



MONOGRAFIA DE INJERTOS DE TEJIDO OSEO

Residente: Dr. Erik Gallegos Matamala
Docente Guía: Prof. Dr. Edwin Valencia Mundy

Valparaíso – Chile
2015

Profesor Guía
Dr. Edwin Valencia Mundy

Cátedra de Cirugía y traumatología Oral Y maxilofacial

Agradecimientos

- A mi madre quien siempre me ha apoyado en cada desafío propuesto en la vida
- A Ivonne, quien me incentivo a seguir cultivando el camino profesional
- A mi familia, que siempre me acompaña a pesar de la distancia
- A Raul Díaz, quien me demostró ser una gran persona y amigo, además de un compañero de especialidad
- Al Dr. Valencia y su equipo por recibirme en el postgrado de Cirugía y traumatología oral y maxilofacial, especialidad que me cautivó desde que la conocí
- Al Dr. Mauricio Herrera, quien me acepto y me guió en los primeros pasos de esta especialidad
- A la Dra. Valentina Duarte, quien me orientó y entrego su confianza para desarrollarme profesionalmente
- Al Dr. Juan Mangili, quien me entrego la confianza para ser un miembro mas de su equipo
- Al Dr. Patricio Cerda, quien se preocupo de mi formación como especialista, compartiendo sus conocimientos y amistad
- Al equipo de Cirujanos Maxilofaciales del Hospital Base Valdivia, quienes me aceptaron como un integrante del equipo y me ayudaron a aplicar lo aprendido en estos años, siendo un aporte importante en mi desarrollo profesional

Indice

Introducción	1
Histología del Tejido óseo	3
Estructura general de los huesos	5
Fisiología de la reparación ósea	8
Modelos de reabsorción de tejido óseo	10
Posibilidades de reconstrucción ósea	12
Materiales de injerto óseo	14
Tipos de injerto	16
Estimuladores de la reparación ósea	31
Ingeniería de Tejidos	41
Experiencia personal	44
Conclusiones	50
Bibliografía	51

Introducción

Los injertos consisten en aquella parte de un tejido que tras ser extirpado de una zona donante se coloca o inserta en otra zona receptora con el objetivo de dar soporte y /o corregir un defecto estructural. Por lo tanto injerto óseo se refiere al trasplante de hueso que se extrae de una región para utilizarlo en otra. En los injertos óseos, se agrega hueso donante al lugar donde se encuentre la deficiencia ósea o el defecto óseo. El nuevo hueso puede incitar al crecimiento óseo, cubrir un espacio en un hueso y proporcionar apoyo.

La historia del uso de injertos de hueso, se remonta a 1668, cuando Van Meekeren trasplantó con éxito hueso heterólogo de un perro a un hombre para restaurar un defecto craneal, el cual tuvo que ser retirado posteriormente por orden de la iglesia. Hunter realizó experimentos en el siglo XVIII sobre la reacción del huésped a injertos óseos, observando los fenómenos de reabsorción y remodelación de la matriz del injerto. Posteriormente Merren en 1809 realizó el primer injerto de hueso con el que se tuvo éxito. Ya en 1878 Macewen informó que trasplante con éxito hueso homólogo en pacientes clínicos. Bardenheuer , en 1891 fue el primero en realizar un injerto de hueso autólogo a la mandíbula. En 1908 Payr describió el uso de trasplantes libres de tibia y costilla. Orell, en 1938 produjo un material de injerto de hueso bovino. En 1942 Wilson creó un banco de huesos usando técnicas de congelación donde empleo durante cierto tiempo coagulación con timerosal (Merthiolate) para conservar hueso homogéneo, como método para conservar hueso tomado de autopsias. Inclan , fue el primero en emplear métodos criógenos de conservación, a el se atribuye la creación del primer banco de huesos moderno en 1942. Después de usar refrigeración (a temperaturas mas altas que las de congelación) para conservar el hueso, Wilson creo un banco de huesos usando técnicas de congelación. Holmes, en 1979 fue el primero en proponer a los xenoinjertos como sustitutos óseos. Posteriormente a los eventos mencionados que se han desarrollado a través de la historia de la utilización de

injertos óseos, se han realizado diversas técnicas con distintos materiales con la finalidad de conseguir restaurar algún defecto óseo.

En el área de Cirugía Maxilo facial los injertos se han utilizado ampliamente, con numerosos reportes en la literatura, donde destaca el uso en pacientes fisurados, reconstrucciones después de la resección de quistes y/o tumores y en la reconstrucción de rebordes alveolares atróficos, previo a la instalación de implantes.

En la siguiente revisión se abordará en detalle la estructura del tejido óseo, modelos de reparación y posibilidades de reconstrucción mediante el uso de injertos óseos, con todas sus variedades, características y ventajas.

Histología del tejido Óseo

El tejido óseo es una forma especializada de tejido conjuntivo, que esta compuesto por células y matriz extracelular, pero a diferencia de otros tejidos conjuntivos tiene la característica de poseer una matriz mineralizada, produciendo un tejido duro que otorga sostén y protección. El mineral que lo forma son cristales de hidroxapatita que sirven como depósito de Calcio y fosfato, pudiendo ser movilizados a la sangre para mantener las concentraciones constantes en todo el organismo, que constituye un 65% de la estructura del tejido óseo (4). El principal constituyente de la matriz ósea es el colágeno tipo I y en menor medida el tipo V, formando el 90% del peso total de proteínas (3). El tejido óseo además contiene otras proteínas no colágenas que forman la sustancia fundamental, indispensables para el desarrollo, crecimiento, remodelado y reparación de hueso. Los 4 grupos principales de estas proteínas son:

- Macromoléculas de proteoglicanos: Responsables de la resistencia a la compresión. Además fijarían los factores de crecimiento, e inhibirían la mineralización.
- Glucoproteínas multiadhesivas: Actúan en la adhesión de células óseas y fibras colágenas a la sustancia fundamental mineralizada. Las mas importantes son la osteonectina, sialoproteínas como la osteopontina y sialoproteínas I y II
- Proteínas dependientes de vitamina K osteoespecíficas : Incluyen la osteocalcina, proteína S y MGP
- Factores de crecimiento y citokinas: Son proteínas de regulación pequeñas como la IGF, TNF-alfa, TGF-beta, PDGF, y BMP (inducen la diferenciación de células mesenquimáticas en osteoblastos) (1)

Las células que conforman el tejido óseo son:

- Células osteoprogenitoras: Deriva de células madres mesenquimáticas y son las células precursoras de osteoblastos. Son células en reposo y se encuentran en la superficie externa e interna de los huesos. La proteína principal que desencadena su diferenciación es un factor de transcripción llamado factor fijador central alfa-1 , como también las BMP.

- Osteoblastos: Es una célula osteoformadora diferenciada, que secretan matriz extracelular (en su mayoría colágeno tipo I), las que en un inicio darán lugar a una matriz no mineralizada llamada tejido osteoide. El osteoblasto también tiene a su cargo el proceso de mineralización de la matriz, proceso que se llevaría a cabo por la secreción de vesículas matriciales, que están limitadas por una membrana y contienen gran cantidad de fosfatasa alcalina. A medida que se va sintetizando matriz osteoide, el osteoblasto va quedando inmerso en ella, cuando esto ocurre por completo pasa a ser osteocito.
- Osteocito: Es una célula ósea madura cuya función principal es mantener la matriz ósea. Pueden sintetizar matriz nueva, como también reabsorberla, cumpliendo un rol importante en la calcemia. Cada osteocito ocupa una laguna que se adapta a la forma de la célula.
- Células de revestimiento óseo: Derivan de los osteoblastos y tapizan el tejido óseo que no se está remodelando. Se cree que intervienen en el mantenimiento y nutrición de los osteocitos y que regulan el movimiento de calcio y fosfato entre la sangre y el hueso.
- Osteoclastos: Son células de reabsorción ósea, están apoyados sobre la superficie ósea que se está reabsorbiendo. Como consecuencia de su acción se forman excavaciones de hueso poco profundas, llamadas lagunas de reabsorción (Howship). Los osteoclastos derivan de células progenitoras hematopoyéticas mononucleares bajo el efecto de citosinas múltiples, y generan la reabsorción mediante la liberación de protones e hidrolasas lisosómicas hacia el microambiente del espacio extracelular. (1)

El tejido óseo presenta 2 organizaciones estructurales distintas, una capa densa y compacta que se encuentra en la periferia del tejido óseo (TO compacto) y una parte central compuesta de trabéculas que simulan un aspecto esponjoso (TO esponjoso).

Estructura general de los huesos

Los huesos están cubiertos de una capa de tejido conectivo denso (fibroso) que contiene células osteoprogenitoras, llamado periostio. Pero cuando un hueso articula otro, la superficie ósea que intervienen en la articulación se denomina superficie articular y están cubiertas de cartílago hialino.

El tejido que reviste tanto el hueso compacto, que limita con la medular como sus trabéculas en el esponjoso se llama endostio, el que también posee células osteoprogenitoras que pueden diferenciarse en osteoblastos.

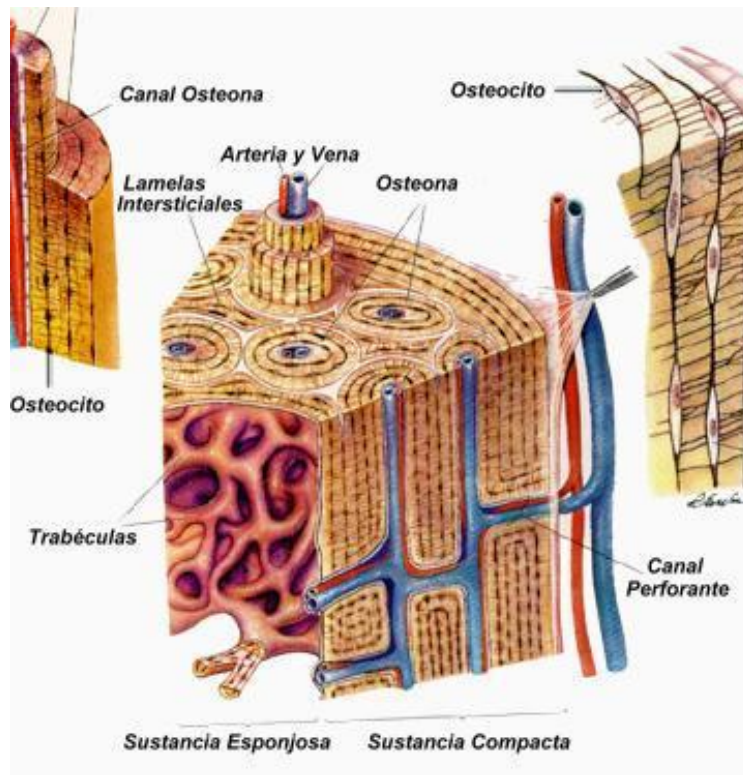
Las cavidades de medular y espacios de hueso contienen médula ósea, la cual puede ser roja o amarilla. La médula ósea roja contiene una serie de células hematopoyéticas en diferentes etapas evolutivas y una red de fibras y células que sirven de sostén para vasos en desarrollo. A mayor edad, el ritmo de producción de células sanguíneas disminuye, y la medular se va ocupando por tejido adiposo, llamándose médula ósea amarilla (la cual ante necesidad puede transformarse en médula ósea roja nuevamente). (1)

El hueso maduro está compuesto por osteonas o sistemas de Havers, que consisten en laminillas concéntricas de matriz ósea, alrededor de un conducto central que contiene vasos y nervios (conducto de Havers). En las osteonas hay una serie de canalículos que permiten el intercambio de sustancias entre osteocitos y vasos sanguíneos (conductos de Volkman), y entre ellas existen restos de laminillas concéntricas antiguas, que se llaman laminillas intersticiales, por esta organización el hueso se llama hueso laminillar.(6) El hueso esponjoso y compacto maduro tienen una estructura bastante similar, solo se diferencian en los espacios que existen en el esponjoso.

El tejido óseo está irrigado por arterias que ingresan a la médula ósea, a través de conductos nutricios y se distribuyen al interior del tejido a través de los conductos de Havers y Volkman. Las venas de drenaje están en la superficie externa del

hueso (periostio), por lo que se dice que el tejido óseo tiene una irrigación centrífuga.

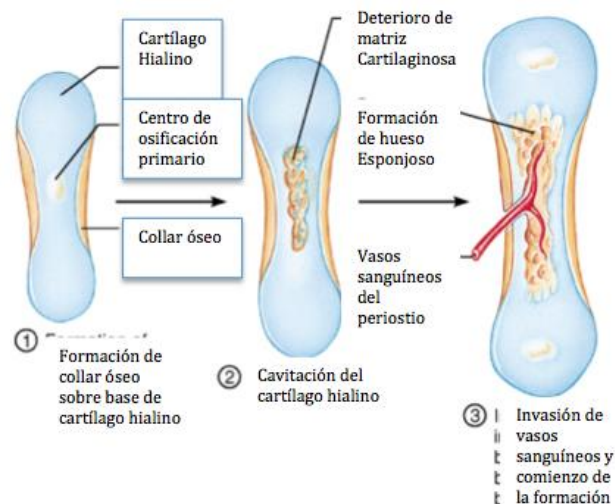
El tejido óseo que se forma primero en el feto es hueso inmaduro y se diferencia del maduro en varios aspectos: no posee forma laminillar organizada, contiene mayor cantidad de células por unidad de volumen las que se distribuyen al azar, tiene mas sustancia fundamental, no se mineraliza completamente desde el principio, y se forma con mayor rapidez. Si bien es cierto la mayoría del hueso adulto es maduro, existen algunas zonas como el proceso alveolar de los maxilares que esta formado por hueso inmaduro, y es por esto que se pueden realizar los movimientos dentarios en un tratamiento de ortodoncia. (1)



Existen 2 tipos de osificación del tejido óseo:

- **Intramembranoso:** Es el tipo de formación de la mayoría de los huesos craneofaciales (4). El hueso se forma por diferenciación de células mesenquimáticas, las cuales migran y se agrupan en sitios específicos del mesénquima, donde se formará tejido óseo. Esta agrupación es la “membrana” a la cual hace referencia el tipo de osificación. Luego estas células se diferencian en células osteoprogenitoras que expresan el factor de transcripción Cbfa1. A medida que avanza el proceso, se va vascularizando y las células aumentan de tamaño y se diferencian en osteoblastos (6).

- **Endocondral:** Es el tipo de formación de la mayoría del esqueleto (4). Comienza con la acumulación y proliferación de células mesenquimáticas, bajo la influencia de factores de crecimiento fibroblásticos y diferentes BMP. Las células mesenquimáticas expresan inicialmente colágeno tipo II y se diferencian en condroblastos, que producen una matriz cartilaginosa. De esta manera, se forma un cartílago hialino, con el aspecto del futuro hueso, el cual tiene crecimiento intersticial y de aposición, donde en el centro del cartílago comienzan a diferenciarse osteoblastos, los que se van a encargar de ir formando tejido óseo sobre la base cartilaginosa. A medida que los condrocitos van creciendo se hipertrofian y comienzan a secretar fosfatasa alcalina que irá calcificando la matriz cartilaginosa. Esto va a impedir que la nutrición de los condrocitos, los que se morirán en el modelo de cartílago. Ocurrido esto, la matriz se degrada y da lugar a una cavidad grande, donde proliferarán vasos sanguíneos junto a algunas células osteoprogenitoras, dando lugar a la médula ósea. (1)



Fisiología de la Reparación Ósea

El hueso es el único tejido del organismo capaz de regenerarse, permitiendo la restitución *ad integrum* tras un trauma. Cuando se produce una fractura, se coloca un implante osteointegrado o se realiza un injerto para aumentar el sustrato óseo antes de la inserción de implantes, lo que se pretende es la regeneración ósea, es decir, la formación de hueso nuevo que, tras un proceso de remodelado, sea idéntico al preexistente (3), de este modo, las células y las moléculas de señal aparecen en el sitio de la lesión para repararla de la misma manera que en el proceso embriogénico. La reparación del hueso, al igual que los tejidos blandos, puede ser de manera primaria (cuando el gap entre los fragmentos es menor a un mm, reparando de manera directa) y secundaria (cuando requiere la formación de un callo óseo con formación de tejido osteoide y posterior mineralización) (4). En el momento inicial de un trauma se desencadena una respuesta inflamatoria con activación del complemento y rotura de vasos; la degradación proteolítica de la matriz extracelular aporta factores quimiotácticos para los monocitos y los macrófagos y una vez que éstos se activan, liberan el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) que estimula a las células endoteliales a expresar el activador del plasminógeno y la procolagenasa. La sangre extravasada forma un coágulo, y las plaquetas que lo integran tienen una función dual: la hemostasia y la liberación de factores moduladores para el proceso de reparación (I PDGF, TGF- β , y el FGF).

La zona dañada presenta una hipoxia debido a la rotura de los vasos sanguíneos y como consecuencia se produce una disminución del pH, condiciones necesarias para que actúen los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares que eliminan los detritus celulares, a la vez que secretan factores que promueven la quimiotaxis y la mitogénesis.(7) Después de tres a cinco días de la fractura, se constituye un tejido de granulación consistente en vasos, colágeno y células. El colágeno será el sustrato que contenga los factores a los que serán sensibles las células y constituirá el lugar al que ellas se anclarán cuando lleguen a través de los vasos, del periostio, del endostio y de la médula ósea, diferenciándose posteriormente en

osteoblastos y condroblastos. La maduración del tejido de granulación se produce en varias semanas hasta que se forma el callo óseo que más tarde será sustituido por hueso fibroso inmaduro y posteriormente por hueso lamelar. El papel del callo óseo es estabilizar los fragmentos de la fractura, ya que si existe movilidad este proceso no puede llevarse a cabo, con lo que el tejido que predominará será de tipo cartilaginoso.

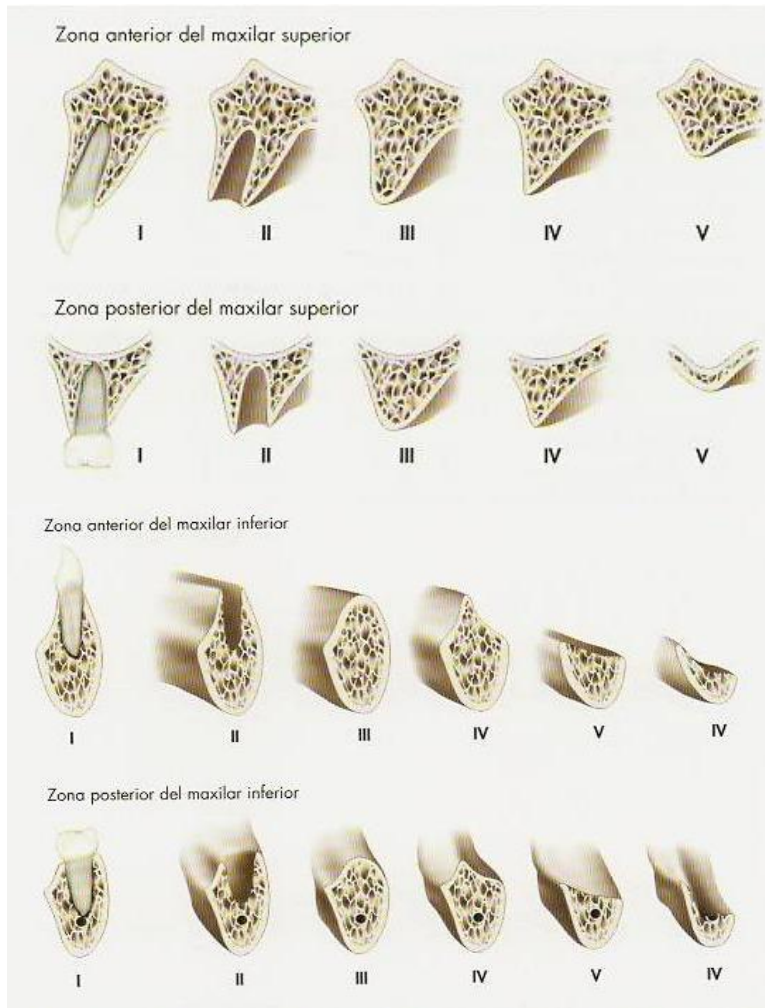
El último proceso que ocurre en la cascada de fenómenos de reparación ósea es el remodelado, que comienza alrededor de la tercera o cuarta semana y se trata de un proceso de activación-reabsorción-formación(9), donde los osteoclastos se activan produciendo las lagunas de Howship, que serán repobladas por osteoblastos que formarán un tejido osteoide, y cuando éste se calcifica se restaura la morfología ósea. Este equipo de células se denomina unidad básica multicelular. El proceso, activación-reabsorción-formación puede durar entre 3 y 6 meses; el proceso de remodelado en hueso cortical se lleva a cabo por los osteoclastos que labran un túnel que posteriormente se repuebla de osteoblastos, a esta unidad funcional que constituyen ambas células se le denomina cono de corte. El cono de corte actúa en la matriz como una especie de taladro, acompañado por las estructuras vasculares que crecen a medida que avanza su actividad erosiva, a cierta distancia del frente de erosión se alinean los osteoblastos, bordeando las paredes erosionadas de la matriz, que se disponen en forma progresiva para cerrar el túnel creado por los osteoblastos pero sin llegar a obliterarlo. El resultado final de todo este proceso será un conducto de Havers.

Modelos de reabsorción de tejido óseo en los maxilares

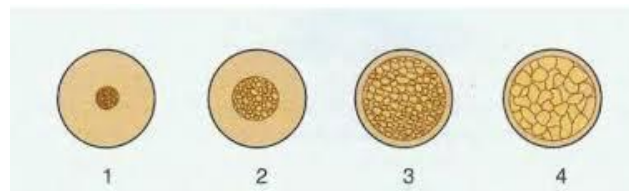
Los maxilares, después de la pérdida de dientes, sufren un proceso de reabsorción ósea progresiva, lo cual puede derivar en relaciones esqueléticas intermaxilares alteradas, reducción de mucosa queratinizada, y falta de tejido de soporte para una futura rehabilitación protésica. En estos casos resulta indispensable restaurar las condiciones de tejidos duros y blandos en cuanto a morfología, calidad y cantidad(5).

Una de las clasificaciones de las alteraciones de los maxilares fue propuesta por Cawood y Howell en 1988, basándose en patrones que se repetían a pesar de la diversidad individual, donde concluyeron que: El hueso basal no cambia de manera significativa a no ser que se someta a estímulos irritantes, el proceso alveolar sufre modificaciones morfológicas significativas y predecibles, ambas arcadas en sentido anteroposterior se vuelven mas cortas, el maxilar en sentido transversal es mas estrecho y la mandíbula mas amplia, y la distancia intermaxilar vertical aumenta. Además disminuye la cantidad de encía adherida, y las inserciones de músculos periorales y de piso de boca se superficializan progresivamente. De esta manera propusieron cinco clases de reabsorción diferentes para el maxilar y seis para la mandíbula (5).

Clasificación de Cawood y Howell		
	Maxilar Superior	Maxilar Inferior
Clase I	Dentadura presente	Dentadura presente
Clase II	Alveolo postexodoncia inmediata	Alveolo postexodoncia inmediata
Clase III	Alveolo postexodoncia tardía con proceso alveolar redondeado, pero altura y espesor adecuados	Alveolo postexodoncia tardía con proceso alveolar redondeado, pero altura y espesor adecuados
Clase IV	Cresta en filo de cuchillo, con altura adecuada, pero espesor insuficiente	Cresta en filo de cuchillo, con altura adecuada, pero espesor insuficiente
Clase V	Cresta plana, altura y espesor inadecuados. Pérdida subtotal del proceso alveolar	Cresta plana, altura y espesor inadecuados. Pérdida subtotal del proceso alveolar
Clase VI		Cresta deprimida asociada con reabsorción de hueso basal variable, sin patrón previsible



Otra de las clasificaciones usadas frecuentemente, es la de Lekholm y Zarb de 1985, que describe la calidad ósea (5).



Clasificación de Lekholm y Zarb	
Clase I	El tejido óseo está compuesto en su mayoría por hueso compacto homogéneo, con una pequeña medular
Clase II	Una capa gruesa de tejido compacto rodea un núcleo trabecular denso
Clase III	Una capa delgada de hueso compacto rodea un núcleo de densidad escasa, pero espesor suficiente
Clase IV	Una capa delgada de hueso compacto rodea un núcleo de escasa densidad y cantidad.

Posibilidades de Reconstrucción ósea

En los últimos años se ha estudiado exhaustivamente algún método para poder reconstruir el tejido óseo que se ha perdido por trauma o razones patológicas, cuando el tejido óseo no es capaz de regenerarse por sí mismo. De esta manera se han desarrollado las siguientes técnicas, para solucionar los defectos antes mencionados:

- **Regeneración ósea guiada:** Consiste en conseguir el relleno del defecto óseo ó el aumento de volumen del hueso crestal perdido, utilizando una combinación de membrana e injerto ó simplemente membrana y coagulo sanguíneo. Esta técnica se basa en el concepto de diferencial de velocidad de proliferación de las distintas células que intervienen en el proceso cicatricial, proponiendo la hipótesis de frenado de la migración de células indeseables hacia el defecto interponiendo una barrera (membrana). Esto permite al tejido óseo huésped desarrollar un entramado vascular que dará soporte al injerto. El material óseo ideal es el injerto óseo del propio paciente, hueso autólogo, debido a su capacidad osteogénica y a su nulo poder antigénico.
- **Injertos de aposición:** Es un procedimiento quirúrgico, donde se rellena un defecto óseo, con un material homologable. Existe distintas clasificaciones de injertos según su procedencia, origen embrionario, estructura (cortical, esponjoso) y localización del sitio donante.
- **Osteotomías de los maxilares, parcial o total:** Consiste en realizar cortes en los maxilares, con el fin de aumentar la cantidad de tejido, ya sea con o sin injertos de aposición entre los segmentos, según la cantidad de tejido que se quiera recuperar.
- **Reconstrucción con colgajos libres vascularizados:** Es una procedimiento quirúrgico que permite reconstruir defectos grandes (mayores a 4 cm), donde se necesita obligatoriamente restablecer flujo sanguíneo del injerto mediante anastomosis de vasos, para su implantación exitosa.
- **Distracción osteogénica:** La distracción osteogénica (DO) es un método desarrollado para prolongar o reconstruir hueso que toma como base el

mecanismo reparativo natural del cuerpo humano, entre las dos superficies de un hueso, que fue seccionado previamente, se induce la formación de un nuevo tejido óseo, el callo óseo, lográndose a través de la aplicación de una fuerza de tracción lenta y gradual. Este proceso se inicia específicamente cuando las fuerzas distractoras se aplican sobre el callo óseo, originando una neoformación ósea de forma paralela al vector de distracción(5).

Materiales de injertos óseos

El hueso es el segundo tejido más transplantado, después de las transfusiones sanguíneas, llegando a sobrepasar los 2.2 millones de procedimientos anuales a lo largo del mundo. Esto se utiliza para resolver defectos óseos de todo el organismo, siendo utilizados con mayor frecuencia en especialidades como traumatología y ortopedia, neurocirugía y odontología.

Los injertos son comúnmente utilizados para estimular la reparación ósea, existiendo distintos materiales para realizar el procedimiento, como los autoinjertos, aloinjertos, xenoinjertos y materiales sintéticos. Cada uno de ellos con características particulares, las cuales idealmente deberían ser: Osteoinductor, osteoconductor, osteogénico, biocompatible, eliminado del cuerpo a un tiempo compatible con la sustitución de hueso nuevo, fácilmente manipulable, estéril o esterilizable, fácilmente obtenible, de excelente calidad biomecánica, hidrofílico y económico. No debe ser antigénico, cancerígeno, ni ser sustrato de proliferación de organismos patógenos. Sin embargo, no importando cual sea la naturaleza del injerto, sólo puede ayudar a la regeneración ósea a través de 3 mecanismos:

- **Osteogénesis directa:** Es la formación de un tejido osteoide llevada a cabo por los osteoblastos. En niños esto puede ocurrir en ausencia de cualquier tipo de injerto, lo que se denomina “osteogénesis espontánea”, donde el tejido óseo se forma desde el periostio y endostio de huesos adyacentes. La osteogénesis adquirida de un injerto se suele denominar “osteogénesis transplantada”, en este caso los osteoblastos del endostio, que provienen principalmente de la médula esponjosa, son los que producen neoformación de tejido óseo. Los injertos autólogos de médula ósea son ejemplos de osteogénesis transplantada, donde las células migran a través del coágulo de sangre de la herida (7).
- **Osteoconducción:** Es la formación de tejido óseo desde el periostio o hueso adyacente, a través de una matriz que actúa como soporte. En estos casos la matriz debe unirse moléculas de adhesión, fibrina, fibronectina y vitronectina. Un

ejemplo de esto es la cicatrización de un alveolo dentario, o los aumentos de piso de seno maxilar a través de un injerto aloplástico(7).

- Osteoinducción: Es la formación de tejido óseo a través de transformación bioquímica y estimulación de células madres, en células productoras de hueso. El mejor agente conocido en este proceso son las proteínas morfogenéticas (BMP) (7).

El segmento óseo recolectado de una zona dadora e injertado, para poder ser aceptado y activar los mecanismos descritos requiere de (5):

- Adecuado soporte vascular: Debe tener una red vascular que asegure la adecuada irrigación del tejido. Esto se da principalmente por dos sistemas, vasos sanguíneos periósticos y ramas perforantes que se ramifican al interior del tejido óseo.
- Inmovilización del injerto: Es necesario, pues de esta manera se favorece la angiogénesis, que es el paso fundamental para la integración.
- Protección del injerto de contaminación externo: Cuando el injerto es recién transplantado tiene escasa vascularización, por lo que no tiene defensas para su protección, siendo muy vulnerable a las infecciones. Por ende se debe manipular con cuidado y una vez moldeado y estabilizado, lograr un cierre hermético de la sutura al finalizar el procedimiento.

Tipos de Injerto Óseo

- Injertos hueso autólogo

Los huesos de la cara, maxilares y calota, surgen embriológicamente de células madres derivados de la cresta neural. Hay una noción común que los huesos del mismo origen embriológico se desarrollan mejor que los de origen distinto, y aunque esta idea no está del todo confirmada, la experiencia de los cirujanos dice que los injertos obtenidos de la calota se reabsorberían menos, al ser injertados en el mismo volumen que el de injertos obtenidos en de las costillas y del ilion. Esto se podría explicar por la similitud en las células madre que residen en cada hueso o a la arquitectura similar, como también por mayor número de osteoblastos en el endostio y la mejor vascularización que tiene el hueso de la calota debido a los vasos diploicos, factores que permitirían una pronta revascularización del injerto y por ende neoformación ósea. De todas maneras, la calota es el injerto de elección ante la necesidad de injertar los huesos de cara, siempre y cuando el paciente acceda a la toma de injerto y existan las condiciones necesarias para hacerlo(7).

Los mecanismos de cicatrización de un injerto son universales, sin importar el sitio donante, y aunque la tasa de tejido óseo logrado dependa en parte del sitio donante, existen otros factores que influyen en su consolidación, como son la cantidad de células de la médula ósea trasplantadas, la vascularización del lecho del tejido y la estabilidad del injerto. El nuevo hueso es formado principalmente por osteoinducción y osteoconducción adyacentes a los bordes del injerto, y muy poco por osteogénesis directa de células trasplantadas. Esto explica porque los grandes bloques de injertos óseos forman menos hueso y reducen su volumen cuando son usados como onlays, como también cuando se reconstruyen grandes defectos mandibulares se consolidan los extremos, pero siempre se mantiene una depresión en el centro del tejido injertado. Distinto es el caso de los injertos que se realizan con pedículo vascular, como el injerto de peroné libre vascularizado, ya que transforma el injerto en tejido óseo maduro con células viables. El problema de esto es que el injerto es muy pequeño, y no brinda el volumen, ni la resistencia

adecuada para reconstruir un gran defecto en la mandíbula, por ejemplo. De todas maneras, este tipo de injerto repara igual que una fractura normal, con la formación de callo óseo y tejido osteoide, que une el injerto al huésped, hasta la formación de tejido óseo maduro.

El tipo de injerto óseo más utilizado por cirujanos orales y maxilofaciales, es el que proviene del tejido esponjoso, básicamente por la viabilidad de sus células osteocompetentes, las que en un principio sobreviven en el ambiente local por difusión de oxígeno y nutrientes derivados de la circulación plasmática, hasta el que el injerto se revasculariza por angiogénesis de capilares. Los osteocitos maduros no sobreviven al transplante, y su matriz es reabsorbida cuando comienzan a actuar los osteoclastos. En la primera semana, las encargadas de regular la formación ósea son las plaquetas a través de sus factores de crecimiento (PDGF, TGF-beta, EGF, EVGF), las que tienen acción quimiotáctica, mitogénica y angiogénica, de modo que ya en el tercer día existe proliferación capilar al interior del injerto. Hacia el séptimo día las plaquetas bajan su actividad y son reemplazadas por la acción de macrófagos, quienes mediante la secreción de factores de crecimiento similares continúan con la revascularización del tejido, hasta completarlo en un plazo de 14 a 21 días.

Una vez que el injerto se va revascularizando, las células osteocompetentes comienzan a secretar un tejido osteoide, proceso que comienzan aproximadamente a los 14 días y se extiende hasta la sexta u octava semana. Además cuando el tejido está revascularizado, los osteoclastos comienzan a reabsorber la matriz mineral y liberan BMP e IGF, comenzando la maduración del tejido óseo. El tejido osteoide se reabsorbe y se forma un nuevo hueso mas mineral y de estructura lamelar. Este proceso se extiende de la sexta semana hasta los 6 meses aproximadamente(7). De este modo el injerto de tejido esponjoso medular es el mejor para resolver defectos de continuidad, como fisuras palatinas y elevaciones de seno maxilar, debido a que se puede moldear a la forma del maxilar tanto en altura como en ancho.

Sitios donantes: Las características del injerto, dependen del sitio donante donde se obtengan, para el cirujano maxilofacial, los sitios intraorales son mucho mas

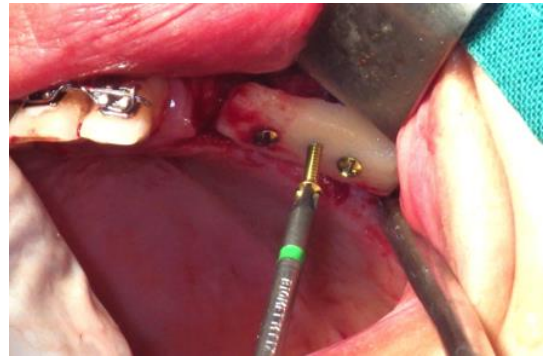
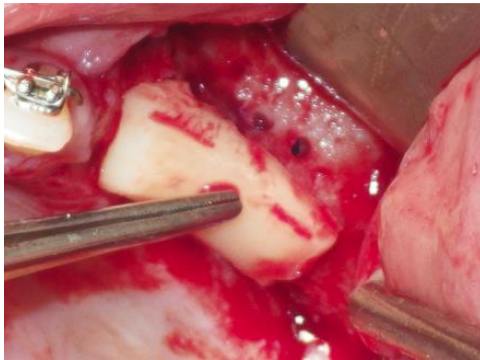
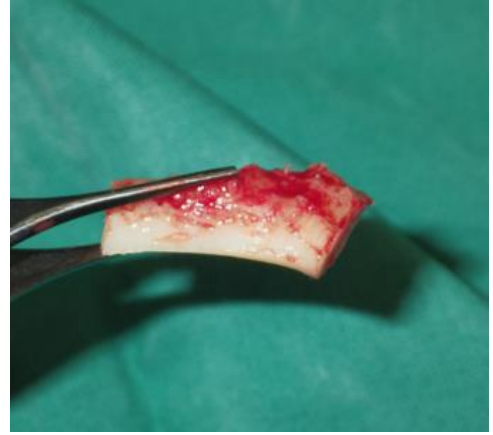
accesibles, tienen menor costo y están asociados a baja morbilidad(12). A continuación se describen las características de cada uno de ellos.

- *Rama mandibular:* Hueso 100% cortical, se usa generalmente en reborde alveolares atróficos maxilares o mandibulares, y en algunas ocasiones en elevaciones de seno maxilar. Se puede obtener un bloque de cortical máximo de 5 x 3 x 0.4 cm para un injerto tipo onlay, con lo que se puede cubrir un defecto alveolar de 3 a 4 cm. Los riesgos asociados a la toma de este injerto incluyen daño al nervio dentario y/o lingual, hematoma, infección, fractura, y trismus.

Su recolección puede brindar un bloque de cortical mandibular entre la región del primer molar mandibular a la rama (en relación a la línea oblicua externa) con un máximo de 6 cc. Las estructuras de riesgo son el nervio dentario inferior, arteria facial y nervio lingual, los cuales deben ser bien identificados y protegidos durante el abordaje para evitar su daño. La incisión para acceder a la zona es similar a la realizada para abordajes de osteotomía mandibular en cirugía ortognática. Se pueden usar los mismos instrumentos que para tomar injerto de mentón, teniendo particular cuidado en realizar el corte en profundidad monocortical solamente.

En las siguientes imágenes se puede observar un caso clínico, gentileza del Dr. Edwin Valencia, donde se realiza una reconstrucción maxilar, mediante un injerto de rama mandibular.

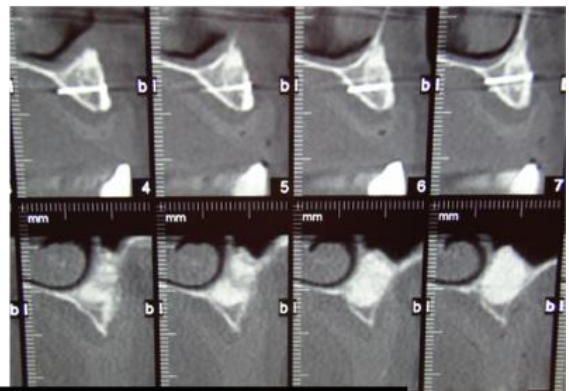
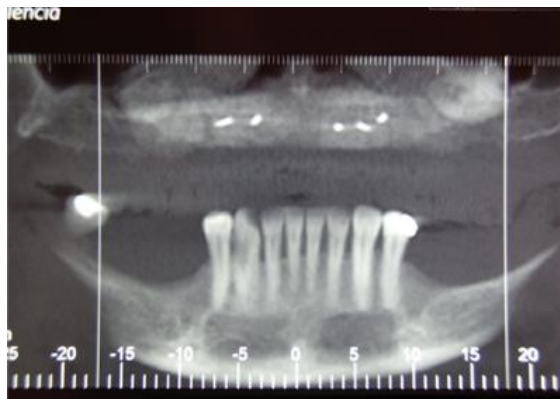
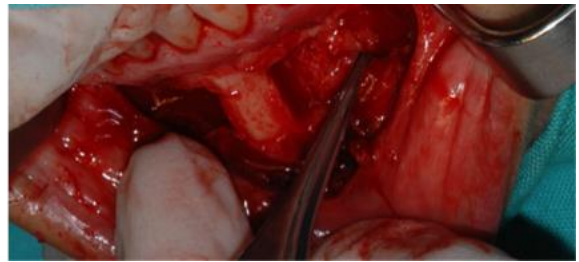
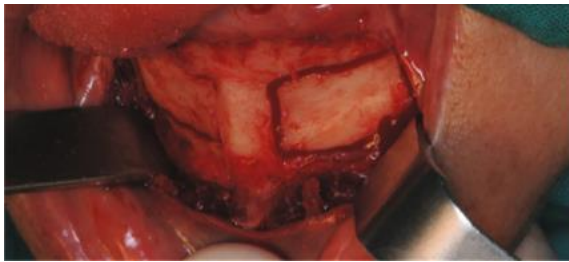




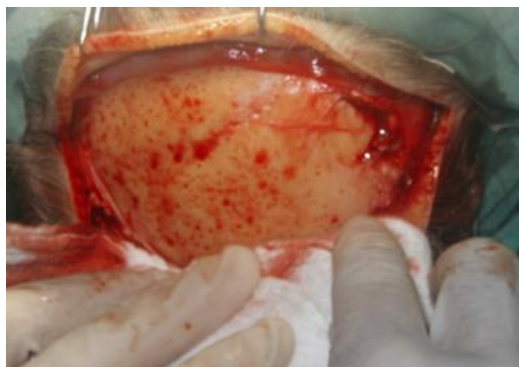
- *Tuberosidad*: Es un hueso de tipo medular, útil para reparar defectos óseos pequeños, como injertos en alveolos o pequeñas elevaciones de seno maxilar. Se pueden obtener de 1 a 3 ml de hueso particulado. Los riesgos asociados a su toma son hemorragia de la arteria alveolar posterior superior, o esfenopalatina, comunicación oroantral, y aunque rara vez se puede producir periostitis. Es una zona que no se ocupa con frecuencia, debido a que la cantidad de hueso que se puede recolectar es pequeña. Se aborda mediante una incisión marginal con descarga mesial, y debido a lo delgada de la capa cortical, se puede realizar su recolección con osteotomos, cuidando no perforar el seno maxilar, ayudándose con un cuidadoso estudio imagenológico previo.

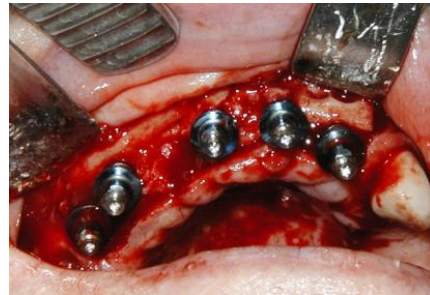
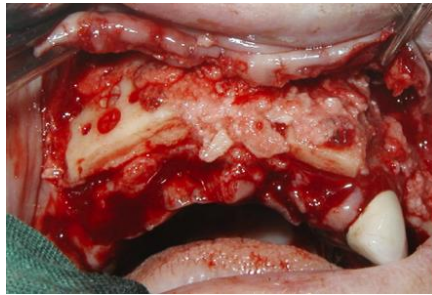
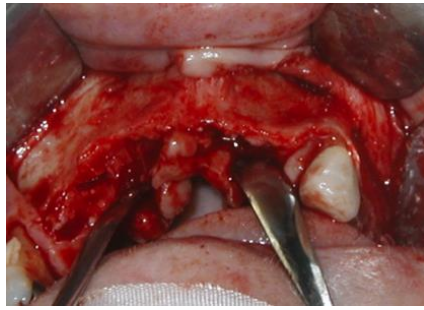
- *Símfisis Mandibular*: Se obtiene hueso principalmente cortical, pero puede tener una capa de medular delgada. Se puede utilizar para aumentos de reborde alveolar maxilar y mandibular, o reparar gaps de cirugía ortognática, si se obtiene hueso medular se puede utilizar para elevaciones de seno maxilar. Se puede obtener un bloque de injerto máximo de 0.7 x 1.5 x 6 cm, con mucho menor morbilidad que los injertos obtenidos de la rama mandibular. Los riesgos asociados a su toma son alteraciones sensitivas de los incisivos inferiores, defectos periapicales, alteración de sensibilidad de labio y mentón, y defectos del contorno del mentón. Su recolección se puede realizar en la región mesial a forámenes mentonianos, y bajo los ápices del grupo V. Se puede obtener un bloque de injerto principalmente cortical, de tipo membranoso, con un máximo de 6 cc. Su recolección es sólo monocortical, y aunque se puede obtener un poco de tejido esponjoso, esta contraindicado en pacientes dentados, por riesgo de producir alguna alteración nerviosa en los incisivos del paciente. Además si se daña la cortical lingual existe el riesgo de dañar vasos submentonianos y submentales. Al extraer solo la cortical vestibular, existen posibilidades de reparación del defecto por completo al cabo de 12 meses, pudiendo repetir su recolección (5). Este región puede ser abordada por diversos diseños de colgajo como son la incisión marginal, paramarginal, labial y crestal en pacientes edéntulos, siendo la labial la más usada por diversos autores. Una vez expuesta la sínfisis se deben localizar los nervios mentonianos y tener una idea de cuan largo son los incisivos para trabajar 5 mm bajo su ápice. Luego se obtiene el bloque de injerto mediante fresas y/o sierras y se termina de extraer con cinceles y elevadores finos. Finalmente se debe realizar la sutura de cierre en dos planos, uno profundo para reposicionar el musculo mentoniano y otro superficial en mucosa. En las siguientes imágenes se muestra un caso clínico, gentileza del Dr. Edwin Valencia, donde se

aprecia una reconstrucción de reborde maxilar, con injerto de sínfisis mandibular bilateral.



- *Calota*: Considerado por algunos autores como el “gold standard” en injertos, brinda principalmente tejido cortical, el que se puede usar para elevaciones de seno maxilar, reconstrucción de rebordes alveolares o en cirugías ortognáticas. Se pueden obtener bloques corticomedulares de 4.5 x 1.5 x 0.7 cm. Las tasas de complicaciones son bajas en manos entrenadas, entre las que destacan seromas, hematomas, infecciones, y en menor proporción laceraciones a la duramadre y secuelas neurológicas. Permite recolección de tejido óseo membranoso de alrededor de 5 cc, en el hueso parietal por sobre la línea temporal y bajo la sutura sagital. Las estructuras de riesgo son el encéfalo, seno sagital y vasos temporales. Este procedimiento se debe realizar bajo anestesia general. Se realiza un abordaje a nivel de cuero cabelludo por 5 cm sobre el pabellón auricular, posterior a los vasos temporales, pasando por piel, dermis y galea. Por ser una zona altamente vascularizada se deben utilizar clips hemostáticos para evitar un sangramiento importante que impida tener buena visibilidad en el campo quirúrgico. La recolección misma se puede realizar con fresas y/o sierras, protegiendo la teca interna del parietal. Luego debe realizarse hemostasia cuidadosa y sutura por planos. En las siguientes imágenes, se puede apreciar un caso clínico, gentileza del Dr. Edwin Valencia, donde se realiza un injerto de calota, previo a una rehabilitación sobre implantes.





- *Cresta ilíaca anterior*: Contiene el mayor número de células osteogénicas en comparación a otros sitios donantes (12), y se puede obtener hueso cortical y medular. Se puede obtener un particulado medular de 50 cc aproximadamente y un bloque cortico-medular de 1.125 x 2 x 6 cm. La desventaja es que su toma requiere de un segundo equipo quirúrgico. Las principales complicaciones de su toma son inestabilidad de la articulación sacroilíaca, infecciones, pérdida sanguínea, neuropatía del nervio femoral lateral, perforación peritoneal, hematoma, injuria uretral y fractura de pelvis. Es una zona que permite una gran recolección de tejido óseo endocondral, lo que según autores produciría mayor tasa de reabsorción, sin embargo tendría pronta

revascularización. Se puede recolectar hasta 50 cc de tejido de esta zona. Esta intervención se debe realizar bajo anestesia general, sobretodo cuando se necesite obtener una gran cantidad de tejido. Para su abordaje se realiza una incisión por piel a nivel de la cresta iliaca anterior en la llamada línea del bikini, cuidando que el margen anterior salga 1 cm por detrás de la espina iliaca anterosuperior, para no dañar el ligamento inguinal y nervio femorocutáneo lateral de la cadera. Se atraviesa la dermis y se expone la fascia que cubre la cresta iliaca anterior, la cual se incinde por el centro de la cresta entre la musculatura lateral y media de la zona, evitando un sangramiento importante. En caso de recolección monocortical , se utiliza la cortical media, generando así menos problemas en la deambulacion. La recolección misma se realiza con sierras y cinceles delgados. Luego se debe realizar hemostasia de la zona, evitando usar electrocoagulación, y suturar por planos, dejando un drenaje en caso de ser necesario, que debe retirarse a las 48 hrs post quirúrgicas.



- *Tibia*: Brinda principalmente hueso medular, sin complicaciones considerables a largo plazo, pudiendo obtener 12 cc de injerto particulado. No puede ser utilizado en niños, por probables alteraciones del centro de crecimiento, pero en adultos es útil para reconstruir defectos mandibulares, elevaciones de seno maxilar, reconstrucciones

maxilares y cirugía ortognática. La zona de recolección es la cabeza tibial proximal en su porción anterior, pudiendo obtener un bloque de hasta 12 cc. La cual se puede realizar bajo anestesia local, infiltrando el plexo subcutáneo de la zona. El abordaje a esta zona se realiza mediante una incisión de 2 a 3 cm, sobre el tubérculo de Gerdy, medial a las inserciones del músculo tibial anterior y debajo del ligamento rotular vertical, atravesando piel, celular subcutáneo, fascia lata y periostio. Una vez expuesto el tejido óseo se puede tomar un bloque sólo cortical o cortico-medular según necesidad, mediante osteotomía. Luego se debe realizar hemostasia de vasos sangrantes mediante electrocoagulación en tejido blando y materiales hemostáticos en tejido óseo y sutura por planos. Las complicaciones de este procedimiento incluyen hematoma, infección, dificultad transitoria de la deambulación, seromas y en menor proporción tromboflebitis profunda, lesión de nervios motores y fractura de la cabeza tibial.

- *Húmero:* La metáfisis proximal de este hueso brinda tejido cortical y medular, con mínimas molestias postoperatorias, que pueden incluir hematoma, edema, equimosis o limitación del rango de movimiento. Destaca que este sitio donante en particular presenta altos niveles de BMP (proteínas morfogenéticas) , que si es bien manejado podría tener ventajas en la integración del mismo. Los bloques de tejido que se pueden obtener de este sitio son de aproximadamente un 1 cm cuadrado.

- Injertos hueso homólogo:

Es el injerto tomado de un miembro de la misma especie del receptor, pero genéticamente diferente. Este tipo de injerto es atractivo pues se asemeja mucho al receptor en elementos constitucionales y arquitectura y se encuentra teóricamente disponible en cantidad ilimitada. Estos son injertos son preparados como frescos, congelados, liofilizados, mineralizados y desmineralizados. Cada uno de ellos se puede obtener como chips corticales, gránulos corticales, cuñas corticales o polvo esponjoso y sus propiedades están relacionados directamente con los pasos realizados en el procesamiento de cada uno. Aunque un proceso de esterilización más potente puede eliminar las posibilidades de transmisión de la enfermedad y la infección, también puede reducir propiedades osteogénicas y osteoinductivas(11). Estos injertos son tomados, procesados y distribuidos, por un banco de tejidos, que debe cumplir estrictas medidas, para evitar el riesgo de transmisión de enfermedades. El injerto fresco y congelado tiene más potencial osteoinductivo y osteoconductor, pero tiene mayor riesgo de generar respuesta inmune en el huésped o transmitirle enfermedades, por lo que son usados muy rara vez.

El injerto liofilizado es menos inmunogénico, pero posee menor resistencia, propiedades mecánicas y osteoinductivas comparadas con el hueso fresco. La respuesta inmune del huésped y la infección son reducidas por eliminación de la fase celular del aloinjerto. A pesar que la deshidratación por congelación mata todas las células, la integridad química del injerto permanece intacta. Otro hallazgo favorable es que el VIH no ha sido transmitido en hueso congelado deshidratado (13). A pesar que el injerto es sometido a liofilización, se forman micro fracturas a lo largo de las fibras colágenas. Estas fisuras provocan una disminución de las propiedades mecánicas del injerto. Para minimizar los efectos de estas fracturas, se recomienda rehidratar el espécimen antes de usarlo para reobtener algunas de las propiedades pérdidas (14).

Uno de sus principales representantes es el Puros que consiste en un aloinjerto de hueso esponjoso mineralizado, preservado mediante solvente. Este

aloinjerto está compuesto de un componente mineral, una matriz orgánica, y colágeno, y es obtenido desde hueso esponjoso humano que puede ser encontrado principalmente en los extremos de huesos largos como la cabeza del humero, cóndilos femorales y la meseta tibial. Fuentes secundarias incluyen el hueso iliaco y cuerpos vertebrales. Debido a que la arquitectura natural de colágeno es mantenida, el material provee una excelente matriz ósea similar al hueso natural (18). Sus indicaciones principales incluyen aumento localizado de reborde, elevación de piso de seno maxilar, reconstrucción y aumento de reborde alveolar, reparación de defectos periodontales intraoseos(19).

- *Injertos de hueso heterólogo:*

Las desventajas de los aloinjertos, incluyendo la transmisión de enfermedades, antigenicidad, y la aversión psicológica, han llevado a la exploración de xenoinjertos como un material de injerto alternativo. El injerto de hueso bovino desmineralizado es el biomaterial más documentado y ha sido recomendado como primera opción para aumentos de piso de seno maxilar (15). Gracias a que el material es no reabsorbible, mantiene sus dimensiones físicas, por lo que también constituye una alternativa a los injertos autólogos para uso en procedimientos de aumento de reborde en el maxilar anterior, donde la estética juega un rol más importante. Una desventaja es que el hueso es de origen bovino.

Los xenoinjertos de origen bovino conllevan el riesgo teórico de transmisión de la encefalopatía espongiiforme bovina. Información teórica y experimental sin embargo, indica que el uso de estos materiales no conlleva el riesgo de transmisión de encefalopatía espongiiforme bovina a humanos, debido a los estrictos protocolos seguidos en selección de fuentes y procesado (16).

El principal representante es el Bio-Oss que consiste en hueso mineral bovino desproteinizado, que ha sido tratado para remover toda su materias orgánicas. Este tratamiento deja una estructura cristalina que prácticamente se iguala al hueso esponjoso humano en estructura. El tamaño de la partícula de este material es 0.25 a 1 mm. Los poros con estas dimensiones han mostrado promover la osteogénesis (14). Bio-Oss tiene 75% de su volumen contenido en su andamio poroso. Esta estructura aumenta notablemente el área de superficie y resulta en un material que es bueno para la osteoconducción, sin embargo debido a su naturaleza porosa extensa, la estabilidad inicial puede verse comprometida. Esta gran área de superficie aumenta la angiogénesis y potencia el crecimiento de nuevo hueso (17). Sus principales indicaciones son: reconstrucción de defectos alveolares, relleno de alveolos post exodoncia, elevaciones de piso de seno maxilar y rellenos de defectos periodontales intraoseos.

- *Injertos de hueso con materiales aloplásticos:*

Los materiales de injerto sintético deben ser biocompatibles, provocar cambios fibróticos mínimos, apoyar el crecimiento de hueso y ser sometidos a la remodelación. Además deben poseer la dureza, módulo de elasticidad y resistencia a la compresión similares al hueso cortical esponjoso. Muchos materiales sintéticos están disponibles para los cirujanos, incluidos vidrios bioactivos, ionómeros de vidrio, óxido de aluminio, sulfato de calcio, fosfatos de calcio, fosfato A y B tricálcico (TCP) e hidroxiapatita sintética. Estos materiales han demostrado ser osteoconductores y favorecen la integración ósea (2).

El vidrio bioactivo no es poroso, y consiste en dióxido de silicio (SiO_2), óxido de calcio (CaO), pentóxido de fósforo (P_2O_5), y óxido de sodio (Na_2O), según las concentraciones de cada uno van a variar sus propiedades. Estos materiales presentan significativamente mayor fuerza en comparación con los fosfatos de calcio, dada por la fuerte unión entre el vidrio y el hueso huésped, que se logra a través de los cristales de hidroxiapatita.

Los ionómeros de vidrio son porosos, lo que permite el crecimiento óseo a través de su naturaleza osteoconductiva. Una posible ventaja de utilizar este producto es su capacidad de ser impregnados con antibióticos para liberación lenta, pero tiene la desventaja que no se reabsorbe. Poseen un tiempo de trabajo de aproximadamente 5 minutos. Después de 24 horas, poseen un módulo de elasticidad y resistencia a la compresión que es similar al hueso cortical. Este material se ha utilizado para sellar los defectos en el cráneo, pero se debe tener cuidado de no dejar que ellos entren en contacto con líquido o tejido neural cefalorraquídeo, debido a que los iones de aluminio son neurotóxicos.

El óxido de aluminio tiene como característica, que no intercambia iones con el huésped; por lo tanto, no hay osteointegración. Es un material rígido y se han utilizado como expansores de injerto.

El sulfato de calcio ($\text{CaSO}_4 - 1/2 \text{H}_2\text{O}$), también conocido como yeso de París, tiene como características principales su biocompatibilidad, tasa de reabsorción rápida y capacidad única para estimular la osteogénesis. Un uso adicional reportado es su uso como agente de unión y estabilización. Una característica crítica es que el material debe estar cerca de periostio viable o endostio. Después se coloca el injerto, se reabsorbe en los próximos 7 semanas a través de la disolución.

Los fosfatos de calcio son materiales biocompatibles, que no poseen propiedades osteogénico o osteoinductivas. Ellos usan sus propiedades de integración ósea por la formación de hidroxiapatita en la superficie, después de injertado el material, generando una resistencia a la compresión similar a la del tejido óseo esponjoso.

La hidroxiapatita sintética, $\text{C}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, está disponible desde hace más de 30 años y se puede encontrar como poroso o no poroso y en formas de cerámica o no cerámicas. Las formas cerámicas son prácticamente no reabsorbibles. Estos materiales se han utilizado para la tapa de los implantes debido a sus grandes capacidades de integración ósea.

Los Injertos compuestos se componen de hueso autógeno corticoesponjoso mezclado con hidroxiapatita, colágeno, sangre, y polvo de bacitracina. Aunque este material tiene un historial de alto éxito, a menudo es pasado por alto por los cirujanos, debido al desarrollo de nuevos productos. Proporcionan buena resistencia y poseen adecuado módulo elástico.

Además de estos materiales se está buscando continuamente el desarrollo de un material sintético que cumpla con los requisitos ideales de un injerto óseo.

Estimuladores de la remodelación ósea

El tejido óseo tiene una gran capacidad de reparación, por lo que defectos pequeños pueden ser regenerados sin ningún inconveniente. Pero si el defecto es mayor, la regeneración puede ser incompleta, es por esto que en los últimos años se ha propuesto la necesidad de usar sustitutos óseos, ya sea, por sí solos, o junto a estimuladores de crecimiento. Donde los más comunes son:

- PDGF: (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas). Descubierta en el año 1974, se le atribuye la función de regulación en la migración, proliferación y supervivencia de células mesenquimáticas. Es fundamental durante el desarrollo embrionario y en todos los procesos de reparación. Se encuentra principalmente en los gránulos alfa de plaquetas, liberadas durante alguna injuria vascular. (29)
- EGF: (Factor de crecimiento epidérmico). Es un potente mitogénico y factor de maduración de células epidérmicas, además de estimulador de división celular de otros tipos celulares (24)
- FGF:(Factor de crecimiento fibroblástico). Estimula la proliferación de la mayoría de células precursoras, como condroblasto, osteoblasto, fibroblastos, entre otros. Fuertemente relacionado con la reparación de heridas por su actividad mitogénica y angiogénica.(23)
- TGF- β : (Factor de crecimiento transformante beta). Es sintetizada por una gran cantidad de células como plaquetas, células endoteliales, linfocitos y macrófagos. Tiene muchos efectos diferentes, a veces opuestos en función del tejido afectado y tipo de daño. En la mayoría de células epiteliales es un inhibidor de crecimiento, en fibroblastos estimula la quimiotaxis y aumenta la expresión de colágeno, fibronectina y proteoglicanos, además disminuye la degradación del colágeno. (24)
- VEGF:(Factor de crecimiento del endotelio vascular). Es un potente mitogénico selectivo para células endoteliales, de estructura similar al PDGF, es útil en reparación de vasos sanguíneos dañados y

angiogénesis. Además presenta acción vasodilatadora, aumentando la permeabilidad vascular. (24)

- IGF:(Factor de crecimiento insulínico-1). Es una proteína de estructura similar a la insulina, que estimula el crecimiento de varios tipos celulares, especialmente en músculo esquelético, cartílago, huesos, piel, entre otras. Es muy importante durante el crecimiento infantil y favorece la angiogénesis.(29)

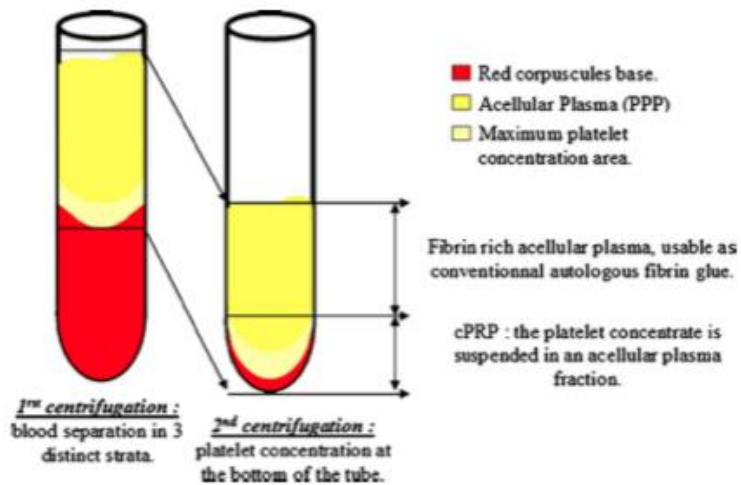
De esta manera se ha introducido en los últimos años el uso de plasma rico en plaquetas, plasma rico en fibrina, ya que ellos contienen estos factores de crecimiento en abundancia y más recientemente el uso de proteínas morfogenéticas en la reparación de tejidos.

- Plasma rico en Plaquetas (PRP)

El PRP se define como un producto derivado de la sangre autógena, recogido en período preoperatorio, rico en factores de crecimiento originarios de los gránulos α -plaquetarios (25). Tiene sus antecedentes en 1994 cuando un grupo de cirujanos empleó la adición de un adhesivo de fibrina autógena al hueso esponjoso durante la reconstrucción mandibular. Para ello recurrieron a la separación de una muestra de sangre en sus componentes y emplearon la fracción plasmática como crioprecipitado, observando una consolidación ósea precoz(20). Más adelante Marx y Cols, observaron que el PRP aumentaba la concentración de plaquetas en los injertos, observándose la presencia de al menos tres factores de crecimiento: Factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF), Factor de crecimiento de transformación beta-1 y 2 (TGF- β 1 y β 2).(21)

La composición del PRP incluye plasma, leucocitos, plaquetas (95% en comparación al 5% de un coágulo normal), y estructuras intraplaquetarias (como gránulos alfa) (25).

Se han descrito varios métodos diferentes de obtención de PRP, pero en líneas generales se debe anticoagular la muestra sanguínea para evitar la activación plaquetaria y la degranulación, donde luego se realizan dos centrifugados. La primera es una centrifugación suave, separando la sangre en tres segmentos. Una porción pobre en plaquetas (40%), una porción media rica en plaquetas (5%) y una porción inferior que presenta mayormente glóbulos rojos(55%). Luego con una jeringa estéril se aspiran las partes medias y superior del primer centrifugado y se someten a una segundo centrifugado rápido, donde se van a obtener tres segmentos, el superficial que contiene plasma acelular rico en fibrina, una segmento intermedio de plasma acelular con concentrado plaquetario(PRP) y una delgada capa inferior de glóbulos rojos(22).



El concentrado plaquetario es estable al menos 8 horas después de su obtención, por lo que debe activarse para lograr la degranulación de sus proteínas llamadas factores de crecimiento (FC). Los activadores más comunes son el cloruro de calcio y la trombina, la cual debe aplicarse antes de 10 minutos de activada. La activación, también conocida como degranulación, provoca que los gránulos se fundan con la membrana celular de las plaquetas, donde algunas de las proteínas secretoras (por ejemplo, PDGF y TGF- β) pasan al estado activo al añadirseles histonas y cadenas laterales de carbohidratos. Así, las proteínas son secretadas, permitiendo que se enlacen a los receptores de las células diana (por ejemplo, células madre mesenquimales, osteoblastos, fibroblastos, células endoteliales, o células epidérmicas). Una vez unidas a los receptores transmembrana, se activan las proteínas señalizadores intracelulares, lo que lleva a la expresión de una secuencia de genes (distintos en cada tipo celular) que dirigen la proliferación celular, la formación de la matriz, la producción osteoide, la síntesis de colágeno, y otras acciones, en función del tipo de célula sobre el que actúen. Las plaquetas empiezan a secretar activamente estas proteínas en los 10 minutos siguientes a la formación del coágulo, completando la secreción de más del 95% de los factores de crecimiento presintetizados en el plazo de 1 hora. Tras esta salva inicial de

proteínas liberadas, las plaquetas sintetizan y secretan proteínas adicionales mientras se mantienen vivas (entre 5 y 10 días). Cuando empieza a disminuir la influencia directa de las plaquetas, los macrófagos que llegan arrastrados por el torrente vascular estimulados por las plaquetas asumen la responsabilidad de la regulación de la cicatrización secretando sus propios factores. De esta forma, las plaquetas, en última instancia, establecen la pauta en el lugar de reparación de la herida (28).

La regeneración de un tejido exige la formación de nuevos vasos sanguíneos. La angiogénesis va a ser el motor de la regeneración desde el inicio ya que posibilitará la llegada de células tronco multilineales y proporcionará factores tróficos necesarios para la homeostasis celular, donde el PDGF y el IGF-1 son fundamentales. (25)

Aunque es imposible predeterminedar la magnitud del efecto estimulador del proceso de curación de las heridas mediante el empleo de PRP por la gran variabilidad interindividual y la influencia de factores propios de cada caso y de cada herida en particular, lo que sí está científicamente demostrado es la correlación estadísticamente positiva entre la aplicación del mismo y el acortamiento temporal del proceso, gracias a su riqueza en factores de crecimiento, y a sus propiedades mitogénicas y quimiotácticas. (28)

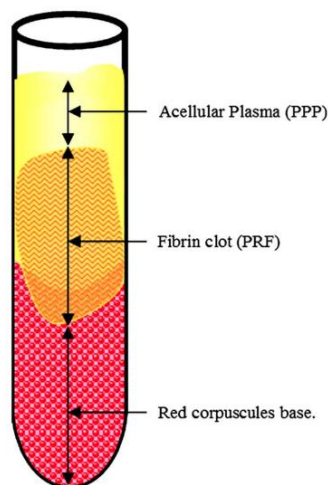
Actualmente existen controversias con el uso de PRP, los autores que lo han empleado aseguran que no existen riesgos de infección o transmisión de enfermedades y niegan la existencia de algún tipo de efecto indeseable. Sin embargo, se ha relacionado la sobreexpresión de factores de crecimiento y sus receptores con tejidos tumorales y displásicos, lo cual hace pensar en dos posibles peligros: la carcinogénesis y la posibilidad de favorecer la metástasis. Por otro lado hay autores que afirman, no existir diferencia estadísticamente significativa al usar PRP en la regeneración del tejido óseo.

- Plasma rico en Fibrina (PRF)

El PRF fue desarrollado en Francia por Choukroun y cols. y es considerado una segunda generación de concentrados plaquetarios, con un proceso de obtención simplificado, que tendría ventajas considerables respecto al uso de PRP, y aceleraría la cicatrización de tejidos duros y blandos.(22)

La fibrina es la forma activada de una molécula llamada fibrinógeno plasmático, la cual esta presente en gran cantidad en el plasma y en los gránulos-alfa de las plaquetas, siendo fundamental en la agregación plaquetaria durante la hemostasia. Se considera una especie de “pegamento biológico” capaz de consolidar el grupo inicial de plaquetas, lo que constituye un muro de protección durante la coagulación. De hecho, el fibrinógeno es el sustrato final de todas las reacciones de coagulación. Siendo una proteína soluble, el fibrinógeno se transforma en una fibrina insoluble por la trombina, mientras que el gel de fibrina polimerizado constituye la primera matriz cicatricial del sitio de la lesión.

La obtención del PRF sigue un protocolo muy simple. Se toma una muestra de sangre de 10 ml e inmediatamente se centrifuga a 3000 rpm durante 10 min, sin uso de anticoagulante. Debido a la ausencia de anticoagulante, la mayor parte de las plaquetas se activa dentro de pocos minutos y se inicia la cascada de coagulación, donde se obtiene plasma acelular en la parte superior del tubo, luego un coágulo de fibrina en el centro del tubo, y un concentrado de glóbulos rojos en la parte inferior. Esto se debe manipular rápidamente para obtener un coágulo de PRF clínicamente utilizable, que sirva como una membrana de fibrina autóloga muy resistente.(22)



Las membranas de PRF pueden desarrollar simultáneamente tres fenómenos:

- Proporciona una matriz adecuada para que se produzca la angiogénesis, siendo estimulada por los factores de crecimiento como FGFb, VEGF, PDGF, inmersos en el gel de fibrina.
- La fibrina y la degradación de fibrinógeno estimula la migración de neutrófilos, e incrementa la expresión de receptores CD8/CD11, permitiendo la adhesión de neutrófilos al endotelio. En una etapa tardía los monocitos arriban al sitio de la injuria.
- La matriz de fibrina cubre el sitio de la injuria, afectando el metabolismo de células epiteliales y fibroblastos. Estimulando su migración hacia el interior donde existe una degradación gradual de la matriz de fibrina y comienza un síntesis de colágeno por parte de los fibroblastos.

Además de esto, durante el proceso de hemostasia y reparación el coágulo de fibrina atrapa células madre, gracias a la neovascularización inicial, donde se transforman en un fenotipo secretor vascular y de tejido dañado. Esto es especialmente importante en el tejido óseo.

El PRF, por lo anteriormente descrito, es más que una simple membrana de fibrina, es una matriz que contiene elementos celulares y moleculares que permiten una cicatrización óptima. Por ende se puede utilizar en múltiples procedimientos, por ejemplo en cirugía plástica, para mejorar el resultado de heridas cutáneas, como también en cirugía maxilofacial para manejo de rebordes maxilares atróficos o defectos óseos extensos.

- Proteínas Morfogénicas (BMP)

Las BMP son glicoproteínas secretadas por algunas células como células endoteliales, osteoblastos y condrocitos. Son miembros de la superfamilia de TGF- β implicados en una amplia variedad de roles, como proliferación celular, apoptosis, diferenciación y morfogénesis. Actualmente se han identificado más de 20 BMP's, agrupados en familias según secuencia de aminoácidos. (30)

La familia BMP puede ser dividida en cuatro subfamilias de acuerdo con su secuencia de aminoácidos (A) BMP2 y 4 (80% de homología); (b) BMP5, 6, 7, 8a y 8b (78% de homología) ; (c) BMP9, BMP-10; (d) BMP-3, -3b, -13, -11, -12, -14, -15, y -16. Las BMP fueron identificadas inicialmente por su capacidad para inducir la formación heterotópica de hueso en roedores. Pero no todas las BMP tienen un comportamiento osteoinductor. Se considera osteoinductoras a las BMP-2, 4, 6 y 7 (Osigraft®). Las BMP son proteínas pleotrópicas con múltiples y diferentes acciones biológicas, ya que regulan la hematopoyesis, estimulan la síntesis de matriz extracelular e influyen en el mantenimiento celular, y también en su muerte o apoptosis, en el crecimiento y diferenciación de condroblastos y osteoblastos in vitro y funciones en la morfogénesis de diferentes tejidos y órganos, como son el renal y el nervioso. (32)

Efectos de las BMP's mas comunes

BMP	Función
BMP-2	Osteoinducción, diferenciación osteoblastos, apoptosis
BMP-3 (osteogenina)	BMP más abundante en el hueso, inhibe la osteogénesis
BMP-4	Osteoinductiva, desarrollo pulmones y ojos
BMP-5	Condrogénesis
BMP-6	Diferenciación osteoblastos, condrogénesis
BMP-7 (Osigraft®)	Osteoinducción, desarrollo riñones y ojos
BMP-8 (OP-2)	Osteoinductiva
BMP-9	Sistema nervioso, sistema reticuloendotelial, hepatogénesis
BMP-10	Desarrollo cardíaco
BMP-11 (GDF-8 miostatina)	Patrón mesodermal y tejido nervioso
BMP-12 (GDF-7)	Induce formación de tendones
BMP-13 (GDF-6)	Induce formación de tejidos tendinoso y ligamentoso
BMP-14 (GDF-5)	Condrogénesis, mejora la reparación del tendón y formación de hueso
BMP-15	Modifica la actividad de la folitropina

Las BMP son los únicos morfógenos, pues estimulan la multiplicación de las células conectivas y son capaces de transformarlas en células osteoprogenitoras²³. Las células, en presencia de BMP-7, se diferencian directamente a osteoblastos evitando el paso intermedio por tejido cartilaginoso y saltando el proceso de osificación endocranal. Los otros factores, TGF β , IGF, FGF, PDGF y VEGF, inducen la multiplicación celular, pero no pueden diferenciar una célula. Estas proteínas también pueden formar cartílago, ya que es el primer paso en la formación ósea (33). Los extractos de cartílago articular bovino contienen proteínas morfogénicas derivadas del cartílago (CDMP) y también los factores de crecimiento/diferenciación (GDF) miembros de la familia de las BMP. Esto explica los buenos resultados del cartílago tratado con BMP-7(32). Se ha señalado que la BMP-2 induce localmente la condrogénesis y podría regular la apoptosis durante el desarrollo esquelético, y se ha establecido la relación de la BMP-7 sobre los osteoclastos encargados en los procesos de remodelación ósea en fetos humanos y en la metafisis de rata y la expresión de BMP-4 y 6 en los osteoclastos del cartílago de crecimiento, la BMP-2 en osteoblastos presentes en la formación ectópica de hueso inducida por el periostio y BMP-2, 4 y 7 en osteoclastos de hueso regenerado durante la reparación de fracturas(34). La BMP-7 es fundamental en el proceso de diferenciación de las células mesenquimales, en hueso y cartílago, en osteoblastos por la transcripción de numerosos genes osteogénicos, mientras que la BMP-4 se cree que está implicada en el desarrollo de hueso y cartílago y es muy importante durante el desarrollo embrionario(35). Sin embargo, su pérdida no tiene consecuencias patológicas en el desarrollo del esqueleto apendicular embrionario(36). Una disminución de BMP-4 también está implicado en la fibrodisplasia osificante progresiva. Los receptores más importantes que participan en las cascadas de transducción de señal de las BMP son una familia relacionada con los receptores de tirosincinasa: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1) y VEGFR-3 (Flt-4). El VEGFR-2 parece ser el receptor con una mayor función y el que

se encuentra predominantemente en la superficie de las células endoteliales. El VEGFR-1 tiene, por su parte, una función en el mantenimiento y reclutamiento de los precursores de las células endoteliales durante la vasculogénesis, mientras que el VEGFR-3 es el encargado del desarrollo de los vasos sanguíneos y linfáticos (37). Cada tipo de receptor puede unirse independientemente a la BMP y la afinidad de unión aumenta considerablemente cuando están presentes ambos receptores. Una vez activado, el complejo receptor traduce señales intracelulares por la activación de proteínas Smad específicas, las cuáles constituyen formas heteroméricas complejas que se acumulan en el núcleo celular, participando en la regulación de la expresión de genes concretos(38).

Ingeniería de Tejidos

Actualmente la mayoría de los defectos del macizo facial se tratan con técnicas de reconstrucción tradicionales, mediante el uso de colgajos pediculados, injertos libres o vascularizados y reconstrucciones con uso de prótesis, es por esto que nace la inquietud de explorar nuevas alternativas donde a pesar, de que existen múltiples vías en la ingeniería de tejidos, el principio es el mismo *“Considerar las propiedades mecánicas y biológicas de un material de soporte, que tenga interacción relevante con moléculas bioactivas y diversos tipos celulares”*.

A pesar que en la región facial existen múltiples tipos de tejidos, la primera parte del trabajo en esta área se ha focalizado en el esqueleto craneofacial, epitelio, cartilagos temporomandibular, nasal y auricular y tejido periodontal. (39)

- Aplicaciones en tejido óseo:

Un material ideal en la Ingeniería de tejidos para el tejido óseo debe combinar la biocompatibilidad y potencial osteinductor del injerto óseo autólogo, con la disponibilidad y características estructurales del hueso alogénico. Además su diseño estructural debe incluir porosidad, superficie química y habilidad para reconstruir defectos tridimensionales.

La estructura de soporte es responsable de mantener la integridad mecánica inicial y otorgar una matriz para la colonización celular, actualmente en el área maxilofacial se están utilizando materiales naturales derivados del colágeno, gelatina, ácido hialurónico, polímeros sintéticos y cemento. Además de materiales se han usado otros, como alginatos, quitosán y poliuretanos. Estos materiales son procesados como estructuras porosas o hidrogeles que permitan la invasión celular restaurando la morfología del tejido a reparar, así como la estimulación y control de moléculas bioactivas como factores de crecimiento o ácidos nucleicos que potencien la regeneración.

Los factores de crecimiento actúan como mediadores de la diferenciación y crecimiento celular, jugando un rol importante dentro de la ingeniería de

tejidos, entre las que destacan las BMP's, TGF- β , FGF, IGF y PGDF. En este sentido es importante mencionar que las BMP han alcanzado bastante popularidad en los últimos años, especialmente la BMP-2, que se ha descrito como útil en aumento de reborde alveolar, elevación de piso de seno maxilar, reconstrucción mandibular, reparación de fisuras alveolares y/o palatinas. Boyne y cols. realizaron un estudio donde comparó la seguridad y eficacia de la BMP-2 combinada con una esponja de colágeno absorbible, versus injerto óseo autólogo para elevación de piso de seno maxilar, donde obtuvo resultados similares, pero con la ventaja de no tener la morbilidad del sitio donante(40). Otro estudio descrito por Warnke y cols. señala el uso de BMP-7 en la reconstrucción de una mandíbula post resección de un tumor de más de 7 cm de longitud, que fue sometida a radioterapia, la cual se reconstruyó con una malla de titanio que tenía la forma del segmento mandibular perdido y además contenía xenoinjerto mezclado con BMP-7, el cual en conjunto con un injerto microvascularizado permitió reparar el defecto y a las siete semanas el paciente estaba ingiriendo alimentos de consistencia normal(41). En un estudio publicado en diciembre de 2015 por Fahmy y cols se evaluó el fosfato de calcio silicato cargado con BMP-2, versus gránulos de fosfato de calcio silicato sin BMP-2 y un grupo control sin añadir ningún agente a la reparación del tejido óseo, en alveolos mandibulares de perro, donde se obtuvieron excelentes resultados, debido a que el uso de BMP-2 junto a las partículas de fosfato de calcio silicato aceleraron la reparación ósea, teniendo formación ósea a las 8 semanas, con ganancia de altura vertical de alrededor de 6mm, siendo muy superior a otros estudios publicados. Por ende lo establecen y recomiendan como una buena alternativa a los clásicos injertos de hueso autólogo (42).

Lamentablemente hasta el momento no se ha podido aislar grandes cantidades de factores de crecimiento de origen natural, lo cual ha motivado el desarrollo de técnicas para producir proteínas biológicamente activas en la ingeniería de tejidos. De todas maneras esto es un tema preocupante,

debido a que el exceso de factores de crecimiento podría generar efectos nocivos en el organismo como, transformación de células malignas o sobreextender el tejido de reparación más allá de los límites originales.

Otro factor importante en la ingeniería de tejidos, es el andamiaje que se le brinda a los componentes biológicos activos, los cuales deben tener entre sus características alta porosidad e interconectividad que promueva el desarrollo del nuevo tejido en este andamiaje, que se debe ir desintegrando a medida que exista neoformación ósea. En los últimos años, el avance de la tecnología ha permitido mejorar estos puntos, y se han tenido reportes de casos exitosos en la reconstrucción condilar de cerdos enanos. Sin embargo en la literatura aun no son muchos los reportes al respecto en humanos, y de los existentes, en promedio hay una tasa de fracaso cercana al 13.5%, lo que claramente indica que se necesitan más estudios en esta área(39).

Experiencia Personal

Durante mi estadía como residente en la especialidad de Cirugía y Traumatología Bucodental Facial dictada por la Universidad de Valparaíso a cargo del Dr. Edwin Valencia Mundy, tuve la oportunidad de pasar por distintos centros hospitalarios, con realidades, recursos y características diferentes.

En relación al tema de esta revisión, el lugar donde pude participar activamente en la realización de reconstrucciones alveolares mediante injertos óseos, fue principalmente en dos centros.

El primer centro donde tuve la oportunidad de trabajar en el tema de injertos óseos fue junto al Dr. Juan Mangili, en la unidad de fisurados del Hospital Dr. Gustavo Fricke, la mayoría de pacientes que se encuentra en dicho servicio, presentan defectos congénitos en la formación de sus maxilares, especialmente a nivel de paladar primario y secundario, los cuales deben ser reparados para solucionar al paciente problemas tanto funcionales como estéticos. El desarrollo y tiempo de la reconstrucción alveolar de estos pacientes, es individual y varía según cada caso, decisión que se determina en base a las opiniones de un equipo multidisciplinario, que esta formado principalmente por Cirujano Maxilofacial, Genetista, Cirujano Infantil, Pediatra, Ortodoncista, Fonoaudiólogo, Kinesiólogo, Psicólogo, y que evalúan de manera personal como favorecer el desarrollo del paciente y mejorar su integración social. La decisión clínica de realizar estos injertos tiene una base funcional que se transforma en la indicación primaria, y luego estética, donde se evalúa la continuidad del reborde alveolar, favoreciendo la erupción de piezas dentarias (principalmente incisivo lateral y canino), ocluir la comunicación oro-nasal y dar soporte a la base nasal. Es por esto que el injerto óseo en fisurados se realiza principalmente cuando el paciente presenta dentición mixta. La unidad de

fisurados del Hospital Dr. Gustavo Fricke, es uno de los centros de referencia a nivel nacional, por lo que recibe pacientes de diferentes lugares del país. En este centro se tiene un protocolo para realizar injertos de tejido óseo, donde siempre se solicita un cone beam para realizar la planificación del injerto, midiendo en los tres sentidos del espacio el defecto, calculando así un volumen aproximado que nos indicará las opciones de recolección. Como se señaló en el presente reporte si el volumen es pequeño se puede optar por un injerto de mentón o rama mandibular. Pero si el defecto a reconstruir es mayor, se debe optar por un sitio donante como la cresta ilíaca. Otra característica relevante dentro del protocolo realizado en este centro, es que la mayoría de los injertos utilizados son particulados, debido a que según la experiencia del equipo de trabajo, esto facilita la angiogénesis y mantiene el andamiaje necesario para la invasión de células osteogénicas que formarán el nuevo tejido óseo. Además como tercera característica importante en este centro, todos los injertos utilizados son complementados con el uso de factores de crecimiento, presentes en un coágulo de PRF, el cual se obtiene mediante el protocolo del Dr. Chockroun, descrito en el presente reporte.

El otro centro donde tuve la oportunidad de trabajar el tema de injertos óseos fue en el Hospital Base Valdivia, donde en algunos casos se realizan reconstrucciones maxilares, previo a rehabilitación oral mediante implantes. El protocolo de trabajo también incluye análisis del defecto en los 3 sentidos del espacio, mediante el uso de cone beam, y a raíz de esto evaluar la cantidad de tejido óseo necesario para la reconstrucción y por ende seleccionar el sitio donante. Una característica importante dentro del protocolo de este centro, es que los injertos se realizan en bloque, pues a diferencia de los pacientes fisurados, no tienen una cavidad que pueda contener un material particulado, por lo que la única manera de lograr un aumento de reborde alveolar es mediante bloques de injerto óseo. En este centro no usan factores de crecimiento inmersos en PRP o PRF, debido a que no cuentan con los implementos necesarios para poder realizarlo, y

tampoco BMP, ya que el costo asociado a estos últimos no esta al alcance de pacientes institucionales.

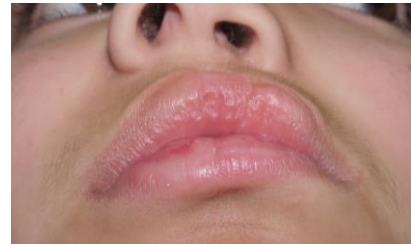
A continuación se presenta un caso clinico de cada uno de los centros mencionados anteriormente, donde tuve la oportunidad de participar como parte del equipo quirúrgico.

Caso Clinico Hospital Dr. Gustavo Fricke

Paciente de sexo femenino

9 años de edad

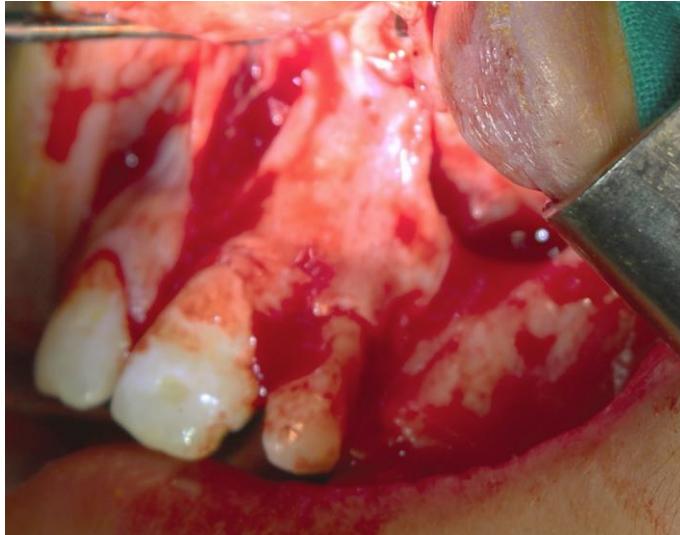
Diagnostico de fisura labio alveolar izquierda



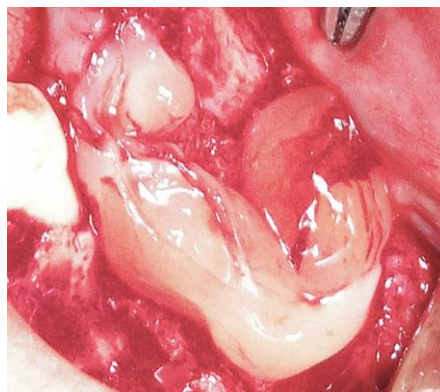
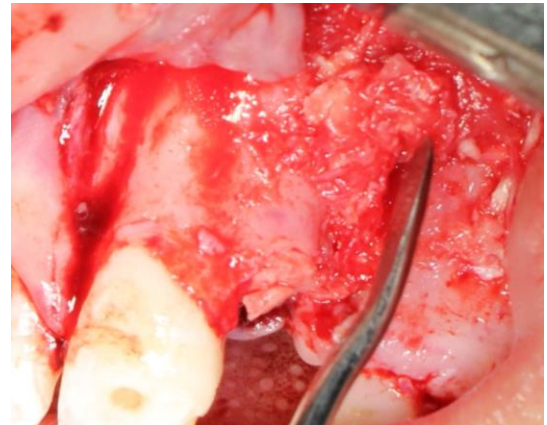
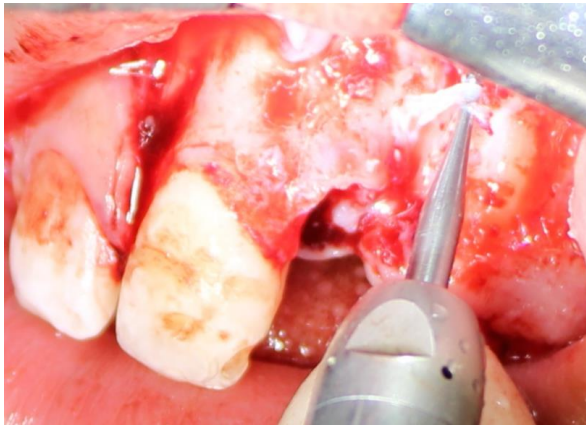
Se diseña un colgajo tipo Newmann 2 papilas mesiales y 2 papilas distales al defecto.



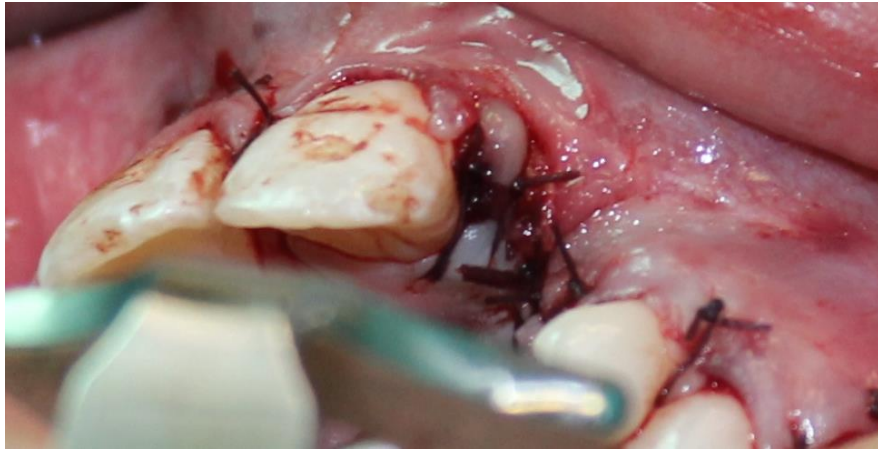
Se expone el defecto y a la vez se toma la muestra de sangre para preparar el PRF.



Se prepara el lecho receptor con perforaciones en la cortical, se realiza el particulado del injerto y luego se aplica en el defecto con la membrana de PRF.



Finalmente se realiza un cierre hermético de la zona del injerto, sin exponer al medio oral el material injertado.



Control 3 semanas



Caso Clínico Hospital Base Valdivia

Paciente de sexo femenino

61 años de edad

Diagnóstico Reborde mandibular atrófico

Se realiza toma de injerto de sínfisis mandibular en bloque y se fija mediante un tornillo bicortical, para reconstruir defecto a nivel de dientes 26 y 27.



Control 15 días.



Conclusiones

Los injertos óseos se han usado ampliamente para reparar defectos óseos en los últimos años, sobre todo en el ámbito de la Cirugía Máxilo facial, principalmente en la reconstrucción de maxilares atróficos.

De los tipos de injertos existentes, el gold standart es el hueso autólogo, debido a que son los únicos que presentan osteoinducción, osteogénesis y osteoconducción. De estos, las áreas donantes intraorales requieren corto periodo de cicatrización y exhiben mínima reabsorción ósea, mientras al mismo tiempo mantienen su calidad densa, pero sólo se pueden obtener volumen pequeños, por lo que si se necesitan volúmenes mayores se debe recurrir a sitios donantes extraorales, usándose principalmente injertos de cresta ilíaca.

El uso de factores de crecimiento ha sido discutido ampliamente en la literatura para intentar mejorar las tasas de éxito de los injertos, pero la gran mayoría de ellos son tienen fundamentación empírica.

Con el avance la de la tecnología y la creciente necesidad de devolver la integridad ósea, se han comenzado a estudiar distintas alternativas de reconstrucción amparadas en la ingeniería de tejidos, que es, según muchos investigadores, el futuro de esta disciplina.

Bibliografía

1. Ross y Pawlina. Histología. Texto y Atlas. Ross, Pawlina. 5^o edición. Editorial panamerica. 2005
2. Precheur H. Bone Graft Materials. Dental Clinics North America 51 (2007) 729–746
3. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera Gracia MA, del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:E47-51.
4. R. David Roden Jr, DMD, MD Principles of Bone Grafting. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 22 (2010) 295–300
5. Chapiasco, Romero. Rehabilitacion Implantosoportada en casos complejos. Editorial Amolca.
6. Amjad Javed, Haiyan Chen, Farah Y. Ghor. Genetic and Transcriptional Control of Bone Formation.
7. Robert E. Marx. Bone and Bone Graft Healing . Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 19 (2007) 455–466
8. W Hofstetter, R Egli. Bone Repair and Fracture Healing. Reference Module in Biomedical Sciences, 2014
9. Enrique Gómez-Barrena, Philippe Rosset et al. Bone fracture healing: Cell therapy in delayed unions and nonunions. Bone 70 (2015) 93–101
10. Jiliang Li and David L. Stocum . Fracture Healing. Basic and Applied Bone Biology, 2014, Pages 205-223
11. Naohiro Shibuya, Daniel Jupite. Bone Graft Substitute Allograft and Xenograft . Clin Podiatr Med Surg 32 (2015) 21–34
12. Avichai Stern, Golaleh Barzani. Autogenous Bone Harvest for Implant Reconstruction. Dent Clin N Am - (2015)

- 13.. Cornell CN. Osteoconductive materials and their role as substitutes for autogenous bone grafts. *Orthop Clin North Am* 1999;30:591–8.
- 14.S. Kao, D. Scott. A Review of Bone Substitutes. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, Volume 19, Issue 4, Pages 513-521.
- 15.Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV. The efficacy of various bone augmentation procedures for dental implants: a Cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;5:696–710.
- 16.Sogal A, Tofe AJ. Risk assessment of bovine spongiform encephalopathy transmission through bone graft material derived from bovine bone used for dental applications. *J Periodontol* 1999;70(9):1053–63.
- 17.Su-Gwan K, Hak-Kyun K, Sung-Chul L. Combined implantation of particulate dentine, plaster of Paris, and a bone xenograft (Bio-Oss) for bone regeneration in rats. *J Craniomaxillofac Surg* 2001; 29:282–8.
- 18.Minichetti JC, D'Amore JC, Hong AY, Cleveland DB. Human histologic analysis of mineralized bone allograft (Puros) placement before implant surgery. *J Oral Implantol*. 2004;30(2):74-82
- 19.Block MS, Degen M. Horizontal ridge augmentation using human mineralized particulate bone: Preliminary results. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62[Suppl 2]:67-72.
- 20.PAIROT TAYAPONGSAK, et al. Autologous Fibrin Adhesive in Mandibular Reconstruction With Particulate Cancellous Bone and Marrow. *J Oral Maxillofac Surg* 52161-165. 1994

21. Robert E. Marx et al. Platelet-rich plasma Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Meal Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638-46)
22. Joseph Choukroun. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, Volume 101, Issue 3, March 2006, Pages e37-e44
23. Thanh Dinh, Shawn Braunagel, Barry I. Rosenblum. Growth Factors in Wound Healing The Present and the Future?. *Clin Podiatr Med Surg* 32 (2015) 109–119
24. Saunders (Elsevier), ed. (2009). «Ch3-Tissue Renewal, Regeneration and Repair». *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (8th edición)
25. Sara Traveria, Mónica Vicario, Deborah Violant, Antonio Santos. Aplicación del PRP y del PDGF en periodoncia. Revisión de la literatura. *Periodoncia y Osteointegración*. Volumen 18, Número 2, 2008
26. Tischler M. Platelet rich plasma. The use of autologous growth factors to enhance bone and soft tissue grafts. *N Y State Dent J*. 2002 Mar; 68(3):22-4.
27. Sean T. Grambart . Sports Medicine and Platelet-rich Plasma Nonsurgical Therapy . *Clin Podiatr Med Surg* 32 (2015) 99–107
28. Jordi Rodríguez Flores, María Angustias Palomar Gallego, Jesús Torres García-Denche. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Revista española de cirugía oral y maxilofacial*. 2012;34(1):8–17.
29. David M. Dohan, Joseph Choukroun, Antoine Diss, Anthony J. J. Dohan, Jaafar Mouhyi and Bruno Gogly. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:E45-50
30. Ana Claudia Oliveira Carreira, Willian Fernando Zambuzzi, Mariana Correa Rossi, Renato Astorino Filho, Mari Cleide Sogayar, José Mauro Granjeiro. Bone Morphogenetic Proteins: Promising Molecules for Bone Healing, Bioengineering, and Regenerative Medicine.

31. Daluiski A, Engstrand T, Bahamonde ME, Gamer LW, Agius E, Stevenson SL, et al. Bone morphogenetic protein-3 is a negative regulator of bone density. *Nat Genet* 2001;27:84–8
32. F. Forriol. Proteínas morfogénicas óseas y su aplicación clínica. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Rev esp. cir. ortop. traumatol.* 2010;54(Supl 1):2-10
33. Reddi AH. Bone morphogenetic proteins: from basic scienceto clinical aspplications. *J Bone Joint Surg (Am).* 2001;83-A Suppl 1:S1-6.
34. Onishi T, Ishidou Y, NagamineT, Yone K, Imamura T, Kat M, et al. Distinct and overlapping patterns of localization of bone morphogenetic (BMP) family members and BMP type II receptor during fracture healing in rats. *Bone.* 1998;22:605-12.
35. Behesti H, Holt JK, Sowden JC. The level of BMP-4 signaling is critical for the regulation of distinct T-box gene expression domains and growth along the dorso-ventral axis of the optic cup. *BMC Dev Biol.* 2006;6:62.
36. Tsuji K, Cox K, Bandyopadhyay A, Harfe BD, Tabin CJ, Rosen V. BMP4 is dispensable for skeletogenesis and fracture healing in the limb. *J Bone Joint Surg (Am).* 2008;90-A Suppl 1:14-8.
37. Hansen-Angelstaedt N, Algensatedt P, Böttcher A, Joscheck C, Schwarzloh B, Schaefer C, et al. Bilaterally increased VEGFlevels in muscles during experimental unilateral callus distraction. *J Orthop Res.* 2003;21:805-12.
38. Nakamae A, Sunagawa T, Ishida O, Suzuki O, Yasunaga Y, Hachisuka H, et al. Acceleration of surgical angiogenesis in necrotic bone with a single injection of fi broblast growth factor-2 (FGF- 2). *J Orthop Res.* 2004;22:509-13.
39. Patrick Spicer , Simon Young , F. Kurtis Kasper¹, Kyriacos A. Athanasiou , Antonios G. Mikos and Mark Eu-Kien Wong. Chapter 71:Tissue Engineering in Oral and Maxillofacial Surgery 1487-1506. *Principles of Tissue Engineering.* Elsevier 2014.
40. Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, Moy PK, Nevins M, Spagnoli DB, et al. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(12):1693e707.

41. Warnke PH, Springer IN, Wiltfang J, Acil Y, Eufinger H, Wehmoller M, et al. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man. *Lancet* 2004;364(9436):766e70.
42. Rania A. Fahmy, Naguiba Mahmoud, Samia Soliman and Samir R. Nouh, Larry Cunningham, Ahmed El-Ghannam. Acceleration of Alveolar Ridge Augmentation Using a Low Dose of rhBMP2 Loaded on a Resorbable Bioactive Ceramic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2015; 73(12):2257-2272