

Principios Básicos en Regeneración Ósea.

Basic Principles en Bone Regeneration.

Princípios Basicos na Regeneração Óssea.

Leonardo Aguirre¹ | Susana Beatriz Finten² | Arnaldo Rafael Vallejos³

Fecha de Recepción

29 de julio de 2010

Aceptado para su publicación

16 de septiembre de 2010

Lugar de trabajo

Facultad de Odontología.
Avenida Libertad 5450. Tel./fax: 3783-
57992. Corrientes, Argentina.
Código Postal: 3400.

Resumen

Con esta publicación se pretende realizar un relevamiento y análisis de materiales que se utilizan en la actualidad para llevar a cabo procedimientos de regeneración ósea.

Se detallan los procesos biológicos básicos que se llevan a cabo en la formación del tejido óseo, Osteogénesis, Osteoinducción y Osteoconducción. Se individualiza los diferentes tipos de injertos y membranas distinguiendo efectos, propiedades, ventajas y desventajas de cada uno. No es el objetivo de este artículo realizar una evaluación crítica de las prácticas y/o productos utilizados si no que aspira a facilitar la selección de los mismos para su utilidad práctica.

Palabras claves

Osteogénesis, osteoconducción, osteoinducción, factores de crecimiento óseo, injertos óseos.

Summary

This publication is intended to conduct a survey and analysis of materials currently used to perform bone regeneration procedures.

It details the basic biological processes that take place in the formation of bone tissue, osteogenesis, osteoinduction and osteoconduction. It would identify the different types of grafts and membranes distinguishing effects, properties, advantages and disadvantages of each. It is the aim of this paper to critically evaluate practices and/or products used unless aiming at facilitating the selection of them for practical utility.

¹ Becario de Iniciación de la Secretaría General de Ciencia y Técnica de la UNNE.

E-mail: leonardo_aguirre@live.com

² Director – Profesor Titular de la Cátedra de Endodoncia de la Facultad de Odontología de la UNNE.

³ Co- Director- Profesor Titular de la Cátedra Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la UNNE.

Key Words

Osteogenesis, osteoconduction, osteoinduction, bone growth factors, bone grafts.

Resumo

Esta publicação destina-se a realizar um levantamento e análise de materiais usados atualmente para realizar procedimentos de regeneração óssea.

Ele detalha os processos biológicos básicos que ocorrem na formação de tecido ósseo, osteogênese, osteoindução e osteocondução. Seria identificar os diferentes tipos de enxertos e membranas efeitos de distinção, propriedades, vantagens e desvantagens de cada um. É o objetivo do presente trabalho para avaliar criticamente as práticas e/ou produtos utilizados, a menos que visam facilitar a seleção deles para a utilidade prática.

Palavras Chave

Osteogenece, osteocondução, osteoindução, fatores de crescimento, ósseo, enxertos ósseos.

Introducción

Ante el avance de nuevas tecnologías y la mayor utilización de productos y sustancias de acción biológica, se hace necesario recapitular los datos disponibles hasta el momento para permitirnos adoptar las decisiones más adecuadas en las diversas situaciones clínicas donde puede ser necesario el uso de injertos o suplementos óseos y/o sus derivados. Resultan sin lugar a dudas herramientas indispensables para la obtención de un resultado favorable al momento de lograr una regeneración ósea, el uso de biomateriales para injertos y de membranas de osteopromoción.

Se puede considerar que ha comenzado una nueva era, en que predomina la biología y la biotecnología en el proceso de consolidación y formación ósea donde el empleo de biomateriales en la recuperación de tejidos es cada vez más frecuente.

Es por ello que se justifica la necesidad de conocer el proceso de interacción entre los tejidos y los biomateriales a nivel histológico, ya que ello sería importante para la odontología rehabilitadora.

El propósito de este artículo es poder analizar los diferentes tipos de materiales utilizados en la actualidad y sus posibles mecanismos de acción.

Mecanismos de regeneración ósea

Osteoconducción: es una propiedad de los materiales que permiten el crecimiento y organización en aposición del tejido óseo, el que utiliza al material de injerto (matrices extracelulares) tal cual un esqueleto u andamiaje pasivo para depositarse sobre y alrededor del mismo. Esta propiedad se encuentra en la gran mayoría de los materiales de injerto utilizados.

Deben presentar características que favorezcan su reabsorción y permitan la aposición de tejido óseo. La capacidad de reabsorción del material depende de las propiedades físicas, como la porosidad, el área de superficie y la forma; y de las propiedades químicas. El material utilizado como osteoconductor debería incorporar una estructura química y anatómica similar a la del hueso humano que trata de reconstruir¹.

Osteoinducción: es la capacidad de proporcionar un estímulo biológico que induce a las células a diferenciarse en una línea celular osteoblástica. Esta propiedad se conoce desde hace tiempo y ya desde los años 60, en que aparecen las primeras publicaciones de Urist en las que caracterizaba a una sustancia, a la que llamó BMP, como responsable de los fenómenos de osteoinducción².

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) actúan como mensajeros extracelulares. Cabe aclarar que este hecho implica la iniciación de formación ósea heterotrópica en sitios donde fisiológicamente el hueso no existe; sin embargo se aplica el término cuando la osificación es activada en contacto con hueso existente, inducción ortotrópica.

Es importante distinguir entre células osteoprecursoras determinadas e inducibles. Las células determinadas son aquellas que se encuentran en tejidos adyacentes al hueso: células del estroma, periostio, endostio y canales intracorticales. Se diferencian directamente en osteoblastos por lo que hay formación ósea directa. Las células inducibles se encuentran lejos del tejido óseo, son similares a los fibroblastos, su estimulación es más compleja y generan una formación ósea similar al tipo endocondral: se desarrolla un cartílago que luego es mineralizado y reemplazado por hueso³.

Actualmente se conoce que los fenómenos de osteoinducción se llevan a cabo a diferentes niveles: extracelular mediante las denominadas cito-

quinas (factores de crecimiento y BMPs), intracelular mediante mensajeros de señales (como los receptores de membrana y los SMADs) y por último a nivel intracelular mediante los factores de transcripción (por Ej. LIM y Runx)⁴.

Osteogénesis: se puede definir en general como la capacidad para producir tejido óseo, y de una forma más restringida mediante la acción de elementos celulares.

Este mecanismo se encuentra solo cuando se usan autoinjertos, ya que implica el transplante de células óseas vivas de una parte del organismo a otra, donde establecen centros de formación y crecimiento óseo.

Materiales para injerto

Se clasifican en los siguientes grupos, que actúan por algunos de los mecanismos ya mencionados:

a. **Autoinjertos:** Es considerado el estándar de oro de los materiales de injerto⁵, aún los biomateriales no han conseguido reproducir las mismas características del propio hueso donante del paciente.

Actúa a través de los tres mecanismos: osteogénesis, osteoinducción y osteoconducción (Tabla N° 1). Se puede obtener de sitios extraorales e intraorales del propio paciente. El sitio donante extraoral puede ser la cresta ilíaca, la calota craneana, la tibia, etc. Las áreas intraorales son la sínfisis mentoniana, de preferencia la rama mandibular, la tuberosidad maxilar y exostosis⁶. La elección del sitio donante depende del volumen y el tipo de hueso requerido. El hueso autógeno es muy osteogénico y cumple mejor los requerimientos del material de injerto. No obstante, presenta algunas desventajas, como por ejemplo

la necesidad de un segundo sitio quirúrgico y la posibilidad de no obtener suficiente cantidad del material requerido, en especial de sitios intraorales; esto llevó al desarrollo de otros materiales alternativos de injerto⁷.

La escasa cantidad de hueso en el caso de los sitios donantes intraorales, la morbilidad del sitio donante, fundamentan la búsqueda y la utilización de biomateriales en diferentes tratamientos quirúrgicos reconstructivos en modelos experimentales animales y en humanos para cumplir con esa finalidad.

b. **Aloinjerto:** son materiales que provienen de la misma especie (humano), pero de diferente genotipo. Según su procesamiento (físico o químico) se pueden clasificar en: a) aloinjerto congelado (FBA); b) aloinjerto liofilizado (secado en frío) (FDDBA); c) aloinjerto liofilizado y desmineralizado (DFDBA); d) hueso irradiado. Este material es considerado osteoconductor. Aunque se promoció como osteoinductor, los resultados obtenidos como tal son poco convincentes, en publicaciones consultadas se pone en duda el poder osteoinductor de estos materiales debido a que se ha encontrado que en muchos de estos productos la cantidad de proteína morfogenética presente es muy pequeña, por lo cual no contribuiría a llevar a cabo dicho proceso biológico⁸ (Tabla N° 1). Urist, Reddi, Sampath⁹⁻¹⁰ durante las décadas de los años sesenta al ochenta, demostraron las propiedades osteoinductoras de este material, capaz de inducir la formación de hueso, incluso en zonas extraesqueléticas, gracias a la liberación de diversos polipéptidos que fueron denominados proteínas morfogenéticas, que serían capaces de transformar el tejido conectivo en cartílago, el cual sería calcificado, invadido por vasos y reemplazado por hueso, en una secuencia

Tabla N°1: Diferentes injertos óseos y sus mecanismos de acción.

	AUTOINJERTO	ALOINJERTO	ALOPLASTICO
OSTEOGENESIS	SI	NO	NO
OSTEOINDUCCION	SI	SI?	NO
OSTEOCONDUCCION	SI	SI	SI

de acontecimientos similar a la que ocurre en el proceso biológico de osificación endocondral, y conocido como la cascada de inducción ósea.

El procedimiento de desmineralización es el que proporciona la capacidad de osteoinducción a la matriz ósea, que es sometida posteriormente a un proceso de liofilización para su conservación y comercialización. En experiencias clínicas se demostró que existen diferencias en la consistencia del hueso obtenido, después de 6 meses, en injertos de levantamiento de piso de seno maxilar entre el DEFDBA, donde se obtiene un material cartilaginoso, y el FDBA, del que se logra una sustancia dura similar al hueso.

En cuanto a la transmisión de enfermedades viróicas como el VIH, con las precauciones apropiadas y los estudios de laboratorio correspondientes, el riesgo de usar o recibir un aloinjerto de un donante infectado con HIV no reconocido es de 1 en 1.600.000. Sin embargo, se demostró que la desmineralización y el tratamiento con agentes virucidas inactivan el virus. Las ventajas del aloinjerto incluyen su disponibilidad inmediata y la eliminación del sitio donante. Las desventajas se relacionan con el riesgo del uso de un tejido de otro individuo y la calidad obtenida de tejido óseo regenerado, que no siempre es previsible.

c. Aloplásticos: materiales de origen natural (preferentemente bovino) y sintéticos. Se encuentran en gran variedad de tamaños, forma y textura. De acuerdo con su composición se agrupan en: A) Cerámicos: son los de uso más común, por ejemplo el fosfato de calcio sintético (hidroxiapatita y fosfato tricálcico), hueso bovino inorgánico y derivados del coral (Ostrix, Osteogen, Bio Oss, Interpore, respectivamente). B) Polímeros: como Bioplan, HTR. C) Vidrio Cerámico Bioactivo: compuesto de sales de calcio y fosfato, y sales de sodio y silicio (Bioglass, Perioglass, Biogran). El principal mecanismo de acción de estos materiales es la osteoconducción. (Tabla N° 1)

Grageda, 2004¹¹ diferencia cuatro grupos: Autoinjertos, Aloinjertos, Aloplásticos como sustitutos óseos sintéticos, cerámicas o polímeros (hidroxiapatita, TCP fosfato tricálcico, sulfato de calcio o su combinación y los Xenoinjertos material obtenido de especies no humanas, procesadas a fin de retener el contenido mineral óseo, como el Bio-Oss (hidroxiapatita bovina), el bBMP (proteína ósea morfogenética bovina) etc.

La hidroxiapatita, material orgánico fue sometida a evaluación durante seis meses, presentando 100% de reabsorción y muchas similitudes en la reparación ósea cuando se comparó con los autoinjertos¹².

Bio-Oss es un biomaterial a base de hueso bovino desproteínizado con 75 - 80% de porosidad y un cristal de 10 mm de diámetro en forma de gránulos corticales¹³. Debe utilizarse con un vehículo, mejorando así su adaptación en el lugar de colocación. Es un relleno de elección para procedimientos de levantamiento de seno maxilar, pero la respuesta de Bio-Oss en la formación de nuevo hueso es menor a la respuesta por el autoinjerto de hueso según evaluaciones morfométricas¹⁴, presentando también una pobre inducción para la formación de osteoblastos¹⁵.

Estudios histológicos e histomorfométricos no tienen diferencia estadística en la reparación ósea de autoinjertos de cresta ilíaca comparados con b-TCP (material cerámico), presentando una densidad ósea muy similar¹⁶. Los resultados regenerativos de b-TCP en defectos exclusivamente verticales, son superiores a los presentados por Bio-Oss, e incluso son mejores los patrones de reabsorción de b-TCP por sobre Bio-Oss¹⁷.

Hing et al. 18 (2007) atribuyen el fracaso de estos biomateriales a tres causas: 1) insuficiente persistencia de actividad osteoconductiva, 2) temprana desestabilización de la aposición ósea y 3) estimulación de respuesta inflamatoria que eleva los niveles de degradación de partículas y la actividad fagocitaria. Señalan además una pobre respuesta de b-TCP, fosfato de calcio y sulfato de calcio, siendo esta última la que presentó peor desarrollo, con un 80% del injerto perdido a las 3 semanas.

El injerto con material a base de hidróxido de calcio fue estadísticamente superior en el proceso de osteogénesis¹⁹.

Biomateriales replicantes e ingeniería genética

Como anteriormente hemos mencionado, gracias a los estudios de Glowacki, Urist, Reddi, Sampath y otros,²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³⁻²⁴ demostraron la existencia en el hueso desmineralizado y liofilizado de determinados polipéptidos cuya liberación era capaz de inducir la formación de hueso. El tiempo y la investigación han permitido definir hasta 13

diferentes proteínas morfogenéticas, cada una de ellas relacionadas con la formación de células maduras desde elementos celulares inmaduros en diferentes etapas jerarquizadas de la diferenciación mesengénica. De ellas, de la BMP-2 a la BMP-9, pertenecen a la gran familia del factor de crecimiento TGF- β (transforming growth factor). Aunque todas excepto la BMP-1 tienen un papel fundamentalmente osteoinductivo, la BMP-2 y la BMP-7 parecen ser las más activas en la neoformación ósea. Debido a la gran cantidad de huesos humanos que eran necesarios para conseguir aislar una mínima cantidad de BMP, estas sustancias quedaron durante años limitadas a su utilización experimental en centros científicos, lejos de la utilización clínica. Sin embargo, en la actualidad las técnicas de ingeniería genética han acercado su uso a los clínicos, permitiendo su aplicación en experimentación con animales y humanos.

La técnica de elaboración de estas proteínas recombinantes pertenece a Wenz, quien modificando el protocolo de Urist y Reddi consiguió aislar algunos polipéptidos del hueso bovino, determinar su secuencia de aminoácidos y sintetizar sondas de oligonucleótidos que fueron utilizadas para mostrar las librerías genómicas del ADN. A partir de estas, se derivaron clones que, identificando las librerías genómicas humanas, permitiendo codificar las BMP humanas y, por tanto, su producción, denominándose proteínas morfogenéticas recombinantes humanas (rhBMP)²⁵.

Las proteínas morfogenéticas recombinantes constituyen sin duda alguna el futuro actualmente más prometedor para la regeneración de tejido óseo. Su papel es el de dirigir y jerarquizar el proceso de diferenciación celular hasta la formación de tejido óseo.

Actualmente existe una evidencia creciente del potencial terapéutico que suponen las rhBMP, tanto en trabajos sobre modelo animal como en pacientes humanos.

Wallace et al.²⁶, compararon la rhBMP-2 impregnada en una esponja de colágeno con el hueso autólogo procedente de cresta ilíaca en elevaciones del suelo sinusal realizadas en conejos. El análisis posterior no reveló diferencia entre los senos injertados con uno u otro material, por lo que concluyo en que ambos inducían una formación de hueso histométrica e histológicamente comparable.

También en seres humanos existen traba-

jos²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹ que probarían la efectividad de las proteínas morfogenéticas recombinantes humanas. Así, Boyne et al.²⁷, introdujeron en 12 senos maxilares de pacientes una esponja de colágeno bovino tipo I impregnada en rhBMP-2. A 11 de los 12 pacientes en estudio se les pudo insertar implantes dentales por métodos convencionales a las 16 semanas tras la intervención de aumento sinusal, y las muestras obtenidas en ese momento confirmaban la calidad del hueso obtenido.

Como conclusión debemos acotar que a pesar de la gran cantidad de trabajos e investigaciones existentes sobre el tema se debe mantener cierta prudencia al respecto y continuar indagando sobre la utilización de las rhBMP.

Membranas de Osteopromoción

Osteopromoción: Es el sellado por medios físicos de un sitio anatómico, para impedir que otros tejidos invadan el coágulo óseo e interfieran con la regeneración ósea. Este mecanismo se aplica en las membranas para regeneración tisular guiada²⁸.

Clasificación de Membranas

En la actualidad existen dos grupos de membranas para regeneración:

a. No Reabsorbibles.

b. Reabsorbibles.

a. **No Reabsorbibles** son membranas constituidas principalmente por un material conocido como teflón (Politetrafluoruro de Etileno – PTFE). Se dividen en dos subgrupos, según el tratamiento del material: el material estirado presenta porosidad de superficie y mayor flexibilidad, por lo que se denomina membrana expandida (e – PTFE); la membrana de teflón densa sin expandir presenta una superficie lisa y compacta, por lo que se denomina no expandida (PTFE). Los dos tipos cumplen la misma función de proteger e impedir la invaginación de tejido conectivo dentro del defecto óseo. En cuanto a su superficie, la membrana no porosa se puede exponer al medio bucal, sin necesidad de ser extraída, si no hay infección y se controla la higiene. Por el contrario, la membrana porosa presenta una superficie ávida para

la colonización bacteriana, por lo que dificulta el control de la higiene³²⁻³³.

Las membranas no reabsorbibles, deben ser removidas con una segunda cirugía, que incluso se puede acelerar en caso de exposición e infección. El período ideal de mantenimiento de la membrana no debe ser inferior a seis meses, pero se puede modificar según el caso clínico. Lekholm y cols. concluyeron que la remoción temprana de las membranas da como resultado menor neoformación ósea y relleno incompleto con tejido óseo. Estas membranas presentan la particular capacidad de llevar un refuerzo de titanio. En forma de malla en su estructura. Esto mejora la estabilidad y la fijación, que también se realiza o se complementa con sistemas de tornillos, tachuelas o similares³⁴.

b. **Reabsorbibles** estas membranas presentan la característica de ser reabsorbidas por el organismo. El período de reabsorción depende del material que las constituye; es un punto crítico, dado que, al no ser necesaria una segunda cirugía para su remoción, su función depende del tiempo que permanezcan íntegramente en el organismo.

Clasificación de Membranas Reabsorbibles según su constitución:

•**Colágeno**: obtenida de tendón bovino (colágeno tipo I) purificado. La purificación se realiza para evitar su antigenicidad. Esta membrana se caracteriza por reabsorberse en unas 6 a 7 semanas, si bien se mantiene rígida durante las 4 semanas iniciales. También se obtienen de piel porcina (colágeno tipo I y II). En este caso se efectúa un tratamiento alcalino para eliminar agentes bacterianos y virósicos. El período de reabsorción es de unos 4 meses según el fabricante. Un aspecto positivo del empleo de membranas de colágeno es la posibilidad de incorporar factores de crecimiento, como el PRP (plasma rico en plaquetas); lo que favorece el proceso regenerativo y la cicatrización del tejido blando³⁵.

•**PLA-PGA** (ácido poliláctico - ácido poliglicólico): son más rígidas y su tiempo de reabsorción es de unas 6 a 8 semanas, según el fabricante. Estas membranas de PLA-PGA consisten en una película con una matriz fibrilar, que es la encargada

de proporcionar la resistencia para mantener el espacio en los procedimientos regenerativos durante la fase inicial (de 2 a 4 semanas).

•**Polímero líquido sintético**: la composición del polímero es similar a la de las suturas de vicryl. Tiene un tiempo de reabsorción controlado que le permite estar presente durante el período crítico de la regeneración³⁶.

•**Poliglactina**: existe una membrana para uso periodontal de poliglactina (vicryl) en forma trenzada, con un tiempo de reabsorción de 30 a 90 días. La efectividad de este material como barrera para la regeneración tisular guiada, esta cuestionada, dado que la estructura trenzada es insuficiente y se produce la fragmentación del material, perdiendo la integridad a los catorce días.

•**Sulfato de calcio**: comúnmente conocido como yeso París, es un biomaterial ciertamente antiguo en su uso, datando su primera cita bibliográfica de 1892, cuando Dressman demostró la regeneración de hueso que se producía al rellenar diferentes cavidades óseas con una mezcla de "yeso de París" y una solución de fenol al 5%. Es el componente de barreras compuestas de sulfato de calcio grado quirúrgico, que se puede colocar sobre injertos óseos para estabilizar el coágulo, salvo los tejidos conectivo y epitelial. El sulfato de calcio permite la migración celular y facilita el cierre completo en los sitios donde no es posible el cierre primario sobre la membrana. Se reabsorbe en treinta días sin reacción inflamatoria y no atrae bacterias ni es proclive a infecciones³⁷⁻³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰.

Conclusión

Son numerosas las alternativas de materiales y marcas para llevar a cabo regeneración ósea, dependiendo la elección de los mismos básicamente de cada caso clínico en particular. Parecería de acuerdo a la bibliografía consultada que se logran los mejores resultados con el uso de membranas no reabsorbibles combinadas con injerto de hueso autólogo. Sin embargo, tiene sus desventajas, ya que constituye una técnica meticolosa, en particular en el manejo y fijación de la membrana, y los trastornos que de por sí apareja la obtención de hueso del propio paciente. Hoy en día y en un futuro cada vez más cercano

se apunta a simplificar las técnicas utilizando membranas reabsorbibles y biomateriales como sustituto del hueso autólogo.

En este milenio se propone un nuevo paradigma basado en la ingeniería tisular, que plantea la reconstrucción de un tejido biológico a partir de sus componentes o bien de otras líneas celulares o materiales artificiales.

Bibliografía

1. Valle Ortiz M., Feijoo Lorenzo M., Crespo Romero R. **Estimuladores de la Osteogenesis**. Acta Ortop. Castellano-Manch. N° 4 2003. Pág. 53 - 57.
2. Dahlin Ch., GTR **Chapter two. Scientific Background of guided bone regeneration**. Schenk, R. K. Quint. Int. Publish. 34 - 35. 1997.
3. Venturelli A. **Avances en investigación ósea: su importancia para el tratamiento de las atrofas severas de los maxilares**. Rev. Asoc. Odont. Arg. Vol. 88 N° 4 2000 Pág. 369 - 374.
4. Lopez J., Chimenos E., Sánchez J., Castañeda P. **Plasma rico en factores de crecimiento y regeneración ósea**. Dentum 2007, 7 (3): 108 - 112.
5. Moore, W. R.; Graves, S. E. & Bain, G. I. **Synthetic bone substitutes**. A. N. Z. J. Surg., 77: 354 - 61, 2001
6. Ostrosky A., Klurfan F., González J. Injertos autólogos de hueso esponjoso tibial: una alternativa en cirugía máxilofacial e implantológica. RAOA. Vol. 91 N° 2 2003 Pág. 114 - 116.
7. Olate S., De Olivera G., Jaimes M. **Recuperación ósea en procedimientos de reconstrucción y colocación de implantes**. Int. J. Morphol. 25 (3): 649 - 657, 2007.
8. Dinato, Jose Cicero. **Implantes oseointegrados: cirugía y prótesis**. Ed. Artes Médicas. Año: 2003. Pág. 251.
9. Valle Ortiz M., Crespo Romero R., García González V. **Aloinjertos Óseos**. Acta Ortopédica Castellano-Manchega. Vol. I N° 1 2000. Pág. 59 - 62.
10. Consejo C, Ripalda P, Forriol F. **Reparación de un defecto de mandíbula. Estudio experimental macroscópico en ovejas**. Patología del Aparato Locomotor; 2004; 2 (2): 105 - 113.
11. Villa, Luis Martín. **Técnica de injerto del seno maxilar y su aplicación en implantología**. Ed. Masson. Año 2006. Pág. 77 - 91.
12. Fernández Bodereau E., Méndez S., Torassa D. **Principios fundamentales en regeneración ósea; su aplicación para implantes endoóseos**. Parte II. Rev. Asoc. Odont. Arg. Vol. 89 N° 2 Pág. 155 - 162. 2000.
13. Grageda, E. **Platelet-rich plasma and bone graft materials: a review and standardized research protocol**. Implant Dent, 13: 301 - 9, 2004.
14. Thorwarth, M.; Schultze-Mosgau, S.; Kessler, P.; Wiltfang, J. & Schlegel, K. A. **Bone regeneration in osseous defects using resorbable nanoparticulate hydroxyapatite**. J. Oral Maxillofac. Surg., 63: 1626 - 33, 2005.
15. Degidi, M.; Artese, L.; Rubini, C.; Perrotti, V.; Iezzi, G. & Piattelli, A. **Microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in sinus augmentation using Bio-Oss®**. Oral Disease, 12: 469 - 75, 2005
16. Jensen, S. S.; Brogini, N.; Hjorting-Hansen, E.; Schenk, R. & Buser, D. **Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and b-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs**. Clin. Oral Implant. Res., 17: 237 - 43, 2005
17. Kübler, A.; Neugebauer, J.; Oh, J. H.; Scheer, M. & Zoller, J. **Growth and proliferation of human osteoblasts on different bone graft substitutes. An in vitro study**. Implant Dent, 73: 171 - 9, 2004.
18. Suba, Z.; Takács, D.; Matusovits, D.; Barabás, J.; Fazekas, A. & Szabó G. **Maxillary sinus floor grafting with b-tricalcium phosphate in humans: density and microarchitecture of the newly formed bone**. Clin. Oral Impl. Res., 77: 102 - 8, 2006.
19. Tamimi, F. M.; Torres, J.; Tresguerres, I.; Clemente, C.; López-Cabarcos, E. & Blanco, L. J. **Bone augmentation in rabbit calvariae: comparative study between Bio-Oss® and a novel b-TCP/DCPD granulate**. J. Clin. Periodontol, 33: 922 - 8, 2006.
20. Urist MR. **Bone: Formation by autoinduction**. Science 1965; 150: 893 - 899.

21. Urist MR. **Bone Morphogenetic Protein**. En: Habal MB, Reddi AH, Eds Bone Grafts & Bone Substitutes. Filadelfia: WB Saunders, 1992: p. 70 - 83.
22. Urist MR, Strates BS. **Bone formation in implants of partially and wholly demineralised bone matrix**. Clin Orthop Rel Res 1970; 71: 271 - 278.
23. Reddi AH, Wientroub S. **Biologic principles of bone induction**. Orthop Clin North Am 1987; 207 - 212.
24. Glowacki J, Mulliken JB. **Demineralized bone implants**. Clin Plastic surg 1985; 233 - 241.
25. Wenz B, Oesch M, Horst A. **Analysis of the Risk of Transmitting Bovine Spongiform Encephalopathy through Bone Grafts Derived from Bovine Bone**. Biomaterials 2001, 22: 1599 - 1606.
26. Wallace S, Froum S, Tarnow D. **Histologic evaluation of sinus elevation procedure: a clinical report**. Int J Periodont Rest Dent 1996; 16: 47 - 51.
27. Boyne P, James RA. **Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone**. J Oral Surg 1999; 38: 613 - 616.
28. Okubo Y., Bessho K., Fujimura K., Kusumoto K., Ogawa Y., Iizuka T. Expression of bone morphogenetic protein in the course of osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2. Clin Oral Impl Res 2002; 13: 80 - 85.
29. Barboza E, Caúla A, Machado F. Potential of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 in Bone Regeneration. Implant Dentistry 1999; 8 (4): 360 - 67.
30. Lorz P., Trujillo E. Proteínas morfogenéticas de hueso en oseointegración: revisión sistemática de literatura. Rev Fed Od Colombiana 2005; 25 - 30.
31. Toriumi DM., Kotler HS., Luxenberg DP., Holtrop ME., Wang EA., y cols, Mandibular reconstruction with a recombinant evaluation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117: 1101- 12.
32. Hing, K. A.; Wilson, L.F. & Buckland, T. **Comparative performance of three ceramic bone graft substitutes**. The Spine Journal, 2007 (in press).
33. Moghadam, H.; Sándor, G.; Colmes, H. & Clokie, C. **Histomorphometric evaluation of bone regeneration using allogeneic and alloplastic bone substitutes**. J. Oral Maxillofac. Surg., 62: 202 - 13, 2004.
34. Schinini G, Spiler S, Romanelli H. **Reporte clínico e histológico de la regeneración ósea guiada y colocación diferida de implante**. RAOA. Vol. 95 N° 5 2007. Pág. 441 - 444.
35. Miguez D., Cizza N., Wingerter E. **Dos casos clínicos de regeneración ósea guiada con hueso liofilizado humano**. RAOA. Vol. 96 N° 2 pag. 123 - 128 2008.
36. Hislop W., Finlay P., Moos K. **A preliminary study into the uses of anorganic bone in oral and maxillofacial surgery**. Br. J. Oral. Maxillofacial Surg. 31: 149 - 153. 1993.
37. Lekholm, U.; Zarb, GA. **Patient selection and preparation**. In: Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. **Tissue-integrated prostheses: osseointegration in Clinical Dentistry**. Chicago: Quintessence; 1985.
38. Decco O., Engelke W., Reynoso C., Perez M., Barrero J. **Regeneración ósea guiada: microfijación de membranas reabsorbibles en tibia de conejo**. RAOA Vol. 95 N° 2 Pag. 125 - 128 2007.
39. Busser D., Dula K., Hess D., Hirt H., Belser U., **Localized ridge augmentation with autografts and barriers membranes**. Periodontology 2000. vol. 19 151 - 163.
40. Weng B., **Development of resorbable membranes for bone regeneration. Symposium on: "Difficult treatment options for bone regeneration"**. April 6 Zurich, Switzerland 2008.