR). Revisión de la Literatura. Acta Odontológica Venezolana. [Internet]. 2008 [citado el 8 de mayo de 2023]; 46 (4) 554-561. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652008000400027&lng=es.
27. Bargiela, P, Torres D, Gutierréz J. Regeneración Ósea Guiada (ROG). Rev. Sociedad Española de Cirugía Bucal. [Internet]. 2009 [citado el 8 de mayo de 2023]; (4);1-8. Disponible en: http://www.secibonline.com/web/pdf/vol4_2009_articulo_actualizacion1.pdf.
28. Seung-Yun S, Ho-Nam P, Chong-Pyoung Ch. Biological evaluation of chitosan nanofiber membrane for guided bone regeneration. Journal periodontology.

- [Internet]. 2005 [citado el 8 de mayo de 2023]; 76 (10) 1778-1784. Disponible en doi: 10.1902/jop.2005.76.10.1778.
29. Lee Y, Park Y, Lee S, Ku Y, Han S, Choi S, Klokkevold P, Chung Ch. Tissue engineered bone formation using chitosan/tricalcium phosphate sponge. *Journal of periodontology*. [Internet]. 2000 [citado el 18 de mayo de 2023]; 410-417. Disponible en doi: 10.1902/jop.2000.71.3.410.
 30. Lizarbe M. Sustitutivos de los tejidos: de los biomateriales a la ingeniería tisular. *Rev. De la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*. [Internet]. 2007 [citado el 18 de mayo de 2023]; 227-249. Disponible en: <https://rac.es/ficheros/doc/00483.pdf>
 31. Ji J, Tong X, Huang X, Zhang J, Qin H, Hu Q. Patient-Derived Human Induced Pluripotent Stem Cells From Gingival Fibroblasts Compositated With Defined Nanohydroxyapatite/Chitosan/Gelatin Porous Scaffolds as Potential Bone Graft Substitutes. *Stem Cells Transl Med*. [Internet]. 2016 [citado el 18 de mayo de 2023]; 5(1):95-105. Disponible en doi: 10.5966/sctm.2015-0139.
 32. Esquivel M, “Obtención de hidrogeles de quitosano a partir del camarón *Pleuroncodes planipes*”. Tesis Licenciatura de Química Industrial. Universidad Nacional, Costa Rica. [Internet]. 201 [citado el 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11056/23764>
 33. Galed C. Biopolímeros Quitina/Quitosano: Optimización de los procesos de Obtención y Caracterización Funcional Estudios sobre Quitina y Quitosana. Tesis para optar al Grado de Doctor. [Internet]. 2006 [citado el 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=195057>.
 34. Ji J, Tong X, Huang X, Wang T, Lin Z, Cao Y, Zhang J, Dong L, Qin H, Hu Q. Sphere-shaped nano-hydroxyapatite/chitosan/gelatin 3D porous scaffolds increase proliferation and osteogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells from gingival fibroblasts. *Biomed Mater*. [Internet]. 2015 [citado el 18 de mayo de 2023];10(4):45-59. Disponible en doi: 10.1088/1748-6041/10/4/045005.
 35. Kardas I, Struszczyk MH, Kucharska M, van den Broek LAM, van Dam JEG, Ciechan ska D. Chitin and chitosan as functional biopolymers for industrial applications. *EPNOE. Research Initiatives and Results*; Narvard. P., Ed.; Springer-Verlag: Wien, Austria. [Internet]. 2012 [citado el 18 de mayo de 2023]; 329–374. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0421-7_11.
 36. Jorquera R, Jorquera O, Rivera S. Quitosano: un material de propiedades regenerativas y su aplicación clínica. *Rev. Europea de Odontoestomatología*. [Internet]. 2008 [citado el 8 de mayo de 2023]; 126-35. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/707/70764230002/html/>
 37. Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. 1999. Gaceta oficial de la República de Venezuela. No. 36860. [Internet]. 1999 [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.oas.org/dil/esp/constitucion_venezuela.pdf.

38. Convención Nacional del Colegio de Odontólogos de Venezuela. (1992), “Código de Deontología Odontológica”. [Internet]. 1992 [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.elcov.org/ley2.htm>
39. Ley sobre el Derecho de Autor. 1993. Caracas. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 4.638. [Internet]. 1993 [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: https://sapi.gob.ve/wp-content/uploads/2020/09/ley_derecho_de_autor.pdf.
40. Arias F. El proyecto de investigación. Nivel y modalidad de la investigación. Editorial Episteme; [Internet]. 2012 [citado el 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://abacoenred.com/wp-content/uploads/2019/02/El-proyecto-de-investigaci%C3%B3n-F.G.-Arias-2012-pdf-1.pdf>.
41. Barrios M. Manual de trabajos de grado de especialización y maestría y tesis doctorales. 3era reimpr. Catia (CCS): FEDUPEL; [Internet]. 2012 [citado el 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://sib.ucab.edu.ve/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=66802>
42. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. 6ta. Edición. (México): Mc Graw-Hill Interamericana; [Internet]. 2014 [citado el 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.esup.edu.pe/wp-content/uploads/2020/12/2.%20Hernandez,%20Fernandez%20y%20Baptista-Methodolog%C3%ADa%20Investigacion%20Cientifica%206ta%20ed.pdf>.
43. Wan Z, Dong Q, Guo X, Bai X, Zhang X, Zhang P, Liu Y, Lv L, Zhou Y. A dual-responsive polydopamine-modified hydroxybutyl chitosan hydrogel for sequential regulation of bone regeneration. *Carbohydrate polymers*. [Internet]. 2022 [citado el 5 de junio de 2023]; 297: 120-127. Disponible en doi: 10.1016/j.carbpol.2022.120027.
44. Fakhri E, Eslami H, Maroufi P, Pakdel F, Taghizadeh S, Ganbarov K, Yousefi M, Tanomand A, Yousefi B, Mahmoudi S, Kafil H. Chitosan biomaterials application in dentistry. *International journal of biological macromolecules*. [Internet]. 2020 [citado el 5 de junio de 2023]: 162; 956–974. Disponible en doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.211.
45. Aguilar A, Zein N, Harmouch E, Hafdi B, Bornert F, Offner D, Clauss F, Fioretti F, Huck O, Benkirane-Jessel N, Hua G. Application of Chitosan in Bone and Dental Engineering. *Molecules (Basel, Switzerland)*. [Internet]. 2019 [citado el 12 de junio de 2023]: 24(16);30-39. Disponible en doi: 10.3390/molecules24163009.
46. Liu Y, Zhu Z, Pei X, Zhang X, Cheng X, Hu S, Gao X, Wang J, Chen J, Wan Q. ZIF-8-Modified Multifunctional Bone-Adhesive Hydrogels Promoting Angiogenesis and Osteogenesis for Bone Regeneration. *ACS applied materials & interface*. [Internet]. 2020 [citado el 12 de junio de 2023]. 2020:12(33);36978–36995. Disponible en doi: 10.1021/acsami.0c12090.
47. Xu X, Gu Z, Chen X, Shi C, Liu C, Liu M, Wang L, Sun M, Zhang K, Liu Q, Shen Y, Lin C, Yang B, Sun, H. An injectable and thermosensitive hydrogel: Promoting periodontal regeneration by controlled-release of aspirin and

- erythropoietin. *Acta biomaterialia*, [Internet]. 2019 [citado el 12 de junio de 2023]: 86; 235–246. Disponible en doi: 10.1186/s12951-023-02124-6.
48. Pereira K, Ortíz M, Arenas A. Concepción. Efectividad antimicrobiana del quitosano como recubrimiento de suturas en cirugía oral y maxilofacial: una revisión sistemática. [Internet]. 2022 [citado el 3 de julio de 2023]; 24(40): 317-325. Disponible en: <https://doi.org/10.22592/ode2022n40e317>.
 49. Xue H, Zhang Z, Lin Z, Su J, Panayi A, Xiong Y, Hu L, Hu Y, Chen L, Yan C, Xie X, Shi Y, Zhou W, Mi B, Liu G. Enhanced tissue regeneration through immunomodulation of angiogenesis and osteogenesis with a multifaceted nanohybrid modified bioactive scaffold. *Bioactive materials*. [Internet]. 2022 [citado el 3 de julio de 2023]: 18; 552–568. Disponible en doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.05.023.
 50. Delan W, Zakaria M, Elsaadany B, ElMeshad A, Mamdouh W, Fare A. Formulation of simvastatin chitosan nanoparticles for controlled delivery in bone regeneration: Optimization using Box-Behnken design, stability and in vivo study. *International journal of pharmaceutics*. [Internet]. 2023 [citado el 17 de julio de 2023]: 577; 119-138. Disponible en doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119038.
 51. Ikono R, Li N, Pratama N, Vibriani A, Yuniarni D, Luthfansya M, Bachtiar B, Bachtiar E, Mulia K, Nasikin M, Kagami H, Li X, Mardiyati E, Rochman N, Nagamura-Inoue T, Tojo A. Enhanced bone regeneration capability of chitosan sponge coated with TiO₂ nanoparticles. *Biotechnology reports (Amsterdam, Netherlands)*. [Internet]. 2019 [citado el 17 de julio de 2023]: 24; 315-350. Disponible en doi: 10.1016/j.btre.2019.e00350.
 52. Olgún Y, Briceño M, Forero J, Osses N, Díaz P, Jaques A, Ortiz R. Design of a biodegradable UV-irradiated gelatin-chitosan/nanocomposed membrane with osteogenic ability for application in bone regeneration. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*. [Internet]. 2019 [citado el 17 de julio de 2023]: 99; 875–886. Disponible en: 10.1016/j.msec.2019.01.135
 53. Gallinari M, Bordini E, Stuardi V, Cassiano F, Melo C, Almeida J, Cintra, Soares, D. Assessment of the regenerative potential of macro-porous chitosan-calcium simvastatin scaffolds on bone cells. *Brazilian oral research*. [Internet]. 2023 [citado el 7 de agosto de 2023]: 37; 10-18. Disponible en doi: 10.1590/1807-3107bor-2023.vol37.0018.
 54. Lara R, Rizo J, Muzquiz E, Lopez C. Hidrogeles de colágeno acoplados con hidroxapatita para aplicaciones en ingeniería tisular. *Rev. Especializada*. [Internet]. 2020 [citado el 7 de agosto de 2023]; 3(1) 129-154. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43266574012>.
 55. Wen B, Dai Y, Han X, Huo F, Xie L, Yu M, Wang Y, An N, Guo W. Biomimetic mineralized hydrogel promotes the repair and regeneration of dentin/bone hard tissue. *NPJ Regenerative medicine*. [Internet].

- 2023[citado el 7 de agosto de 2023]: 8(1); 11-23. Disponible en doi: 10.1038/s41536-023-00286-3.
56. Zati M, Safavipour H, Houshmand B, Faghihi S. Development of a PCL/gelatin/chitosan/ β -TCP electrospun composite for guided bone regeneration. *Progress in biomaterials*. [Internet]. 2018 [citado el 7 de agosto de 2023]; 7(3), 225–237. Disponible en doi: 10.1007/s40204-018-0098-x.
 57. Pineda S, Bernal A, Bernal C, Segura H, Nieto D, Villamil A, Muñoz A, Munster, L. Síntesis y caracterización de andamios de poli(alcohol vinílico)-quitosano-hidroxiapatita: una alternativa prometedora para la regeneración del tejido óseo. [Internet]. 2018 [citado el 7 de agosto de 2023]; 23(10): 241-254. Disponible en doi: 10.3390/molecules23102414.
 58. Romero A, Pereira J. Estado del arte: Quitosano, un biomaterial versátil. Estado del Arte desde su obtención a sus múltiples aplicaciones. [Internet]. 2020 [citado el 7 de agosto de 2023]; 27 (2):118-135. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=70764230002>.
 59. Wang X, Peng Y, Wu Y, Cao S, Deng H, Cao Z. Chitosan/silk fibroin composite bilayer PCL nanofibrous mats for bone regeneration with enhanced antibacterial properties and improved osteogenic potential. *International journal of biological macromolecules*. [Internet]. 2023 [citado el 7 de agosto de 2023]; 2023: 230. Disponible en doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123265.
 60. Peng L, Wenjuan Z, Daiyun C, Yanran Y, Yonke S, Hao C, Jun Z. Nanofibras electrohiladas que contienen nanopartículas de albúmina sérica bovina estabilizadas con quitosano para la regeneración ósea. [Internet]. 2020 [citado el 7 de agosto de 2023]; 2022:17-35. Disponible en doi: 10.1016/j.colsurfb.2022.112680.
 61. Han S, Yang H, Ni X, Deng Y, Li Z, Xing X, Du M, Han G, Xia X, Pan Z, Lin Y, Li L, Jiao Y, Zhou C, Ding, S. Different influence of sulfated chitosan with different sulfonic acid group sites on HUVECs behaviors. *Journal of biomaterials science. Polymer edition*. [Internet]. 2020 [citado el 17 de agosto de 2023]; 31(10), 1237–1253. Disponible en <https://doi.org/10.1080/09205063.2019.1702764>.
 62. Yu Y, Chen J, Chen R, Cao L, Tang W, Lin D, Wang J, Liu C. Enhancement of VEGF-Mediated Angiogenesis by 2-N,6-O-Sulfated Chitosan-Coated Hierarchical PLGA Scaffolds. *ACS applied materials & interfaces*. [Internet]. 2020 [citado el 17 de agosto de 2023] 209: 7(18), 9982–9990. Disponible en doi: 10.1016/j.actbio.2018.02.031.
 63. Han S, Yang H, Ni X, Deng Y, Li Z, Xing X, Du M. Programmed release of vascular endothelial growth factor and exosome from injectable chitosan nanofibrous microsphere-based PLGA-PEG-PLGA hydrogel for enhanced bone regeneration. *International journal of biological macromolecules*. [Internet]. 2023 [citado el 17 de agosto de 2023]: 253(Pt 1); 126-221. Disponible en doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126721.

64. Divband B, Pouya B, Hassanpour M, Alipour M, Salehi R, Rahbarghazi R, Shahi S, Aghazadeh Z, Aghazadeh M. Towards Induction of Angiogenesis in Dental Pulp Stem Cells Using Chitosan-Based Hydrogels Releasing Basic Fibroblast Growth Factor. *BioMed research international*. [Internet]. 2022 [citado el 7 de agosto de 2023]; 540-561. Disponible en doi: 10.1155/2022/5401461.
65. Malik M, Shahzadi L, Batool R, Safi S, Khan A, Khan A, Chaudhry A, Rehman, I, Yar M Thyroxine-loaded chitosan/carboxymethyl cellulose/hydroxyapatite hydrogels enhance angiogenesis in in-ovo experiments. *International journal of biological macromolecules*. [Internet]. 2020 [citado el 17 de agosto de 2023]:145; 1162–1170. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.043>
66. Mu X, Liu H, Yang S, Li Y, Xiang L, Hu M, Wang X. Chitosan Tubes Inoculated with Dental Pulp Stem Cells and Stem Cell Factor Enhance Facial Nerve-Vascularized Regeneration in Rabbits. *ACS omega*. [Internet]. 2022 [citado el 17 de agosto de 2023]: 7(22), 18509–18520. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01176>.
67. Hendrijantini, N., Rostiny, R., Kuntjoro, M., Sidharta, K., Wiyono, D. S. P., Anindyanari, A., & Salim, S. (2019). The Effect of Combination Spirulina-chitosan on Angiogenesis, Osteoclast, and Osteoblast Cells in Socket Models of Hyperglycemic *Rattus norvegicus*. *Contemporary clinical dentistry*. [Internet]. 2022 [citado el 17 de agosto de 2023]; 9(4), 582–586. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_617_18.
68. Renuka R, Julius A, Yoganandham S, Umapathy D, Ramadoss R, Samrot A, Vijay D. Diverse nanocomposites as a potential dressing for diabetic wound healing. *Frontiers in endocrinology*. [Internet]. 2023 [citado el 17 de agosto de 2023]:13;1474-1568. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1074568>.
69. Zhang L, Li X, Shi C, Ran G, Peng Y, Zeng S, He Y. Biocompatibility and Angiogenic Effect of Chitosan/Graphene Oxide Hydrogel Scaffolds on EPCs. *Stem cells international*. [Internet]. 2021 [citado el 17 de agosto de 2023];559-670. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/5594370>.
70. Kocak Z, Talari A, Yar M, Rehman I. In-Situ Forming pH and Thermosensitive Injectable Hydrogels to Stimulate Angiogenesis: Potential Candidates for Fast Bone Regeneration Applications. *International journal of molecular sciences*. [Internet]. 2020 [citado el 13 de septiembre de 2023]: 21(5); 1633-1648. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21051633>.
71. Carvalho G, Sarra G, Schröter G, Silva L, Ariga S, Gonçalves F, Caballero-Flores V, Moreira S. Pro-angiogenic potential of a functionalized hydrogel scaffold as a secretome delivery platform: An innovative strategy for cell homing-based dental pulp tissue engineering. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. [Internet]. 2022 [citado el 13 de septiembre de 2023]:16(5); 472–483. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/term.3294>.

72. Lopes M, Grenho L, Manrique Y, Dias M, Fernandes M, Monteiro F, Salgado C. Caracterización fisicoquímica y de biocompatibilidad completa de un andamio biodegradable de nanohidroxiapatita/quitosano esterilizado con CO₂ supercrítico para la regeneración del hueso periodontal. [Internet]. 2023 [citado el 13 de septiembre de 2023]:146; 213-280. Disponible en: doi: 10.1018/j.bioadv.2023.213280.
73. Chen Y, Sheng W, Lin J, Fang C, Deng J, Zhang P, Zhou M. et al. Magnesium Oxide Nanoparticle Coordinated Phosphate-Functionalized Chitosan Injectable Hydrogel for Osteogenesis and Angiogenesis in Bone Regeneration. *ACS applied materials & interfaces*. [Internet]. 2022 [citado el 13 de septiembre de 2023]: 14(6), 7592–7608. Disponible en doi: 10.1021/acsami.1c21260.
74. Schaly S, Islam P, Abosalha A, Boyajian JL, Shum-Tim D, Prakash S. Las formulaciones de hidrogel de alginato-quitosano mantienen la administración de baculovirus y la expresión de VEGFA, lo que promueve la angiogénesis para aplicaciones de apósitos para heridas. *Productos farmacéuticos*. [Internet]. 2022 [citado el 13 de septiembre de 2023]: 15:1382-1395. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ph15111382>.
75. Wisam D, Mai Z, Basma E, Aliaa N, ElMeshad, Wael M, Ahmed R. Tarifas. Formulación de nanopartículas de simvastatina quitosano para administración controlada en regeneración ósea: optimización mediante diseño, estabilidad y estudio in vivo de Box-Behnken. *Revista Internacional de Farmacéutica*. [Internet]. 2019 [citado el 13 de septiembre de 2023]: 119-133. Disponible en doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119038.
76. Xinato Z, Pengzhou H, Guanwei J, Mengdi Z, Fei C, Xueping D et al. Un nuevo hidrogel reticulado dual que incorpora iones de magnesio para mejorar la osteogénesis y la angiogénesis mediadas por la estructura ósea. *Materials Science & Engineering C*. [Internet]. 2021 [citado el 16 de septiembre de 2023]: 121; 111-268. Disponible en: doi: 10.1016/j.msec.2021.111868.
77. Lubna S, Mustehsan, Saimoon T, Mubashra Z, Azra M, Aqif C et al. Los apósitos a base de quitosano impregnados con tiroxina estimulan la angiogénesis y favorecen la rápida cicatrización de heridas en ratas: posibles candidatos clínicos. [Internet]. 2020 [citado el 16 de septiembre de 2023]: 18(1) 296-306. Disponible en doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.127.
78. Gao H, Wu N, Wang N, Li J, Sun J, Peng Q. Chitosan-based therapeutic systems and their potentials in treatment of oral diseases. *International journal of biological macromolecules*. [Internet]. 2022 [citado el 16 de septiembre de 2023]: 222(Pt B), 3178–3194. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.10.090>.
79. Frigaard J, Jensen J, Galtung H, Hiorth M. The Potential of Chitosan in Nanomedicine: An Overview of the Cytotoxicity of Chitosan Based Nanoparticles. *Frontiers in pharmacology*. [Internet]. 2022 [citado el 16 de septiembre de 2023]: 13; 380-397. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.880377>.

80. Barry F, Cha F, Chijcheapaza H, Garcia M J, Blanchemain, N., & Nicot, R. Systematic review of studies on drug-delivery systems for management of temporomandibular-joint osteoarthritis. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*. [Internet]. 2022 [citado el 16 de septiembre de 2023]: 123(5), e336–e341. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2021.08.003>.
81. Wang J, Chin D, Poon C, Mancino V, Pham J, Li H, Ho P, Hallows R, Chung, E, Oral delivery of metformin by chitosan nanoparticles for polycystic kidney disease. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*. [Internet]. 2021 [citado el 15 de septiembre de 2023]: 329, 1198–1209. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.047>.
82. Sukpaita T, Chirachanchai S, Pimkhaokham A, Ampornaramveth R. Chitosan-Based Scaffold for Mineralized Tissues Regeneration. *Marine drugs*. [Internet]. 2021 [citado el 16 de septiembre de 2023]: 19(10), 551-557. Disponible en: [doi 10.3390/md19100551](https://doi.org/10.3390/md19100551).
83. Al Homsy R, Eltahir S, Jagal J, Ali Abdelkareem M, Ghoneim M, Rawas M, Greish K, Haider M. Thermosensitive injectable graphene oxide/chitosan-based nanocomposite hydrogels for controlling the in vivo release of bupivacaine hydrochloride. *International journal of pharmaceuticals*. [Internet]. 2022 [citado el 16 de septiembre de 2023]: 621, 121-186. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121786>.
84. Seethamsetty S, Sarepally G, Sanober A, Qureshi Y, Fatima U, Arif M. A Comparative Evaluation of the Effectiveness of Chitosan-Based Dressing and Conventional Method of Hemostasis in Patients on Oral Antithrombotic Therapy without Therapy Interruption. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. [Internet]. 2019 [citado el 25 de septiembre de 2023]: 2019:11; S18–S23. Disponible en: https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_229_18.
85. Karthik K, R. Evaluation and comparison of anti-inflammatory properties of ibuprofen using two drug delivery systems after third molar surgery: using chitosan microspheres as a carrier for local drug delivery in to the third molar socket and through the oral route. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. [Internet]. 2021 [citado el 25 de septiembre de 2023]: 59(2); 191–196. Disponible en doi: [10.1016/j.bjoms.2020.08.025](https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.08.025).
86. Agnes C, Murshed M, Takada A, Willie B, Tabrizian . A 6-bromoindirubin-3'-oxime incorporated chitosan-based hydrogel scaffold for potential osteogenic differentiation: Investigation of material properties in vitro. *International journal of biological macromolecules*. [Internet]. 2022 [citado el 25 de septiembre de 2023]: 227; 71–82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.12.130>.
87. Mardani M, Eftekharian H, Naseri M, Hosseini S, Mohammadi H, Danesteh, H, Ghadimi N, Fazel S. Hemostatic efficacy of composite polysaccharide powder (starch-chitosan) for emergency bleeding control: An animal

- model study. *Surgery*. [Internet]. 2022 [citado el 9 de octubre de 2023]: 172(3); 1007–1014. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2022.04.054>.
88. Liu Y, Zhao Q, Chen C, Wu C, Ma Y. β -tricalcium phosphate/gelatin composite scaffolds incorporated with gentamycin-loaded chitosan microspheres for infected bone defect treatment. *PLoS one*. [Internet]. 2020 [citado el 9 de octubre de 2023]:17(12); 277-522. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277522>.
 89. Mikušová P, Mikuš. Advances in Chitosan-Based Nanoparticles for Drug Delivery" *International Journal of Molecular Sciences*. [Internet]. 2022 [citado el 16 de octubre de 2023]:22; 96-112. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/bios12100847>.
 90. Shi X, Ma B, Chen H, Tan W, Ma S, Zhu G. Un dispositivo asimétrico de microfluidos/quitosano para la liberación sostenida de fármacos en aplicaciones de regeneración ósea guiada. *Biosensores*. [Internet] 2022 [citado el 16 de octubre de 2023] ;12(10):847-854. Disponible en doi: 10.3390/bios12100847.
 91. Muhammad Z, Asma I, Syed F, Muhammad A, Talha J, Muhammad J. Administración de fármacos de liberación controlada a base de quitosano de micofenolato de mofetilo cargado en un sistema de nanoportadores: síntesis y evaluación *in vitro*. [Internet]. 2021 [citado el 16 de octubre de 2023]:47(3); 477-483. Disponible en doi: 10.1080/03639045.2021.1892739.
 92. Lee P, Wenjuan Z, Daiyun C, Yanran Y, Yonke S, Hao C, Jun Z. Electrospun nanofibers containing chitosan-stabilized bovine serum albumin nanoparticles for bone regeneration. [Internet]. 2022 [citado el 9 de octubre de 2023]:17-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112680>.
 93. Bharathi S, Shree G, G.Harini, Kumari V, R. Anushikaa, S. Aravind, S. Abinaya, N. Selvamurugan. Andamios a base de quitosano como sistemas de administración de fármacos en ingeniería de tejido óseo. [Internet]. 2022 [citado el 16 de octubre de 2023]: 2; 132-153. Disponible en: doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.09.058.
 94. Chi, Xiaoxuan Z, Canwen C, Changmin S, Yongan W. Parche de microagujas de quitosano antibacteriano y angiogénico para promover la cicatrización de heridas: [Internet]. 2022 [citado el 16 de octubre de 2023]:16-32. Disponible en: doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.02.004.
 95. Shuanghan H, Hong Ye Y, Xiaoqini, Yunfan D, Zubing L, Xin X, Minquan D. Programmed release of vascular endothelial growth factor and exosome from injectable chitosan nanofibrous microsphere-based PLGA-PEG-PLGA hydrogel for enhanced bone regeneration. [Internet]. 2023 [citado el 16 de octubre de 2023]:253(1);152-164.Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.126721>.
 96. Changci Tong, Jinge Yang, Pe ifang Cong, Ying Liu, Xiuyun Shib, Xu Liu et al. Carboxymethyl chitosan hydrogel formulations enhance the healing process in experimental partial-thickness (second-degree) burn wound healing. *Acta Cir*

Bras. [Internet]. 2021 [citado el 16 de octubre de 2023];36(3):303-363.
Disponible en: <https://doi.org/10.1590/ACB360303>.