



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**USO DE LAS PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS COMO  
MEDIADOR BIOLÓGICO PARA LA REGENERACIÓN  
ÓSEA PERIODONTAL.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

MARÍA GUADALUPE GARCÍA FIGUEROA

TUTORA: Esp. ALEJANDRA CABRERA CORIA

ASESORA: C.D. IVONNE ZULY GONZÁLEZ ESTRELLA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A Dios, por ser siempre el más importante, gracias a Él por sus bendiciones para superar cada prueba que me presenta. Siempre estaré infinitamente agradecida por su bondad, sin Él, NADA sería posible.*

*A ti mamá, por ser la mujer fuerte y guerrera, por enseñarme que la constancia y la pasión por lo que haces, siempre lleva al éxito. Te amo mamá.*

*Papá, gracias por darme tu apoyo, muy a tu manera, pero siempre ahí. ¡Lo logré! Te quiero.*

*Mami, se que para ti es un orgullo verme terminar esta etapa de mi vida, se que te sientes igual o más feliz de lo que se sentiría mi abuelo (Q.E.P.D.) si me viera, éste logro es de los tres, por ser mi pilar y poder tener tu apoyo de muchas maneras, por ser como otra hija para ti. Te quiero muchísimo.*

*Joao, Alí, hermanos, gracias por entenderme y escucharme. ¡Los quiero! Fueron un gran apoyo para mi en ésta etapa. GRACIAS.*

*Una parte importante es mi universidad, gracias U.N.A.M. por darme la oportunidad de adquirir nuevos conocimientos día a día. Sino hubiese gritado “Cachorro puma feroz...” en aquel agosto del 2003, no sería quien soy ahora. “POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”*

*Doctoras, Alejandra Cabrera Coria e Ivonne Zuly González Estrella, gracias por tenerme paciencia y guiarme durante este tiempo, gracias por compartir conmigo su conocimiento. ¡Lo logramos!*

*Gracias Doctora Amalia Cruz Chávez, por el apoyo que me dio durante el Seminario, y por darnos la oportunidad de prepararnos de la mano de tan buenos doctores.*

*Tania, gracias por estar ahí en los momentos importantes, buenos y malos, gracias por seguir conmigo a pesar de la distancia. Te quiero muchísimo.*

*Tere, gracias por darnos esa segunda oportunidad, gracias por todo tu apoyo y consejo cuando más lo necesito. Nunca olvidaré que tu fuiste quien me presentó a mi primer paciente. Te adoro.*

*Cyborgs, muchachos sin ustedes y sus ánimos día a día no hubiese podido, los quiero montones.*

*Diana, sabes que siempre voy a estar ahí, gracias por levantarme el ánimo y disfrutar conmigo de esto y más. ¡Te adoro!*

*Pamela, tu más que nadie sabes como fue esto, gracias por ser un ejemplo de dedicación, por empujarme y apoyarme en las veces que ya no podía más. Lo sabes todo, ¡eres la mejor! Te quiero muchísimo, gracias por todo y más. CONTIGO SIEMPRE ES UN PRIVILEGIO.*

*Y por último pero no menos importante, gracias a ustedes, a sus palabras de aliento se hizo posible este trabajo y más. Gracias Iveett por ser parte del mejor equipo que puede existir. Gracias Ricardo por escucharme y leerme, siempre estás ahí. ¡Los quiero!*

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>8</b>
<b>3. ANTECEDENTES .....</b>	<b>9</b>
<b>4. BIOLOGÍA ÓSEA.....</b>	<b>11</b>
<b>5. REGENERACIÓN ÓSEA .....</b>	<b>16</b>
5.1. Actividad proliferativa celular .....	17
5.2. Tipos de cicatrización de los tejidos periodontales.....	20
<b>6. MATERIALES UTILIZADOS PARA LA REGENERACIÓN ÓSEA PERIODONTAL.....</b>	<b>23</b>
6.1. Injerto óseo.....	24
6.1.1. Autólogo o autógeno.....	24
6.1.2. Aloinjerto.....	25
6.1.3. Xenoinjerto.....	26
6.1.4. Aloplástico.....	26
6.2. RTG.....	27
6.2.1. Membranas.....	28
6.2.1.1. Absorbibles.....	29
6.2.1.2. No absorbibles.....	31

6.3. Moléculas señalizadoras.....	33
6.3.1. Derivado de la matriz del esmalte. Emdogain ®.....	36
6.3.2. Plasma rico en plaquetas.....	38
6.3.3. Proteínas morfogenéticas.....	44
6.3.3.1. Definición y características.....	44
6.3.3.2. División o clasificación.....	47
6.3.3.3. Indicaciones de la BMP-2 y la BMP-7.....	63
6.3.3.4. Contraindicaciones de la BMP-2 y la BMP-7.....	68
6.3.3.5. Ventajas de la BMP-2 y la BMP-7.....	69
6.3.3.6. Desventajas de la BMP-2 y la BMP-7.....	71
6.3.3.7. Técnicas quirúrgicas utilizando la BMP-2 .....	73
6.3.3.8. Riesgos y complicaciones de la BMP-2 y la BMP-7 .....	76
<b>7.CONCLUSIONES.....</b>	<b>80</b>
<b>8. FUENTES DE INFORMACIÓN.....</b>	<b>82</b>
<b>9. FUENTES DE IMÁGENES.....</b>	<b>90</b>



## 1. INTRODUCCIÓN

El periodonto está constituido por tejidos duros y blandos. Dentro de los tejidos blandos encontramos a la encía y el ligamento periodontal, y por otro lado, los tejidos duros que incluyen al cemento y el hueso alveolar. En conjunto, cumplen con una función muy importante: dar soporte y protección a los dientes. El periodonto puede sufrir cambios en su homeostasis debido a distintos factores, entre los cuales podemos encontrar la acumulación de placa dentobacteriana en primer lugar, y algunos otros factores pueden ser la interacción de medicamentos, por ejemplo anticonvulsivos (fenitoína), inmunosupresores (ciclosporina A) antihipertensivos del grupo de los bloqueadores de los canales de calcio (nifedipino, verapamilo); enfermedades sistémicas, hábitos nocivos, entre otros.

La enfermedad periodontal es un trastorno que afecta las estructuras de inserción del diente y se caracteriza por una exposición bacteriana que puede fomentar una respuesta destructiva del huésped, lo que lleva a la reabsorción ósea y por último a la posible pérdida de los dientes.

Aunque la enfermedad periodontal inicie dañando la encía, los cambios que posteriormente produce en el hueso alveolar son importantes ya que la altura y densidad ósea se ven afectadas. La reacción del hueso alveolar por naturaleza incluye procesos de producción y resorción, las células encargadas son los osteoblastos y osteoclastos respectivamente. Pero la presencia de resorción ósea como reacción ante la inflamación llega a afectar el pronóstico del o los dientes afectados en la terapia periodontal la cual busca eliminar los factores que provocan tal inflamación para así suprimir el estímulo que lleva a la resorción ósea y permitir que predomine la regeneración ósea.



El tratamiento de la enfermedad periodontal consta de tres fases:

1. *Fase I* (Control personal de placa dentobacteriana, eliminación de cálculo supragingival, y raspados y alisados radiculares) su objetivo es eliminar la causa microbiana y factores que contribuyan a la enfermedad periodontal.
2. *Fase II* (Fase quirúrgica) donde con apoyo de técnicas regenerativas y resectivas se tratan de corregir algunas situaciones anatómicas que puedan favorecer el desarrollo de la enfermedad periodontal.
3. *Fase III* (Fase de mantenimiento o soporte periodontal) en ésta fase se busca mantener el estado de salud periodontal controlando los factores de riesgo que fueron diagnosticados.

Como mencionamos previamente, la fase II del tratamiento periodontal incluye la regeneración que es la reconstrucción de una parte perdida o dañada, de tal manera que el periodonto recupere su anatomía y función.

Las proteínas morfogenéticas (BMP) son proteínas derivadas del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) que tienen como característica la inducción de formación de hueso y cartílago nuevos. Hoy en día existen más de 15 proteínas morfogenéticas, pero únicamente dos han sido aceptadas por la FDA para su uso clínico: BMP-2 y BMP-7. Las BMP son una buena alternativa de regeneración ósea periodontal por sus características osteoinductoras, pero debido a su alto costo no todos los pacientes con enfermedad periodontal que necesiten tratamiento regenerativo tienen acceso a ellas.



---

## 2. OBJETIVOS

### Objetivo general:

Proporcionar la información necesaria sobre el uso de las proteínas morfogenéticas en la regeneración ósea periodontal para que el Cirujano Dentista pueda utilizarlas como alternativa de tratamiento periodontal en pacientes no comprometidos sistémicamente.

### Objetivos específicos:

- Recordar la estructura del tejido óseo.
- Identificar los tipos de cicatrización de los tejidos periodontales.
- Conocer los diferentes materiales utilizados para la regeneración ósea periodontal.
- Determinar las propiedades de las proteínas morfogenéticas.
- Reconocer a las proteínas morfogenéticas como una opción de tratamiento para la regeneración ósea periodontal.
- Conocer el potencial que presentan las proteínas morfogenéticas para considerarlas como una alternativa en el tratamiento periodontal.



### 3. ANTECEDENTES

Desde los tiempos de Hipócrates se sabe que el hueso se caracteriza por tener características de regeneración y reparación.<sup>1</sup>

Cohnheim en 1867 sugirió la presencia de células pluripotenciales de origen mesenquimático (médula ósea), pilares fundamentales en el proceso de regeneración.<sup>2</sup>

En 1938 Levander reportó una serie de experimentos implantando hueso vivo de manera subcutánea e intramuscular, que se obtenía de un raspado o de fragmentos óseos pequeños, diseñados para estudiar la regeneración ósea. En estos experimentos Levander obtuvo hueso regenerado, demostrando que ni el periostio, ni las células superficiales del injerto eran responsables del nuevo crecimiento óseo. Así que propuso que había un agente inductor que se originaba a partir del injerto óseo, posiblemente una sustancia soluble y argumentó que dicha sustancia estaba presente en la sangre.<sup>3</sup>

Tiempo después Urist y sus colaboradores en 1965 utilizaron el nombre de proteína morfogenética (BMP) para referirse a los componentes activos que se encontraban en hueso que eran capaces de inducir una formación celular en sitios ectópicos (intramusculares). Esto lo concluyeron después de realizar estudios en conejos y ratas donde encontraron formación de hueso y cartílago nuevos.<sup>3, 4</sup>

Mientras que Reddi y Huggins en 1972 encontraron que las BMP's son componentes del hueso encargadas de inducir la formación de hueso nuevo en sitios ectópicos (subcutáneos).<sup>4</sup>



En 1988, Wozney y colaboradores, lograron aislar y clonar 40 mg de BMP por medio de cADN (ADN complementario, o ADN copia, secuencia complementaria del ADN mensajero) en 40 kg de hueso bovino.<sup>3, 4</sup>

Un estudio hecho en ratas aplicando BMP-2 reveló que la calidad del hueso formado por la inducción de dicha proteína morfogenética podía ser comparada satisfactoriamente con hueso esquelético.<sup>5</sup>

En 1990 Sampath purifica a partir de hueso bovino la BMP-7 (OP-1), mostrando que su peso molecular es de 18 kDa.<sup>43</sup> Y en 1992 el mismo Sampath concluye que la BMP-7 actúa como estimulante de la diferenciación celular.<sup>6</sup>

En 1996 Cheifetz propone que la BMP-7 es un importante mediador biológico para la regeneración ósea periodontal.<sup>7</sup>

Por último Muschler y Bauer en el año 2000 demuestran que la BMP-7 es una proteína con características osteoinductivas<sup>42</sup>, lo que llevó a que en el año 2001, la FDA (The US Food and Drug Administration) aprobara a la BMP-7 y en el 2002 a la BMP-2 para el uso de la regeneración ósea en humanos.<sup>1</sup>



## 4. BIOLOGÍA ÓSEA

El hueso es un tejido dinámico que mantiene su estructura gracias a un equilibrio entre actividades opuestas, reguladas por la actividad de citoquinas.<sup>2</sup>

Uno de los componentes destacados del sistema estomatognático es el hueso alveolar. Éste es una estructura odontodependiente, ya que se forma junto con los elementos dentarios, los sostiene mientras cumplen su función y desaparece una vez que los dientes se pierden.<sup>2</sup>

Dentro de las características macroscópicas del hueso encontramos que presenta una cavidad central llamada cavidad medular, que aloja a la médula ósea, éste es un tejido hematopoyético.<sup>8</sup>

Esta cavidad central o cavidad medular del hueso está cubierta con endostio, un tejido conjuntivo delgado especializado, que contiene una capa de células osteoprogenitoras y osteoblastos.<sup>8</sup>

Mientras que el periostio es una capa externa que rodea al hueso, formada de tejido conjuntivo denso fibroso, y la capa interna celular incluye células osteoprogenitoras (osteógenas).<sup>8</sup> (Ver Figura 1).

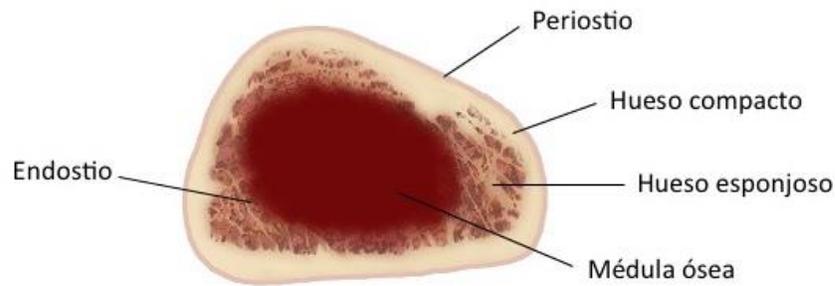


Figura 1. Anatomía ósea. Fuente propia. <sup>A</sup>

Microscópicamente hablando, la formación ósea inducida por biomateriales sea cual fuere el mecanismo que la provoca, refleja principalmente una modificación en el microambiente celular. En general, después del establecimiento de un tejido conjuntivo inmaduro y bien vascularizado, la formación ósea continúa con un reclutamiento, proliferación y diferenciación de células osteoblásticas con secreción de colágeno, proteínas de la matriz y posterior mineralización.<sup>9</sup> (Ver Figura 2)



Figura 2. Componentes del tejido óseo. <sup>B</sup>



El hueso cumple con dos funciones principales: da soporte estructural y es el mayor reservorio de calcio del cuerpo. La matriz ósea se compone de fibras colágenas en particular tipo I y sales minerales como el fosfato de calcio, carbonato de calcio y pequeñas cantidades de fluoruro de calcio y magnesio.<sup>9</sup>

Los minerales se presentan en forma de cristales de hidroxiapatita  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ .<sup>8, 10</sup>

La matriz ósea posee componentes inorgánicos y orgánicos. Dentro de los **componentes inorgánicos** encontramos a los cristales de hidroxiapatita de calcio, compuestos en especial de calcio y fósforo.<sup>8</sup>

La porción inorgánica de hueso constituye alrededor de 65% de su peso seco, además del calcio y el fósforo encontramos otros elementos como bicarbonato, citrato, magnesio, sodio y potasio.<sup>8</sup>

La hidroxiapatita está dispuesta en forma ordenada a lo largo de las fibras colágenas tipo I, éstas se depositan en la región intersticial pero también existen en la región superpuesta. La superficie que no contiene cristales de hidroxiapatita alberga una sustancia con base amorfa, llamada cubierta de hidratación, la cual presenta agua, permitiendo así el intercambio de iones con el líquido extracelular.<sup>8</sup>

El **componente orgánico** de la matriz ósea constituye alrededor del 35% del peso seco del hueso, incluye fibras de colágeno casi exclusivamente del tipo I; éstas fibras colágenas conforman del 80 al 90% del componente orgánico del hueso. Están dispuestas en grandes haces lo que impide que se extraigan con facilidad.<sup>8</sup>



En la matriz ósea también se encuentran varias glucoproteínas, como lo son la osteocalcina que se une a la hidroxiapatita, y la osteopontina que también se une a ella pero posee sitios de unión adicionales para otros componentes y también integrinas que se hallan en osteoblastos y osteoclastos.<sup>8</sup>

La sialoproteína es otra proteína que compone la matriz, ésta tiene sitios de unión para componentes de la matriz e integrinas de osteoblastos y osteocitos, lo que sugiere su participación en la adherencia de estas células a la matriz ósea.<sup>8</sup>

Las **células osteoprogenitoras** derivan de células mesenquimatosas embrionarias y conservan su capacidad para dividirse por mitosis. Se localizan en la capa interna del periostio como recubrimiento de los canales de Havers y el endostio. Tienen la capacidad de diferenciarse en osteoblastos.<sup>8</sup>

Los **osteoblastos** no sólo sintetizan matriz orgánica de hueso sino que también poseen receptores para hormona paratiroidea. Éstas células se derivan de células osteoprogenitoras y se desarrollan bajo la influencia de las “**Proteínas Morfogenéticas Óseas (BMP)**” y el factor de crecimiento transformante  $\beta$ . Los osteoblastos sintetizan los componentes proteicos orgánicos de la matriz ósea como lo son la colágena tipo I, proteoglucanos y glucoproteínas.<sup>8</sup>

Los **osteocitos** son células hematopoyéticas que también se consideran células óseas inmaduras derivadas de osteoblastos que quedan atrapadas en sus lagunas dentro de la matriz ósea calcificada. Aunque los osteocitos parecen células inactivas, y secretan sustancias necesarias para conservar el hueso.<sup>8</sup>

Los **osteoclastos** son células multinucleadas que se originan de las Unidades Formadoras de Colonias Granulocito-Macrófago (UFC-GM) y tienen una función en la resorción ósea. Éstas células se encargan de reabsorber hueso y después de hacerlo sufren apoptosis.<sup>8</sup> (Ver Figura 3).

El hueso es una de las sustancias más duras y fuertes del cuerpo. Su dureza y fuerza se deben a la conjunción de cristales de hidroxapatita con colágena. Cuando se extrae el componente orgánico del hueso, el esqueleto mineralizado mantiene todavía su forma original pero se torna en extremo frágil y puede fracturarse con gran facilidad.<sup>8</sup>

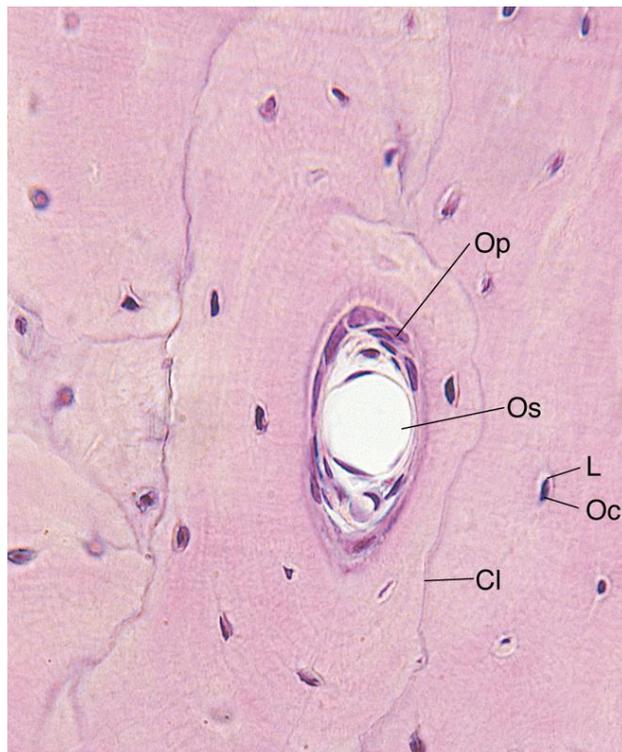


Figura 3. Micrografía donde se puede observar un osteocito (Os), una laguna de Howship que alberga un osteoclasto (Oc), de igual manera se observa una osteona (Os) y células osteoprogenitoras (Op).<sup>C</sup>



## 5. REGENERACIÓN ÓSEA

El hueso alveolar se encuentra sometido a procesos continuos de remodelación regulados por factores sistémicos como la hormona paratiroidea, vitamina D3, insulina, hormona del crecimiento, glucocorticoides, proteína morfogenética ósea, factor de crecimiento transformante  $\beta$ , factor de crecimiento semejante a insulina, factor de crecimiento fibroblástico y factor de crecimiento derivado de plaquetas.<sup>9</sup>

La terapia periodontal regenerativa comprende técnicas que son particularmente designadas a restaurar estructuras del sistema de soporte del diente que fueron perdidas por periodontitis o trauma gingival.<sup>5</sup>

El término regeneración según el glosario de términos de Periodoncia se define como “*la reconstrucción de un tejido dañado o perdido*” de tal manera que se restablezca en anatomía y función dicho tejido.<sup>5,11</sup>

Así mismo el glosario define a la regeneración periodontal como “*la restauración del periodonto perdido*”.<sup>11</sup>

Los procedimientos de regeneración periodontal están destinados a favorecer una nueva inserción del ligamento periodontal mediante la unión de fibras periodontales al cemento y hueso recién formados.<sup>5</sup>

La regeneración del ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar generalmente se lleva en semanas o meses.<sup>5</sup>

Regenerar es volver al gen, retomar los principios de génesis o recordar la primera generación que se desarrolla a partir de uno o varios genes para que célula a célula expresen una gran variedad de señales moleculares y



factores de crecimiento mitogénicos (PDGF o FGF-2) que expanden la población celular y factores de crecimiento morfogénicos como las proteínas morfogénicas óseas (BMP) que derivan a poblaciones celulares con potencial génico para la angiogénesis, osteogénesis, fibrogénesis y cementogénesis.<sup>12</sup>

### **5.1. Actividad proliferativa celular**

La regeneración periodontal constituye un complejo proceso multifactorial regulado por la interacción entre células, hormonas, factores de crecimiento y matriz extracelular.<sup>1</sup> El glosario de términos de Periodoncia define a la regeneración periodontal como la *“restauración del periodonto perdido”*.<sup>11</sup>

El hueso es un tejido vivo que presenta un continuo recambio celular mediado por las células óseas (osteoblastos y osteoclastos), formando las unidades de recambio óseo. En la remodelación ósea influyen una serie de factores humorales que actuarán a nivel sistémico como la hormona paratiroidea (PTH), segregada por la glándula paratiroides, y que controla los niveles de calcio y de fósforo en la sangre. El aumento de liberación de PTH determina una mayor actividad osteoclástica, con incremento en los niveles de calcio en sangre. Por otra parte la vitamina D colabora con la PTH aumentando la osteoclastia con la consiguiente liberación de calcio en la sangre. En cambio la calcitonina también llamada tirocalcitonina, estimula la reducción de calcio en la sangre e inhibe la reabsorción de la matriz ósea, ya que reduce el número y la actividad de los osteoclastos.<sup>13</sup>

Otras hormonas que aumentan la reabsorción ósea son los glucocorticoides y los niveles elevados de hormona tiroidea en sangre. Los glucocorticoides reducen la absorción de calcio en el intestino. El exceso de hormona tiroidea



provoca un aumento en la resorción ósea inducida por los osteoclastos. Sin embargo esta hormona, la hormona tiroidea, al igual que la hormona del crecimiento, a concentraciones normales aumentan la formación ósea. Las hormonas sexuales como los estrógenos también aumentan la formación ósea, de ahí su empleo en el tratamiento de la osteoporosis.<sup>13</sup>

Los factores de crecimiento representan una clase de mediadores biológicos que regulan las actividades celulares críticas, incluyendo la migración, proliferación, diferenciación y síntesis de matriz ósea. Desde finales de los años 80's se ha aumentado el conocimiento para saber como los factores de crecimiento influyen en la reparación y regeneración de los tejidos, apoyando la regeneración en varios entornos y acelerando los procesos de cicatrización.<sup>14</sup>

Entre las principales funciones de los factores de crecimiento está el estimular la replicación celular (mitogénesis) de las células osteoprogenitoras que son también parte de la cicatrización tisular del tejido conectivo. También estimulan la replicación de las células endoteliales, produciendo la creación de nuevos capilares en el tejido de cicatrización (angiogénesis), que es una parte fundamental en el proceso de cicatrización.<sup>13</sup>

**Proteínas morfogenéticas óseas (BMP):** Forman parte de la subfamilia del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ). Urist y colaboradores en 1982 aislaron una de estas proteínas de matriz de hueso desmineralizado. El término BMP's describe la función de morfogénesis pero sabemos que tienen efecto en proliferación, apoptosis y diferenciación celular. Estimulan la diferenciación osteoblástica y la formación ósea. Actualmente se identifican cerca de 15 BMP's, de las cuales aprobadas por la FDA para la regeneración ósea solo se encuentran las BMP-2 y BMP-7.<sup>2, 13</sup>



**Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF):** Es una proteína que se almacena en los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas y se libera cuando las plaquetas se agregan iniciando la cascada de coagulación. También es producido por otras células como los macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, fibroblastos y músculo liso.<sup>13</sup> Estimula la actividad mitógena y quimiotáctica de osteoblastos y células indiferenciadas del ligamento periodontal. También tiene fuertes efectos en la angiogénesis y actúa sobre otros factores de crecimiento. Es mitógeno para células de tejido conjuntivo, quimiotáctico para fibroblastos, células musculares lisas, neutrófilos y mononucleares.<sup>15, 16</sup>

**Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF):** Es una proteína homodimérica cuya secuencia de aminoácidos tiene una similitud del 24% con PDGF pero uniéndose a diferentes receptores induce diferentes efectos biológicos. Es un mitógeno potente y selectivo para células endoteliales. Tiene una acción angiogénica y es mitógeno para fibroblastos, células vasculares, células del músculo liso, células endoteliales y granulosa.<sup>15</sup>

**Factor de crecimiento transformante (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ):** Promueve la transformación de fibroblastos en cultivos celulares. El **TGF- $\alpha$**  tiene su origen en las células epiteliales y estimula a dicho tejido. El **TGF- $\beta$**  tiene su origen en hueso y plaquetas, sus efectos son proliferativos<sup>14</sup>, antiproliferativos, diferenciadores, antidiferenciadores, dependiendo del tipo y madurez celular. **TGF- $\beta$**  tiene su principal fuente en las plaquetas y el tejido óseo, estimula la síntesis de colágeno tipo I, fibronectina, osteonectina, inhibe a los osteoclastos pero promueve la reabsorción por un mecanismo que depende de las prostaglandinas. Modula la proliferación celular generalmente como supresor, y mejora la disposición de la matriz extracelular aumentando la síntesis e inhibiendo la degradación.<sup>15</sup>



**Factor de crecimiento insulínico I y II (IGF I y IGF II):** Son una familia de proteínas séricas de cadena simple que muestran una secuencia homóloga en un 49% a la proinsulina. Son sintetizados por el hígado, músculo liso, placenta, hueso y sangre. Da lugar a la diferenciación y proliferación de osteoblastos, además de colágeno tipo I. Actúa como factor de crecimiento de progresión estimulando la síntesis de ADN.<sup>16</sup>

**Factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico (FGF-a, FGF-b):** Son proteínas de cadena sensible que se unen a la heparina y ejercen efectos mitógenos y quimiotácticos sobre las células de origen mesodérmico y neuroectodérmico como células endoteliales, fibroblastos, osteoblastos, condrocitos, células de músculo liso y mioblastos esqueléticos. Son importantes en la regeneración tisular, estimulando las células endoteliales, fibroblastos, queratinocitos, condrocitos y mioblastos. Estimulan la formación de tejido óseo, y la regeneración periodontal.<sup>15, 16</sup>

**Factor de crecimiento epidérmico (EGF):** La molécula precursora de este factor de crecimiento es una glucoproteína de membrana de gran tamaño que por proteólisis origina un fragmento de 53 aminoácidos, y su estructura es similar al FGF  $\alpha$ . Aumenta la migración, división celular y síntesis de fibronectina. Estimula la mitosis de fibroblastos, queratinocitos y acelera el cierre de heridas.<sup>14-16</sup>

## 5.2. Tipos de cicatrización de los tejidos periodontales

El proceso de formación de hueso se realiza mediante secuencias intramembranas (directas) o endocondrales (indirectas). La formación de hueso endocondral implica la formación de cartílago intermedio que finalmente se oscifica presentando las características propias del hueso



maduro. En ambos mecanismos la inducción de hueso y cartílago se produce a través de una interacción epitelio-mesénquima que inicia la diferenciación celular específica.<sup>1</sup>

Frente a un daño del hueso por trauma, las células locales restauran la forma y función ósea. Las células locales son determinadas osteoprogenitoras. Los pericitos, que son células del tejido conjuntivo, localizados a lo largo del exterior de capilares y vénulas pequeñas, llegan a la herida de 3-5 días después a través de las terminaciones capilares en desarrollo. Estos pericitos se pueden convertir en osteoblastos por interacciones endógenas con BMP's.<sup>2</sup>

Se ha demostrado que las células osteoprogenitoras derivadas de la médula ósea sufren diferenciación osteoblástica en respuesta a BMP's y otros factores de crecimiento. Los osteoblastos activos se presentan de 1-10 semanas después y luego desaparecen por apoptosis. Se anclan a la matriz por proteínas específicas y una vez sujetas a la matriz madura, las células no tienen oportunidad de secretar matriz ni dividirse, ellas se denominan ahora ya osteocitos. Su metabolismo es crucial para la vida y homeostasis ósea. Los moduladores para el desarrollo de osteoclastos son interleucinas 1, 3, 6, 11 y el TGF- $\alpha$ . La matriz extracelular proporciona señales reguladoras e instrucciones ofreciendo una superficie de anclaje para factores solubles como BMP's y factores de crecimiento. Los mecanismos homeostáticos que rigen el funcionamiento de las BMP's y los factores de crecimiento, su crecimiento, almacenamiento, protección, cinética de liberación e inactivación implica a la matriz y a las células así como a sus receptores que son los que responden a dichas proteínas.<sup>5</sup>



---

Para lograr la regeneración son fundamentales ciertos factores como son: las células, sustancia fundamental insoluble, moléculas solubles y el entorno mecánico y vascular.<sup>2</sup>

La respuesta positiva a la regeneración por parte del organismo puede alterarse en diferentes situaciones como son: infección, por inactivación de células osteocompetentes e inhibición de la angiogénesis, pérdida del coágulo por aspiración por parte del paciente, limitación de la vascularización, respuesta inmune disminuida, etc.<sup>2, 5</sup>



## 6. MATERIALES UTILIZADOS PARA LA REGENERACIÓN ÓSEA PERIODONTAL

Después de conocer los diferentes mecanismos de la regeneración ósea, teniendo en cuenta la relación de matriz-células óseas y tratando de aprovechar la comunicación molecular entre ambos se han utilizado diferentes materiales que incluyen injertos óseos autólogos, materiales alogénicos, xenogénicos, sustitutos óseos, técnicas de regeneración ósea guiada y el uso de proteínas morfogenéticas.<sup>9, 17</sup>

En este sentido los diferentes materiales utilizados pueden actuar por al menos uno de los siguientes tres mecanismos:

**Osteogénesis:** Síntesis de hueso nuevo a partir de células derivadas del injerto o del huésped. Requiere de células capaces de generar hueso.<sup>5, 9, 17</sup>

**Osteoinducción:** Es un proceso que estimula la osteogénesis, por el que las células madre mesenquimatosas son reclutadas en la zona receptora y a su alrededor para diferenciarse en condroblastos y osteoblastos. La diferenciación y el reclutamiento son modulados por factores de crecimiento derivados de la matriz del injerto, cuya actividad es estimulada al extraer el mineral óseo. Las BMP's poseen esta propiedad osteoinductiva.<sup>5, 9, 17</sup>

**Osteoconducción:** Es un proceso por el cual el material provee un ambiente, estructura o material físico apropiado para la aposición de hueso nuevo. Se desencadena un crecimiento tridimensional de capilares, tejido perivascular, y células madres mesenquimatosas, desde la zona receptora del huésped hacia el injerto. Este andamiaje permite la formación de hueso



nuevo mediante un patrón previsible, determinado por la biología del injerto y el entorno mecánico de la interfase huésped-injerto.<sup>5, 9, 17</sup>

## **6.1. Injerto óseo**

El injerto óseo ideal debería tener estas tres propiedades además de ser biocompatible y proporcionar estabilidad biomecánica.<sup>17</sup>

Se puede definir biocompatibilidad cuando un material se considera compatible y solo provoca reacciones deseadas o tolerables en el organismo vivo.<sup>17</sup>

Existen diferentes tipos de injertos, entre los cuales se encuentran:

### **6.1.1. Autólogo o autógeno**

Actúa a través de los tres mecanismos biológicos: osteogénesis, osteoconducción y osteoinducción.<sup>5, 9, 17, 18</sup>

El hueso obtenido del propio paciente. Puede ser de hueso esponjoso, corticales vascularizadas o corticales no vascularizadas y los distintos tipos de injertos pueden tener distintas propiedades. El mejor material de relleno es el hueso autólogo corticoesponjoso que puede formar hueso nuevo por osteogénesis, osteoconducción y tiene capacidad antigénica.<sup>5, 9, 17, 18</sup>

Se obtienen de sitios intraorales (mentón, tuberosidad del maxilar, rama ascendente) que se usan para pequeños defectos o bien sitios extraorales (cresta ilíaca, tibia y calota) cuando se requiere mayor cantidad. La elección



de cada abordaje dependerá del tipo, tamaño y forma de defectos óseos, la experiencia clínica y del criterio del profesional.<sup>5, 9, 17, 18</sup>

Sin embargo, la obtención de autoinjertos óseos requiere un procedimiento quirúrgico en el sitio donante con el consiguiente riesgo de morbilidad postoperatoria, infección, dolor, hemorragia, debilidad muscular, lesión neurológica, entre otras. También aumenta considerablemente el tiempo quirúrgico y en algunos casos la cantidad de injerto extraído puede ser insuficiente.<sup>5, 9, 17, 18</sup>

### **6.1.2. Aloinjerto**

También llamado injerto alogénico o injerto homólogo. Procede de individuos de la misma especie, pero genéticamente diferentes. Se puede clasificar según su procesamiento en:

- Aloinjerto congelado
- Aloinjerto liofilizado (secado en frío)
- Aloinjerto liofilizado y desmineralizado
- Hueso irradiado<sup>5, 9, 17, 18</sup>

Aunque este material se diga que es osteoinductor, por los resultados obtenidos a través de estudios experimentales en tejidos extraóseos (tejido celular subcutáneo) se consideran biocompatibles y osteoconductores.<sup>5, 9, 17</sup>

Las ventajas del aloinjerto incluyen su disponibilidad en cantidades importantes y diferentes formas y tamaños, no se sacrifican estructuras del huésped y no hay morbilidad del sitio donante. Las desventajas se relacionan



con la calidad del tejido óseo regenerado, que no siempre es previsible. Necesitan de un procesado para eliminar su capacidad antigénica.<sup>5, 9, 17, 18</sup>

### **6.1.3. Xenoinjerto**

También llamado injerto heterólogo. De origen natural que proviene de otra especie (animales) y contiene los minerales naturales del hueso. Tiene propiedades osteogénicas.<sup>17, 18</sup>

Por ejemplo el hueso bovino y derivado del coral (Ostrix ®, Osteogen ®, Bio-Oss ®, Interpore ®).<sup>5, 9, 17, 18</sup>

En diversos estudios se ha comprobado que el Bio-Oss® ofrece verdaderas ventajas en zonas de alta demanda estética, ya que sirve como apoyo para el tejido blando. Sus propiedades son similares a las del hueso humano por lo que la estructura porosa del mismo ofrece espacio para las células sanguíneas y el depósito de nuevo hueso, soportando la adhesión de los osteoblastos que son los responsables de la formación ósea.<sup>5, 9, 17, 18</sup>

### **6.1.4. Aloplástico**

Denominado también sintético. Proveniente de materiales fabricados sintéticamente. Se encuentra de varias formas, tamaños y texturas. La respuesta biológica ósea dependerá de la técnica de fabricación, la cristalinidad u organización de las sales de calcio, porosidad y grado de reabsorción.<sup>5, 9, 17, 18</sup>



Puede ser:

- Cerámico: Es el de uso más común, por ejemplo el fosfato de calcio sintético (hidroxiapatita y fosfato tricálcico).
- Polímero: Como Bioplan ®, HTR ®.
- Vidrio cerámico bioactivo: Compuesto de sales de calcio y fosfato, sales de sodio y silicio (Bioglass ®, Perioglas ®, Biogran ®).<sup>5, 9, 17, 18</sup>

Los materiales osteoconductivos deben tener una porosidad que permita la vascularización y provea un área de adherencia a las células osteogénicas.<sup>9, 17, 18</sup>

## 6.2 RTG

El glosario de términos de Periodoncia en el 2001 define a la regeneración como: *“El proceso biológico a través del cual la estructura y función de los tejidos perdidos es completamente restaurada”*.<sup>11</sup>

Lindhe refiere que la regeneración tisular guiada (RTG) es una técnica de regeneración de tejidos periodontales utilizada en casos de defectos infraóseos, lesiones en zona de furcas, entre otras, las cuales se dan a causa de la enfermedad periodontal.<sup>18</sup>

Mientras que el glosario de términos de Periodoncia define a la regeneración tisular guiada como *“El procedimiento terapéutico quirúrgico que intenta regenerar estructuras periodontales perdidas a través de una respuesta tisular diferencial. La regeneración ósea guiada se refiere al aumento de la cresta ósea mediante procedimientos regenerativos óseos, utilizando*



*materiales de barrera como el politetrafluoroetileno expandido, el ácido poliláctico, el sulfato de calcio y el colágeno, los cuales se emplean con la esperanza de separar al epitelio de la raíz o de la superficie ósea existente, ya que interfieren con el proceso de regeneración.”<sup>11</sup>*

Impide la migración apical del epitelio mediante la colocación de una membrana entre el colgajo y la superficie radicular, evitando el contacto del tejido conectivo con la superficie radicular.<sup>18</sup>

Además de favorecer la repoblación selectiva de la zona de la herida, la barrera física que brinda la RTG también da protección al coágulo sanguíneo durante las primeras etapas de la regeneración garantizando el mantenimiento del espacio para el crecimiento del nuevo tejido periodontal.<sup>19</sup>

### **6.2.1. Membranas**

Las membranas son barreras físicas que se interponen entre el tejido conectivo periodontal y la superficie radicular previamente tratadas en cirugía, con el fin de detener el tejido conectivo gingival y de que el epitelio oral migre apicalmente lejos de la superficie radicular y juntos generen un espacio protegido sobre el defecto que permita que las células del ligamento periodontal remanentes pueblen selectivamente la superficie radicular; se han observado cantidades de nuevo cemento, hueso y ligamento periodontal funcional. Se ha afirmado que la membrana no inhibe directamente el crecimiento epitelial sino que protege al coágulo sanguíneo.<sup>18</sup>

El desarrollo de membranas para la RTG han demostrado su utilidad para asistir y ayudar a los injertos óseos, resistiendo las fuerzas desfavorables transmitidas a través del colgajo, previniendo el colapso del material del



injerto y manteniendo un espacio para que el coágulo formado se deposite y así favorezca la regeneración.<sup>9</sup>

Dentro de los materiales de barrera, encontramos las membranas para osteopromoción o Regeneración Tisular Guiada.<sup>9</sup>

La 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.<sup>9</sup>

En la actualidad existen dos grupos de membranas para regeneración.<sup>9</sup>

#### **6.2.1.1. Absorbibles**

Las membranas bioabsorbibles se han desarrollado principalmente para evitar un segundo tiempo quirúrgico para la eliminación de la membrana. Existen diversos materiales de los cuales están formadas, como por ejemplo: polímeros poliglucósidos sintéticos (polímeros de ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poliláctico/poliglicólico), colágeno y sulfato de calcio.<sup>5</sup>

La eficacia clínica de las membranas bioabsorbibles depende de su capacidad para conservar su integridad física y estructural durante las primeras 6 a 8 semanas después de la intervención quirúrgica, para después de este intervalo de tiempo ser absorbidas gradualmente.<sup>5</sup>

Los productos químicos y modificaciones estructurales como son la polimerización se incorporan a las membranas bioabsorbibles para extender su tiempo de absorción y así aumentar su eficacia clínica. Sin embargo, la tasa de reabsorción de colágeno prolongada no siempre resulta benéfica



para la regeneración periodontal. Es posible que las membranas solo mantengan su integridad física durante 6 semanas y después de este tiempo prolonguen su retención que puede ser perjudicial para el proceso de cicatrización.<sup>5</sup>

Las membranas de colágeno, compuestas principalmente por colágeno tipo I bovino y porcino, se utilizan con éxito en el tratamiento de defectos periodontales. Son particularmente adecuadas para la RTG, ya que el colágeno es quimiotáctico y estimula la proliferación de fibroblastos, y actúan como una barrera para la migración de células epiteliales proporcionando hemostasia, sirven como andamio para la vascularización y el crecimiento del tejido. Pueden ser conformadas y adaptadas fácilmente. Estas membranas son reabsorbidas por la actividad enzimática de los macrófagos y neutrófilos.<sup>5</sup>

Los polímeros degradables constituyen el segundo grupo importante de membranas bioabsorbibles. Estas membranas se forman por la copolimerización de ácido láctico y poli-ácido glicólico formando poli-ácido glicólico-láctico. Estas membranas sintéticas permanecen intactas durante 20 semanas o más, dependiendo de su composición polimérica. Después se degradan por hidrólisis de los enlaces éster y se eliminan a través de vías metabólicas como dióxido de carbono y agua. Aunque estas membranas se consideran biocompatibles, su hidrólisis se acompaña de una respuesta inflamatoria local. La respuesta inflamatoria no se considera nociva, pero no se sabe en qué medida puede afectar a la regeneración de los tejidos periodontales.<sup>9</sup>

El sulfato de calcio puede actuar como una membrana y se ha utilizado en la RTG. Este material ofrece una buena adaptación a los márgenes del defecto periodontal y se absorbe en 30 días sin desencadenar una respuesta

inflamatoria. Desafortunadamente, la mayoría de los datos sobre el uso del sulfato de calcio en la RTG provienen de estudios con un pequeño número de casos, dificultando su adecuada evaluación y efectividad clínica.<sup>9</sup>

### 6.2.1.2. No absorbibles

Las membranas no absorbibles hechas de hidroxipropilmetilcelulosa (Millipore ®. Bedford, Massachusetts, USA), se utilizaron con éxito en el primer caso de RTG. Sin embargo, estas membranas eran muy frágiles y con frecuencia tienden a romperse, lo que limitaban su uso clínico. Más tarde fueron reemplazadas por membranas de politetrafluoroetileno expandible (ePTFE) no reabsorbibles (Gore-Tex®) diseñadas específicamente para regeneración periodontal.<sup>19</sup> (Ver Figura 4).

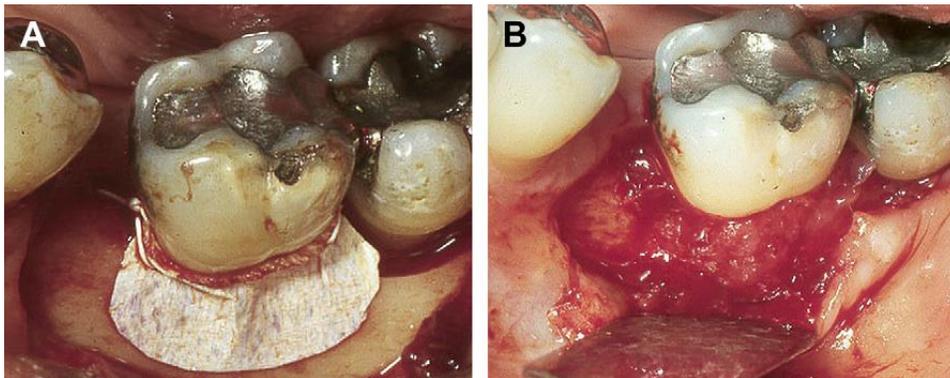


Figura 4. Tratamiento de defecto de furca con membrana no absorbible (Gore- Tex ®)  
A) membrana adaptada cubriendo el defecto. B) segundo procedimiento quirúrgico para  
remover la membrana, 6 semanas después. <sup>D</sup>



Las membranas de politetrafluoroetileno (ePTFE) son biocompatibles y ejercen su función mediante la exclusión de células indeseables que migran a los tejidos periodontales y de igual manera proporcionan espacio para el crecimiento interno para la inserción periodontal.<sup>19</sup>

El ePTFE es un polímero biocompatible sintético que consta de una cadena larga principal de carbonos a la que se unen átomos de flúor. Esta membrana se compone de un área oclusiva celular interna y una región externa para la adherencia celular. Debido a esta configuración particular, las membranas de ePTFE pueden excluir selectivamente la migración de las células epiteliales y de tejido conjuntivo gingival e integrarse con hueso y tejido conectivo del margen del defecto periodontal. Este material no sólo posee una rigidez adecuada para permitir la creación y mantenimiento de un espacio aislado en el que se formará tejido nuevo, sino también es suficientemente flexible para permitir la adaptación adecuada al defecto. Las membranas de ePTFE están disponibles en diversas configuraciones y tamaños, no reforzadas y reforzadas con titanio.<sup>19</sup>

Las reforzadas con titanio están especialmente indicadas cuando la anatomía del defecto no es de apoyo como por ejemplo en los defectos óseos de una pared.<sup>19</sup>

Aunque se han demostrado excelentes resultados clínicos con el uso de membranas de ePTFE, éstas están asociadas a una alta frecuencia de exposición temprana en el medio ambiente oral, lo que compromete su eficacia.<sup>19</sup>

Además este tipo de membranas deben ser eliminadas después de 6 a 8 semanas en un segundo procedimiento quirúrgico.<sup>1</sup>



### 6.3. Moléculas señalizadoras

Todas las células reciben señales desde su medio y responden a éstas. Mientras que las células procariotas y las de los organismos eucariotas unicelulares son en gran medida autónomas, el comportamiento de cada célula en plantas y animales pluricelulares ha de ser regulado cuidadosamente para satisfacer los requerimientos del organismo como un todo. Esto se consigue a través de un amplio repertorio de moléculas señalizadoras que, bien son secretadas, o se expresan en la superficie celular, las cuales se unen a receptores expresados en otras células, integrando y coordinando de esta manera las funciones de las distintas células individuales que constituyen organismos tan complejos como el ser humano.<sup>20</sup>

La unión de la mayoría de estas moléculas señalizadoras a sus receptores provoca una cascada de reacciones intracelulares que son las que regulan en gran medida los diferentes aspectos del comportamiento celular, incluyendo su metabolismo, motilidad, proliferación, supervivencia y diferenciación.<sup>20</sup>

Son muchos los diferentes tipos de moléculas que transmiten información entre las células de los organismos pluricelulares. Aunque todas ellas actúan como ligandos que se unen a receptores expresados por las células diana, existe una variabilidad considerable en la estructura y función de los distintos tipos de moléculas que actúan como transmisores de señales. En cuanto a su estructura, el rango de complejidad de las moléculas señalizadoras utilizadas por plantas y animales varía desde los gases sencillos hasta las proteínas. Algunas de estas moléculas transmiten las señales a través de largas distancias, mientras que otras actúan localmente transfiriendo la información entre células vecinas. Además, las moléculas señalizadoras



difieren en su modo de acción sobre las células diana. Algunas de estas moléculas son capaces de atravesar la membrana plasmática y se unen a receptores intracelulares en el citoplasma o en el núcleo, mientras que la mayoría se unen a receptores que son expresados en la superficie de las células diana.<sup>20</sup>

En la década de los 90's surgió el concepto de ingeniería tisular. El cual incluye tres elementos clave: las moléculas de señalización, los anclajes y las células madre. La introducción activa de uno o más de estos factores habilitados mejora la regeneración de los tejidos. Dentro de la terapia periodontal, las células madre mesenquimales y/o células progenitoras que pueden encontrarse en el ligamento periodontal, juegan un papel importante para la regeneración de los tejidos periodontales.<sup>21</sup> (Ver Figura 5).

Uno de los métodos más eficientes de señalización celular es mediante citoquinas o factores de crecimiento. Por lo tanto hay investigaciones en las que se acelera la regeneración tisular por aplicación tópica de citoquinas recombinantes o factores de crecimiento, en los cuales encontramos a las BMP's.<sup>22</sup>

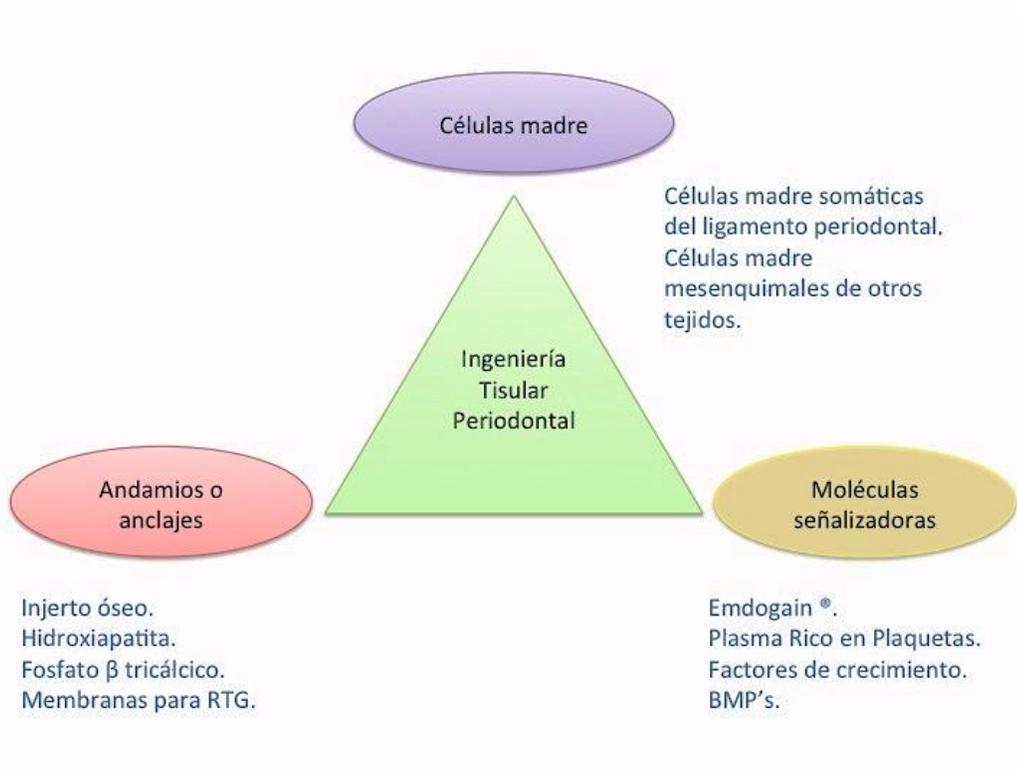


Figura 5. Elementos necesarios para la regeneración. <sup>E</sup>



### 6.3.1. Derivado de la matriz del esmalte. Emdogain ®

Derivado de la matriz del esmalte (EMD) es el agente bioactivo que se comercializa con el nombre de Emdogain ®. Se deriva de los dientes porcinos sin erupcionar, esta compuesto de amelogeninas y enzimas. Reproduce los mecanismos de desarrollo de las proteínas de la matriz del esmalte jugando un papel crítico en la cementogénesis.<sup>5, 23</sup>

Las amelogeninas son una familia de proteínas de la matriz extracelular que regulan la iniciación y el crecimiento de los cristales de hidroxiapatita durante la mineralización del esmalte. Se cree que esta proteína interviene en la formación del cemento basándose en la evidencia que durante el desarrollo embrionario, éstas proteínas del esmalte intervienen en la formación de dentina radicular.<sup>24</sup>

Si bien el efecto primario esperado con las proteínas del esmalte es la regeneración del cemento, la exposición de células del ligamento periodontal a las mismas generan un aumento en la proliferación celular, síntesis de proteínas y aumento en el número de los nódulos mineralizados.<sup>24</sup>

Dada la participación de las proteínas del esmalte durante este proceso de formación, se estudió la posibilidad de aplicarlas sobre las superficies radiculares expuestas en pacientes que sufrieron enfermedad periodontal, para intentar mejorar la respuesta de cicatrización. Para ello en 1982, la casa Biora produjo a partir de la obtención de proteínas de la matriz del esmalte porcinos jóvenes, el producto Emdogain ®.<sup>24</sup> (Ver Figura 6).



Figura 6. Producto Emdogain. <sup>F</sup>

Básicamente está constituido por la proteína amelogenina solubilizada en una solución vehículo estéril (alginato propilen glicol) para poder ser usada en la clínica.<sup>24</sup>

Se utiliza en el tratamiento de defectos infraóseos con o sin técnicas de regeneración tisular guiada, en tratamiento de recesiones gingivales y en defectos de furca clase II junto con RTG.<sup>24</sup>



### 6.3.2. Plasma rico en plaquetas

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un concentrado de plaquetas que contiene factores de crecimiento incluyendo PDGF, e IGF, se ha demostrado que tiene efectos positivos en la regeneración de tejidos periodontales.<sup>23</sup>

En 1994, Tayapongsak y colaboradores emplearon la adición de un adhesivo de fibrina autógena al hueso esponjoso durante la reconstrucción mandibular. Para ello separaron de una muestra de sangre sus componentes, y emplearon la fracción plasmática como crioprecipitado. Observaron una consolidación ósea precoz, que se atribuyó al mayor número de células osteocomponentes que quedaban en la red de fibrina.<sup>25, 26</sup>

En 1997, Whitman presenta un gel de plaquetas como alternativa autóloga al adhesivo de fibrina en cirugía oral y maxilofacial, utilizándolo como adhesivo tisular y para la consolidación de injertos córtico-esponjosos en los maxilares.<sup>25, 26</sup>

Marx y colaboradores en 1998, observaron que el PRP aumentaba la concentración de plaquetas en los injertos, identificando los siguientes factores de crecimiento: PDGF y TGF-  $\beta$ . Su observación concluyó en que:

- La adición de PRP acelera la velocidad de formación ósea y el grado de formación ósea durante 6 meses.
- Es posible secuestrar, concentrar y añadir un mayor número de plaquetas (y en consecuencia de factores de crecimiento) a los injertos óseos.
- Las células madres de la médula esponjosa contienen receptores para los factores de crecimiento.<sup>25, 26</sup>



Es así como se introduce el plasma rico en plaquetas para la regeneración ósea periodontal.<sup>25, 26</sup>

El coágulo de sangre es el foco central que inicia el proceso de cicatrización de tejidos blandos y también la regeneración ósea. Un coágulo hemático natural contiene 95% de hematíes, 5% de plaquetas y menos de 1% de leucocitos en una malla de numerosos filamentos de fibrina. Un coágulo rico en plaquetas contiene 4% de células rojas, 95% de plaquetas y 1% de leucocitos. La utilización del plasma rico en plaquetas (PRP) es una estrategia simple para enriquecer el coágulo natural formado en el proceso de cicatrización normal, para iniciar un proceso de cicatrización más rápido.<sup>13</sup>

Desde 1990, se han reconocido varios componentes de la sangre que representan una parte del proceso de cicatrización natural y se añaden en los tejidos en la cicatrización o a los lechos quirúrgicos como un concentrado para así potenciar la cicatrización. Estos componentes hemáticos específicos incluyen los factores de crecimiento plaquetario (PDGF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), el factor de crecimiento tipo insulínico (IGF), el factor de crecimiento epidermal (EGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).<sup>13</sup>

Se ha visto aumento en la proliferación y diferenciación osteoblástica en humanos y aumento de síntesis de la matriz extracelular cuando se cultivan osteoblastos en factores de crecimiento plaquetarios.<sup>2</sup>

El plasma rico en plaquetas se puede utilizar en diferentes situaciones clínicas como son el manejo de áreas postextracción, en regeneración periimplantaria, en el tratamiento de defectos óseos, post-tratamiento de quistes y otras patologías, en combinación con injertos autólogos en bloque de



mentón o rama mandibular, tanto para la zona receptora como la donadora, elevaciones sinusales y en injertos de tejidos blandos.<sup>2</sup>

Dadas las ventajas conocidas por la presencia de factores de crecimiento durante los procesos de cicatrización, se ha desarrollado una técnica para la obtención de un coágulo rico en factores de crecimiento y de fácil aplicación en la consulta ambulatoria.<sup>21</sup>

El PRP es obtenido de la sangre autógena a través de un proceso que utiliza el principio de la separación celular por centrifugación diferencial (plasmaféresis), en el cual se extrae la sangre, se separan las distintas fases y se obtienen aquellas de mayor interés. La técnica la desarrolla Marx en 1998.<sup>27, 28</sup>

El protocolo utiliza pequeños volúmenes de sangre del mismo paciente (10 a 30 cc) al cuál se le agrega 5 cc de citrato sódico para evitar su coagulación.<sup>22, 24, 29</sup>

A través de un proceso de centrifugado, la técnica de Marx emplea un doble centrifugado donde el primer giro llamado giro fuerte o giro de separación, es a una velocidad de 5 600 rpm, obteniendo la separación de las células rojas del resto de los componentes de la sangre, mientras que el segundo giro o giro suave, es a una velocidad de 2 400 rpm, que separa y une fuertemente a las plaquetas, células blancas y un pequeño número de células rojas residuales del plasma, ambos procedimientos se realizan en un tiempo de 15 minutos; y la técnica de Anitua propone un solo giro, centrifugando el plasma a 1 800 rpm durante 8 minutos<sup>30</sup>, logrando así la separación del plasma en distintas fracciones.<sup>22, 24</sup>

Los primeros cc (fracción 1) corresponden a un plasma pobre en plaquetas y por lo tanto pobre en factores de crecimiento. La siguiente fracción (fracción 2) corresponde a un plasma con un número de plaquetas similar al que tiene la sangre periférica.<sup>22, 24</sup>

La fracción que sigue (fracción 3) es el plasma rico en plaquetas y rico en factores de crecimiento que se encuentra por encima de la serie roja, que es la siguiente fracción (fracción 4).<sup>22, 24</sup> (Ver Figuras 7, 8 y 9).

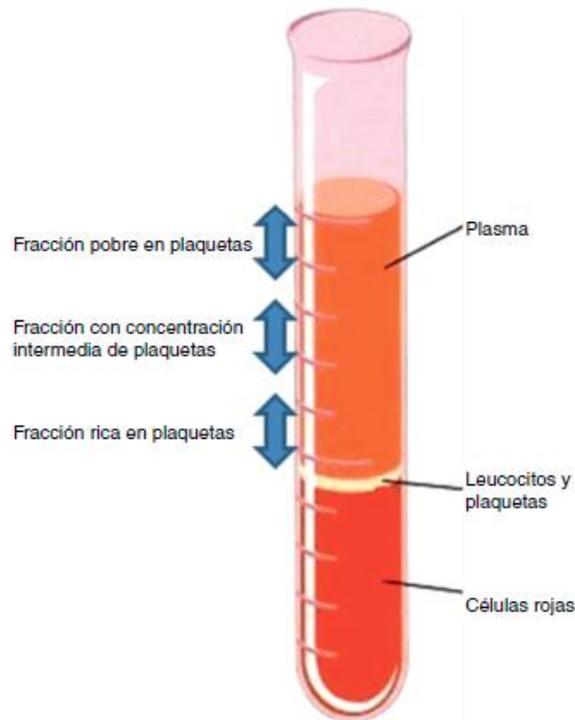
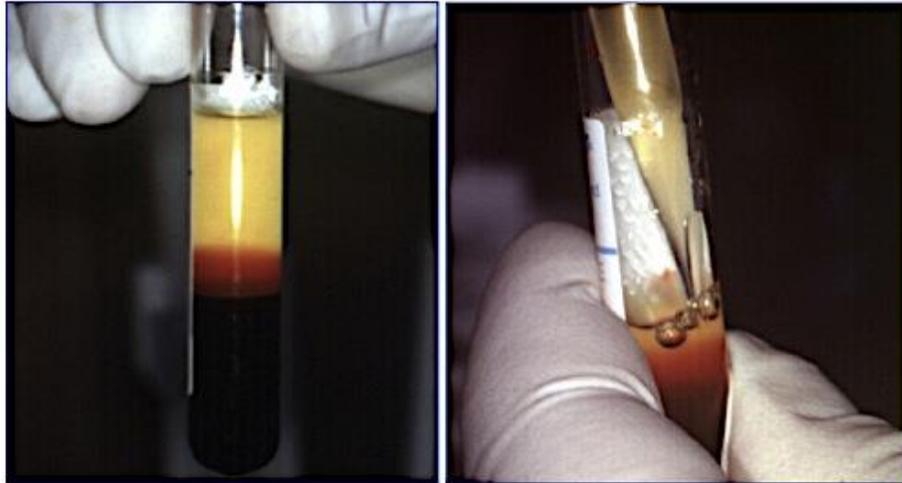


Figura 7. Fracciones obtenidas del plasma rico en plaquetas: Fracción 1 (fracción pobre en plaquetas), Fracción 2 (fracción con concentración intermedia de plaquetas), Fracción 3 (fracción rica en plaquetas) y Fracción 4 (células rojas).<sup>G</sup>



Figuras 8 y 9. Pipeteado de la fracción correspondiente al plasma rico en plaquetas.<sup>G</sup>

En el momento de utilizarlo se agrega cloruro de calcio al 10% en el plasma rico en plaquetas, tras lo cual se formará un coágulo en 5 a 8 minutos. El PRP puede permanecer a temperatura ambiente hasta el momento de su utilización. Este cambio hace que las plaquetas se agreguen y degranulen liberando las proteínas que contienen en sus gránulos  $\alpha$ , entre ellas los factores de crecimiento.<sup>22, 24</sup>

Este coágulo formado puede ser usado de diversas maneras, ya sea mezclándolo con injertos, con sulfato de calcio, hueso autólogo, entre otros y colocando en el sitio en el cual se quiere inducir la regeneración.<sup>21, 22, 24</sup>

El PRP también modula e incrementa la función de un factor de crecimiento en presencia de un segundo o tercer factor. Esta característica específica distingue los factores de crecimiento del plasma rico en plaquetas en los factores de crecimiento recombinantes, que son simples factores de crecimiento que se concentran en un solo mecanismo de regeneración.<sup>13</sup> (Ver Figura 10).

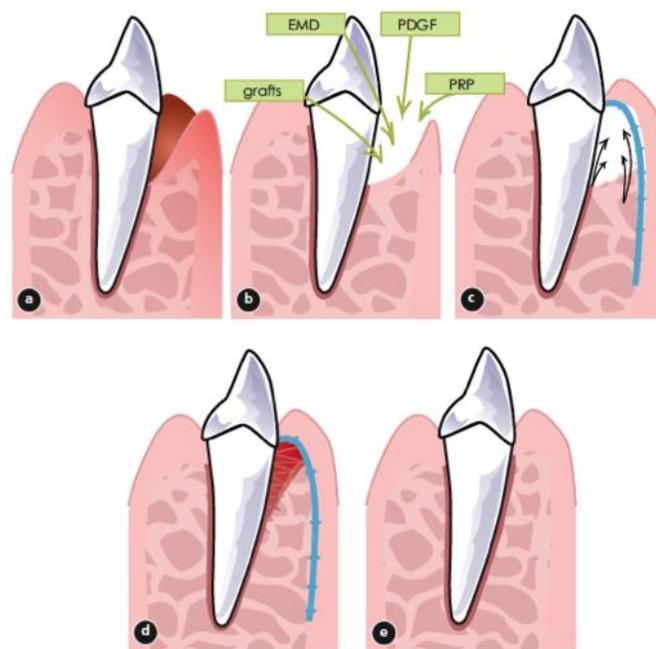


Figura 10. Enfoques actuales para regenerar defectos periodontales. a) Diente con defecto periodontal infraóseo. b) Opciones terapéuticas (Emdogain®, PRP). c) Membrana (azúl) para RTG. d) Integración del injerto y curación formando nuevo ligamento periodontal. e) Resultado final de la regeneración. <sup>H</sup>



### 6.3.3. PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS

Las proteínas morfogénicas óseas se derivan del factor de crecimiento transformante beta (TGF-  $\beta$ ) e influyen en el remodelado óseo. Son componentes osteoinductivos capaces de promover la formación de hueso en el sitio donde se implantan, siendo capaces de generar una cantidad ilimitada de hueso, dependiendo de la dosis administrada, debido a que actúan sobre células precursoras.<sup>13</sup>

Entre los tipos celulares productores de los factores de crecimiento están los fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales y leucocitos, especialmente mononucleares y macrófagos.<sup>13</sup>

#### 6.3.3.1. Definición y características

Urist en 1965 realizó el descubrimiento clave de que la matriz ósea desmineralizada, cuando se implanta de forma heterotópica en zonas intramusculares de ratas alogénicas, induce *de novo* la formación por inducción de hueso endocondral. Reddi y Huggins en 1972 mostraron que la implantación subcutánea de la matriz ósea desmineralizada origina una diferenciación local de hueso endocondral *de novo* y que las moléculas asociadas y los cambios bioquímicos corresponden a cada paso morfológico de la diferenciación ósea por inducción.<sup>31</sup>

Existe una relación directa en el desarrollo temprano y la regeneración en la vida postnatal. La reparación de fracturas recapitula los acontecimientos que ocurren durante el curso normal del desarrollo óseo embrionario. La respuesta del tejido estimulado por implantación heterotópica de la matriz



ósea desmineralizada es una reminiscencia del desarrollo óseo embrionario. A diferencia de la placa de crecimiento epifisiario, donde se observa un proceso continuo de diferenciación de hueso y cartílago, en la diferenciación ósea inducida por la matriz desmineralizada, es evidente un ciclo simple de formación ósea endocondral.<sup>31</sup>

Sasikumar en el 2002 define a las proteínas morfogenéticas óseas (BMP's) como un grupo de glicoproteínas de regulación que son miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ). Estas moléculas estimulan principalmente la diferenciación de las células madre mesenquimales en osteoblastos y condroblastos.<sup>4</sup>

Dichas proteínas fueron descubiertas en 1965 por el Dr. Mariscal Urist, Cirujano Ortopédico, él las encontró secuestradas en hueso, y observó que inducían la formación de hueso y cartílago, en un estudio hecho por vía intramuscular en ratones.<sup>1, 14</sup>

Las BMP's desempeñan papeles fundamentales en el modelado de hueso, la diferenciación celular, la morfogénesis de los tejidos y la organogénesis durante el desarrollo embrionario y la vida postfetal. Tales características las poseen tanto vertebrados como invertebrados, y se pueden observar en órganos como: riñón, ojo, sistema nervioso, pulmón, dientes, piel y corazón.<sup>1, 14, 15</sup>

Una función adicional que poseen las BMP's, es la dentinogénesis, descrita por Nakashima en 1990 y Rutherford en 1993. Ripamonti observó cementogénesis durante la reparación y regeneración de heridas periodontales en primates en 1994.<sup>32, 33</sup>



En la actualidad, la familia de las BMP's consta de 15 proteínas relacionadas estructuralmente como homodiméricas o heterodiméricas que han sido identificadas en una gran variedad de especies, incluyendo al ser humano.<sup>16</sup>

Es importante saber elegir la BMP adecuada durante la terapéutica periodontal, tomando en cuenta la presencia de múltiples formas de las BMP's, siendo todo un reto para los periodoncistas, siempre con el mismo fin, poder regenerar hueso en la práctica profesional.<sup>33</sup>

Las BMP's son moléculas diméricas con dos cadenas polipeptídicas unidas por un único enlace disulfuro. Cada cadena monomérica se sintetiza como una cadena polipeptídica de más de 400 aminoácidos. A través de la reacción de proteasas específicas de BMP's se procesan hasta formar BMP's maduras, que comprenden de 120 a 140 aminoácidos.<sup>1</sup>

Las acciones biológicas de las BMP's están mediadas a través del receptor específico similar al de los TGF-  $\beta$ . Se ha demostrado que las BMP's juegan papeles fundamentales en el modelado especial del esqueleto, la determinación celular, la morfogénesis de los tejidos, y la organogénesis durante el desarrollo embrionario y el crecimiento postnatal, en vertebrados e invertebrados.<sup>1</sup>

Las BMP's son verdaderos morfogenes pleiotrópicos, que regulan cada paso clave de la cascada secuencial de la inducción y la morfogénesis de tejido, la quimiotaxis, la mitosis, la diferenciación de cartílago, y la sustitución por hueso.<sup>5</sup>

Las BMP's regulan la hematopoyesis, estimulan la síntesis de matriz extracelular, la supervivencia, el mantenimiento celular y la apoptosis. También juegan un papel importante en la migración celular, la proliferación y



la diferenciación, para distintos tipos de células como lo son: células epiteliales neuronales. Regulan la morfogénesis y organogénesis de tejidos como el riñón, el ojo, el sistema nervioso, los dientes, la piel y el corazón.<sup>5, 22</sup>

Por lo tanto se ha sugerido que a las BMP's también se les denominen "proteínas morfogenéticas del cuerpo" para significar sus múltiples funciones.<sup>22</sup>

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP's) son miembros de la familia TGF-  $\beta$ , éstas fueron identificadas originalmente en hueso desmineralizado.<sup>34</sup>

### **6.3.3.2. División o clasificación**

Las BMP's se pueden dividir en cuatro familias distintas:

- 1º grupo: BMP-2 y BMP-4.
- 2º grupo: BMP-3, BMP-3B (Factor de crecimiento diferenciante 10 o GDF-10).
- 3º grupo: BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8.
- 4º grupo: GDF-5, GDF-6, GDF-7(Proteína morfogenética derivada de cartílago 1, 2 y 3).<sup>4</sup>

BMP-1 no es un miembro de la familia BMP, sino más bien una enzima procolágeno C proteínasa, que participa en el procesamiento proteolítico de colágeno soluble, que conduce a un ensamblaje de fibras colágeno insoluble en la matriz extracelular.<sup>4</sup>



Wozney en 1994 mencionó que se identificaron 15 BMP's. Se clasificaron en base a estudios de secuencia de aminoácidos y determinó que las BMP-2 a la BMP-9 pertenecen a la familia TGF-  $\beta$ . Los grupos que identifica son:

- 1º grupo: BMP-2 y BMP-4.
- 2º grupo: BMP-3 (osteogenina).
- 3º grupo: BMP-5, BMP-6 (Proteína osteogénica).
- 4º grupo: BMP-7 y BMP-8 (Proteína osteogénica 2).
- 5º grupo: BMP-9 (Proteína osteogénica 3).<sup>2</sup>

En 1995, Wozney hace una nueva clasificación en la cual divide a las BMP's en dos subgrupos: por un lado estarían la BMP-2 y BMP-4 iguales en un 92%, y por otro lado la BMP-5, BMP-6 e idénticas en un 90%.<sup>11</sup> Estos dos grupos tienen un 59% de homología entre sí y solo un 45% con la BMP-3, que forma un grupo por si sola. La BMP-9 tiene un 50-55% de homología con las BMP-2, 4, 5, 6, 7 y 9.<sup>3</sup>

Sculean en el 2010 muestra la siguiente clasificación de BMP's:

- Osteogenina: BMP-2, BMP-3.
- Proteína Osteogénica-1 (OP-1): BMP-4, BMP-6 y BMP-7.
- Factor de diferenciación de crecimiento-7 (GDF-7): BMP-12.
- Factor de diferenciación de crecimiento-5 (GDF-5) o Proteína morfogenética derivada de cartílago (CDMP-1): BMP-14.<sup>22</sup>



En la siguiente tabla del Dr. Subramaniam M Rao (2013) podemos encontrar otra clasificación con las características principales de las BMP's.<sup>1</sup>

Tabla 1: Clasificación de las Proteínas Morfogenéticas Óseas (BMP)<sup>1</sup>

BMP	Características
BMP-1	No pertenece a la familia TGF- $\beta$ .
BMP-2	Osteoinductiva, diferenciación osteoblástica, apoptosis.
BMP-3	BMP más abundante en hueso, inhibe la osteogénesis.
BMP-4	Osteoinductiva, desarrollo del pulmón y ojo.
BMP-5	Condrogénesis.
BMP-6	Diferenciación osteoblástica, condrogénesis.
BMP-7	Osteoinductiva, desarrollo de riñón y ojo.
BMP-8	Osteoinductiva.
BMP-9	Sistema nervioso, sistema retículoendotelial hepático.
BMP-10	Desarrollo cardíaco.
BMP-11	Tejidos neuronales.
BMP-12	Formación de tejidos de tendón iléacos.
BMP-13	Formación de tejidos de tendón y ligamentos.
BMP-14	Mejora la cicatrización del tendón y la formación de hueso.
BMP-15	Estimula la actividad hormonal.



## **BMP-2**

La BMP-2 induce la formación de cartílago *de novo* y hueso *in vivo*, además de que se encarga de la diferenciación osteogénica de células mesenquimales *in vitro*.<sup>34</sup>

BMP-2 muestra diversos patrones de expresión en el desarrollo embrionario y se cree que regula la proliferación, apoptosis y morfogénesis de múltiples órganos y sistemas. La BMP-2 expresa osteoblastos normales y regula de manera crucial la diferenciación osteogénica para estimular la diferenciación de osteoblastos *in vitro*, así como la formación de hueso *in vivo*.<sup>34</sup>

La expresión de BMP-2 en las células madre mesenquimales (MSC) se traduce en un aumento en la diferenciación osteogénica de osteoblastos *in vitro* y la formación de cartílago y hueso nuevo *in vivo*. Éstas observaciones indican claramente la alta potencia de la BMP-2 como inductor en la osteogénesis y que la BMP-2 puede ser un agente terapéutico para enfermedades asociadas con la pérdida de masa ósea, que requiera reparación ósea.<sup>34</sup>

Estudios recientes han relacionado a la proteína morfogenética ósea-2 (BMP-2) con la inducción de osteogénesis además de la adipogénesis. El Dr. Park y colaboradores en sus estudios en el año 2012 presentaron resultados en donde la BMP-2 aumentó significativamente el tejido adiposo, y concluyeron que ésta situación debe ser considerada a la hora de utilizar la BMP-2 para la regeneración ósea.<sup>35, 36</sup> El Dr. Kao de igual manera obtuvo en el 2012 en sus estudios el resultado de que la BMP-2 aumentaba significativamente el tejido adipogénico además de su potencial osteogénico, esto dependía de la forma de administración y del tiempo, en su estudio



utilizó INFUSE® Bone Graft de Medtronic (BMP-2) y Bio-Oss ® de Geistlich (xenoinjerto de hueso bovino).<sup>37</sup>

La proteína morfogenética ósea (BMP-2) desempeña un papel importante en la cascada de eventos celulares que regulan la formación de hueso y reparación que inducen la diferenciación y proliferación de células mesenquimatosas y la síntesis de matriz extracelular. Es capaz de inducir la diferenciación de células no diferenciadas alrededor de los vasos sanguíneos en osteoblastos y condrocitos, por lo tanto regula la formación de hueso.<sup>38</sup>

En la cavidad oral, se ha demostrado que la BMP-2 estimula la regeneración de rebordes alveolares deficientes en pacientes desdentados, tejidos periodontales y hueso alrededor de implantes de titanio.<sup>39</sup>

Por otra parte, se ha demostrado que la BMP-2 promueve la diferenciación de células del folículo dental hacia osteoblastos y cementoblastos. Sin embargo el papel de BMP-2 para ejercer sus efectos sobre el desarrollo del diente y sus tejidos de apoyo tales como el ligamento periodontal, al igual que la vasculogénesis en pulpa *in vivo* no ha sido comprobado.<sup>40</sup>

La BMP-2 fue aceptada por la FDA en el 2002, debido a su éxito como agente terapéutico para la reparación de hueso, utilizada en cirugías de fusión de columna vertebral y curación de fractura tibial. Además de utilizarse en odontología para la regeneración ósea en cirugía bucal y periodontal. Se encuentra en el mercado bajo el nombre de INFUSE® Bone Graft (Medtronic).<sup>22, 41, 42</sup> (Ver Figura 11).



Figura 11. INFUSE® Bone Graft (Medtronic).<sup>1</sup>



## ***BMP-3 (Osteogenina)***

Según Lee la BMP-3 ha sido evaluada para la regeneración periodontal en primates no humanos y en seres humanos.<sup>13</sup> Sculean menciona que en una serie de casos clínicos se aisló en huesos largos humanos, la BMP-3, la cual se combinó con matriz de hueso desmineralizado y se implantó con apoyo de una matriz de colágeno bovino en defectos periodontales intraóseos. Después de 6 meses los resultados clínicos indicaron que la BMP-3 mejora significativamente la regeneración periodontal.<sup>16, 22</sup>

La BMP-3 en combinación con la BMP-2 y la BMP-7 que se implantó en una matriz de colágeno en defectos clase II en molares bovinos, fueron evaluadas después de 60 días y se observó una buena regeneración periodontal. El ligamento periodontal recién formado presentaba fibras de Sharpey insertadas en el cemento de nueva formación, mostrando focos de mineralización nuevos. A pesar de las observaciones prometedoras, la evaluación de la BMP-3 fue abandonada o no ha sido publicada, ya que se cree que regula de manera negativa la densidad ósea regenerada, siendo antagonista de la osteogénesis, impidiendo la diferenciación de las células osteoprogenitoras a osteoblastos.<sup>16 22, 31, 43</sup>

## ***BMP-4***

La proteína morfogenética ósea-4 (BMP-4) pertenece a la súperfamilia del TGF-  $\beta$  y está estrechamente relacionada con la BMP-2. Estudios hechos en ratones por Winnier en 1995 en los cuales se observó la reacción de BMP-4 de 6 a 9 días demostraron que la BMP-4 tiene evidencia genética directa para varios procesos durante el desarrollo temprano del ratón comenzando por la gastrulación (etapa embrionaria donde se forman las tres capas



germinativas: el ectodermo, el mesodermo y el endodermo) y la formación del mesodermo, además de estar vinculada con la diferenciación de células hematopoyéticas en el desarrollo embrionario de los ratones.<sup>44</sup>

Lu Liu en el 2013 menciona que la BMP-4 estimula la formación y crecimiento de los pericitos en formación de vasos sanguíneos, esto puede ser el origen de la formación de células madre. Además de que en su estudio el número de células del ligamento periodontal se vio incrementada después de utilizar la BMP-4.<sup>45, 46</sup>

### **BMP-6**

La proteína morfogenética ósea-6 se produce por células mesenquimales de la médula ósea (BMSC) y las células madre hematopoyéticas, las cuales pueden diferenciarse en hueso, cartílago, tejido adiposo, músculo, tejido hematopoyético, sinovial, entre otros.<sup>47</sup>

La BMP-6 en el ser humano circula en el plasma y es producida por las BMSC antes de la diferenciación en osteoblastos. Además, también se libera por los osteoclastos, regulando así la reabsorción ósea.<sup>47</sup>

Para inducir la regeneración ósea en defectos óseos en animales se requiere menor cantidad de la BMP-6 que de la BMP-7.<sup>47</sup>

Se ha demostrado que la falta de expresión de la BMP-6 en ratones, conduce a agenesia de páncreas y la reducción en el tamaño del estómago y del bazo, causando la fusión del hígado y el duodeno.<sup>47</sup>



Así como también se ha demostrado por el Dr. Simic que una sola inyección de la BMP-6 en ratones diabéticos tipo I reduce el nivel de glucosa en suero.<sup>47</sup>

Mientras que la BMP-6 reduce la concentración de glucosa en suero, no es capaz de inhibir el desorden celular en el cáncer de mama, provocando metástasis óseas.<sup>47</sup>

La Dra. Sandra Pacios en sus estudios del año 2012 sobre la periodontitis asociada a diabetes tipo 2 en ratas, pudo observar que la inhibición del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) en animales diabéticos redujo la apoptosis, y aumentó la proliferación de células óseas aumentando los niveles de la BMP-2 y de la BMP-6. Por lo tanto la diabetes prolonga la inflamación y la osteoclastogénesis en la periodontitis, y a través del TNF limita el proceso de reparación normal, evitando errores en la formación de hueso.<sup>48</sup>

Huang en el 2005 registró un estudio sobre la cicatrización de tejidos periodontales con ayuda de la BMP-6, usando una membrana de colágeno en fenestraciones de ratas. Después de 4 semanas observó que la formación de hueso y cemento aumentaba.<sup>15</sup>

### ***BMP-7 (OP-1)***

La proteína osteogénica (OP-1) es también conocida como proteína morfogenética-7 (BMP-7), y pertenece a la súperfamilia TGF-  $\beta$ , y actúa al igual que las proteínas de la subfamilia de las BMP's como regulador del desarrollo animal, estimulando en particular la diferenciación de células mesenquimáticas en células condrogénicas y osteoprogenitoras.<sup>49</sup>



Ésta proteína inicialmente se purificó a partir de hueso bovino. El gen que la codifica en el genoma humano se localiza en el cromosoma 20.<sup>7</sup>

La OP-1 se limita a localizarse en los ovarios y durante el desarrollo embrionario.<sup>7</sup>

Bauer y Muschler en el 2000 reportan que la BMP-7 es una proteína osteoinductora que actúa como un estimulante en la diferenciación celular.<sup>7</sup>

La proteína morfogenética-7 muestra efectos específicos en diversos campos, tales como la diferenciación osteoblástica y condroblástica, procesos oncológicos, desarrollo del sistema nervioso central, odontología y embriogénesis.<sup>6</sup>

La BMP-7 ha sido evaluada para la curación de tejidos periodontales utilizándose en cirugías de defectos de furca clase II en babuinos. Ripamonti observó después de 8 semanas que los sitios que recibieron la proteína mostraron una cementogénesis significativa, incluyendo la inserción de fibras de Sharpey.<sup>16, 22, 50</sup>

Sin embargo, tanto la BMP-2 como la BMP-7 han sido aceptadas por la FDA para indicaciones ortopédicas, pero sólo la BMP-2 ha sido aceptada para el aumento de la cresta alveolar y elevación de seno maxilar.<sup>14</sup> La BMP-7 se encuentra en el mercado gracias al laboratorio R&D Systems de Abingdon en el Reino Unido (Ver Figura 12), además el laboratorio vende combinaciones de la BMP-2 y la BMP-7.<sup>7</sup>

## R&D systems<sup>®</sup> a biotechne brand

Figura 12. R&D Systems.<sup>J</sup>

Otra marca comercial para la BMP-7 aprobada por la FDA en el tratamiento de fusión lumbar es OP-1<sup>®</sup> del laboratorio Stryker.<sup>22</sup> (Ver Figura 13).



Figura 13. OP-1<sup>®</sup> Stryker.<sup>K</sup>



## **BMP-9**

La proteína morfogenética ósea-9 (BMP-9) es miembro de la familia TGF-  $\beta$  y muestra una actividad osteogénica potente.<sup>51</sup>

La BMP-9 también se conoce como Factor de Crecimiento de Diferenciación-2 (GDF-2) y se identificó originalmente a partir de hígado en feto de ratón, se ha demostrado que posee actividad osteogénica e induce la diferenciación y formación ósea osteogénica de las células mesenquimales *in vitro* e *in vivo*.<sup>52</sup>

## **BMP-12 (GDF-7)**

La BMP-12 también es conocida como Factor de Crecimiento de Diferenciación-7 (GDF-7), ésta induce el desarrollo de tendón y ligamento *in vivo*. El potencial de la BMP-12 se evaluó en un modelo periodontal de defecto supra-alveolar, y después de 8 semanas se observó que tiene un potencial significativo en la regeneración del ligamento periodontal. Sin embargo son necesarias evaluaciones adicionales antes de su introducción clínica.<sup>15, 22</sup>

## **BMP-14 (GDF-5)**

La BMP-14 generalmente conocida como GDF-5, desempeña un papel importante en el desarrollo de hueso, tendón, ligamento y morfogénesis. De igual manera se relaciona con la formación de hueso alveolar. En estudios con perros se ha observado que ayuda a la regeneración de los tejidos periodontales.<sup>22</sup>



Existen estudios donde se compara al GEM 21S ® con la BMP-14, donde se concluye que la BMP-14 en defectos periodontales de una pared, promueve de manera significativamente mayor la formación de hueso y cemento. Éstos prometedores resultados han garantizado el seguimiento de investigaciones clínicas.<sup>15</sup>

La BMP-14 ha demostrado mejorar la formación de hueso en cirugía craneofacial, en modelos de animales pequeños y grandes, así como también en los estudios clínicos iniciales donde se utilizó para el aumento de seno maxilar y la oseointegración de implantes dentales.<sup>16</sup>



En la siguiente tabla se resumen algunos aspectos a destacar de las BMP's. Actualmente la BMP-2 y la BMP-7 son las BMP's que se utilizan como mediadores para la regeneración ósea, siendo esta última de uso limitado en cirugía maxilofacial, actualmente se realizan y publican estudios, realizados en animales y humanos.<sup>53</sup>

Tabla 2: Efecto de las BMP's en la regeneración ósea.<sup>15</sup>

BMP	ETAPA DEL ESTUDIO	DEFECTO; MODELO DE ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	OBSERVACIONES
BMP-2	Preclínica	Defectos supra-alveolares; en perros.	0.05-0.4 mg/ml; PLGA, DBM, PLA, ACS, cemento de CP, esponja de HY; en un tiempo de 8 a 24 semanas.	Formación significativa de hueso y cemento, resorción radicular y anquilosis.
		Defectos de 3 paredes; en primates no humanos.	0.4 mg/ml; ACS, CP; en 16 semanas.	Mejóro la regeneración periodontal.





<b>BMP-3</b>	Preclínica	Defectos de furca clase II; en primates no humanos.	250 µg; colágeno tipo I; en 8 semanas.	Mejóro la regeneración de hueso y ligamento periodontal.
<b>BMP-3</b>	Clínica	Seres humanos, defectos intraóseos.	200 µg; colágeno tipo I; en 6 meses.	Mejóro la regeneración periodontal.
<b>BMP-6</b>	Preclínica	Fenestraciones; en ratas.	0, 1, 3, 10 µg; colágeno tipo I; en 4 semanas.	Formación de hueso y cemento.
<b>BMP-7/ OP-1</b>	Preclínica	Defectos de furca clase II; en primates no humanos.  Defectos de furca clase II; en primates no humanos (comparando BMP-2 vs BMP-7).	0, 100, 500 µg/g; colágeno tipo I; en 8 semanas.  100 µg/g; colágeno tipo I; en 8 semanas.	Mejóro la cementogénesis y la formación de ligamento periodontal.  BMP-7: mejoró la cementogénesis; BMP-2: mejoró la formación de hueso.
<b>BMP-12/ GDF-7</b>	Preclínica	Defectos supra-alveolares; en perros (comparando BMP-12 vs BMP-2).	BMP-12: 0.04, 0.1, 0.2 mg/ml; ACS, en 8 semanas. BMP-2: 0.2 mg/ml; ACS, en 8 semanas.	BMP-12: regeneración del ligamento periodontal BMP-2: no formó ligamento periodontal.





BMP-14/GDF-5	Preclínica	Defectos intraóseos de una pared; en perros.	1, 20, 100 µg; ACS, en 8 semanas.	Mejóro la formación de hueso, cemento y ligamento periodontal.
BMP-14/GDF-5	Clínica	Fase II, seres humanos, defectos mayores o igual a 4 mm.	500 µg β-TCP, en 6 meses.	Mejóro la inserción clínica, se regeneró hueso y tejidos periodontales.

Abreviaciones: *ACS*: esponja de colágeno absorbible; *CP*: fosfato de calcio; *DBM*: matriz ósea desmineralizada; *HY*: ácido hialurónico; *PLA*: ácido poliláctico; *PLGA*: poli(DL-lactato-co-glicolada); β-TCP: beta fosfato tricálcico.





### 6.3.3.3. Indicaciones de la BMP-2 y la BMP-7

Después de señalar las características generales de las BMP's y de comprender el rol que juegan en la formación ósea además de la importancia que tienen en la consolidación de fracturas, podemos describir sus indicaciones.<sup>49</sup>

El complejo grupo de las BMP's ha demostrado eficacia clínica para un número de indicaciones, para ello anteriormente se describió la biología ósea, y así poder asociar las diferentes funciones que cumplen las BMP's.<sup>1</sup>

La elección en la actividad clínica en medicina general y odontología, entre un material de relleno y otro, exige el conocimiento de las propiedades histológicas normales de los tejidos y las características de los biomateriales, para su correcta respuesta.<sup>9</sup>

La BMP-2 ha sido indicada para terapias de reconstrucción y reparación de defectos óseos, tanto inducidos como congénitos.<sup>14</sup>

La proteína BMP-2 ha mostrado ser capaz de estimular la producción de hueso, ayudando a la curación de defectos en la unión de huesos largos o en la fusión espinal, y el tratamiento de fracturas abiertas, como principales indicaciones en el campo de la ortopedia.<sup>6</sup>

Sus aplicaciones se han centrado principalmente en el tratamiento de retrasos en la consolidación ósea, la pseudoartrosis y artrodesis vertebrales (fusión quirúrgica de dos o más huesos), actualmente se está empleando en traumatología en las siguientes patologías:



- **Fracturas agudas de tibia en adultos:** La BMP-2 se usa como complemento al tratamiento estándar que utiliza la reducción abierta en el enclavado intramedular. En fracturas de tibia, la BMP-2 aumenta las tasas de cicatrización, sin necesidad de procedimientos secundarios, comúnmente aplicados con otras técnicas adicionales.<sup>48</sup> La BMP-7 abarca un amplio rango de aplicaciones, es en el área de la cirugía ortopédica y la traumatología donde se están obteniendo los primeros resultados relevantes, como por ejemplo en la consolidación de fracturas, donde Peris recomienda en 1996 que los estudios realizados a futuro deben cuidar el diseño experimental para obtener más y mejores resultados.<sup>6</sup>
- **Defectos óseos:** En los cuales se incluyen los defectos tras la osteotomía tibial.<sup>54</sup>
- **Hueso osteoporótico:** La BMP-2 se utiliza de manera conjunta con los bifosfonatos.<sup>54</sup>
- **La BMP-2 y la pseudoartrosis:** Una de las aplicaciones que más prometen de la BMP-2 es el tratamiento de la pseudoartrosis. Dentro de los requerimientos que debe cumplir la proteína para ser utilizada en ésta patología se incluyen, un lecho limpio sin contaminación bacteriológica, viable y vascularizado, con una buena estabilización del defecto óseo. Bajo estas condiciones las BMP's son capaces de formar hueso huésped y remodelar el implante que permite tratar la pseudoartrosis, evitando muchas infecciones o reacciones alérgicas que pueden producirse con otros métodos.<sup>54</sup>



- **Cresta ilíaca:** La BMP-2 también se ha utilizado en el tratamiento de la pseudoartrosis de huesos largos, mostrándose como una alternativa efectiva al injerto autólogo de cresta ilíaca e implicando un menor tiempo quirúrgico y una pérdida menor de sangre durante la cirugía.<sup>54,</sup>

55

- **La BMP-2 y fusión lumbar:** Las BMP's regularmente son utilizadas como alternativas para la fusión espinal, debido a la efectividad que tienen para promover la artrodesis, es decir, la capacidad de unir dos huesos formando una articulación.<sup>51, 54, 56</sup>

- **La BMP-7 y la oncología:** El campo de la oncología podría verse beneficiado con los recientes estudios de la OP-1, ya que las células pluripotentes del carcinoma embrionario humano se diferencian como respuesta a esta proteína, pudiendo modular la diferenciación inducida por ácido retinoico. Mostrando una función inductiva en las primeras etapas embrionarias y posiblemente un valor terapéutico en el tratamiento de algunos tumores que se encuentran dentro de las gónadas.<sup>6</sup>

Después de ver las indicaciones de las BMP's en la medicina general, podemos identificar las que tienen en el campo de la odontología:

- **Defectos de furcas de 2 y 3 paredes:** Ripamonti menciona que el uso de BMP's puede inducir la formación de cemento y la regeneración ósea en defectos de furcación, además de destacar que existe morfogénesis del ligamento periodontal y la inserción de las Fibras de Sharpey en el cemento, utilizando la BMP-7.<sup>23, 32</sup>



Ripamonti se basa en un estudio que realizó en *P. Ursinus* (Papio ursinus, es un primate del África meridional) en donde experimentó utilizando la BMP-7 en defectos de furcación de clase II de molares mandibulares de esta especie, donde observó que se regeneraba cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar.<sup>31, 33</sup>

Rajshankar en 1998 aplicó un estudio donde en defectos óseos en ratas promovía la proliferación de células precursoras del ligamento periodontal utilizando la BMP-7 mostrando una pronunciada diferenciación de la osteogénesis y la regeneración de cemento en defectos de furca de clase III.<sup>7</sup>

Choi implantó quirúrgicamente la BMP-2 en defectos de furca clase III, dando como resultado una regeneración de hueso y cemento a las 24 semanas.<sup>15</sup>

- ***Elevación de seno maxilar:*** Se han hecho evaluaciones utilizando la BMP-2 y la BMP-7 para el aumento de seno maxilar.<sup>14</sup>

Una de las indicaciones de la BMP-2 aceptadas por la FDA es la elevación de seno maxilar.<sup>20</sup>

De igual manera la BMP-7 ha sido utilizada en procedimientos de elevación de seno maxilar.<sup>5</sup>

Usar las BMP-2 para la elevación del seno maxilar, es una ventaja debido a que después del procedimiento y cicatrización ósea puede realizarse la colocación de implantes, acortando el plazo para llevar a cabo este último procedimiento.<sup>37</sup>



- **Aumento del reborde alveolar:** El uso de la BMP-2 en conjunto con una membrana reabsorbible y un biomaterial mineral óseo bovino han sido evaluados para aumentar las dimensiones del reborde alveolar.<sup>14</sup>

En otro estudio se evaluó la capacidad de la BMP-6 en conjunto con una membrana reabsorbible aplicando sobre fenestraciones y defectos del hueso alveolar en ratas, donde pudo observarse que después de 4 semanas había hueso *de novo* en el sitio.<sup>1</sup>

Estudios realizados en humanos con la BMP-2 han demostrado que es segura en la preservación del reborde alveolar y en el aumento de reborde en defectos laterales en maxila y mandíbula, utilizándose junto a una membrana de colágeno reabsorbible.<sup>23, 39</sup>

- **Resección de defectos óseos:** Se han reportado casos donde la reconstrucción craneofacial se realiza utilizando las BMP's, incluyendo el tratamiento de defectos de discontinuidad ósea post-traumática aguda y malformaciones congénitas como por ejemplo el Síndrome de Crouzon, así como también defectos provocados por la resección de grandes tumores. Un ejemplo de esto, es un caso reciente donde se utilizó la BMP-7 en la reconstrucción de un defecto producido por una resección mandibular, en conjunto con hueso autólogo y aloinjerto.<sup>14</sup>
- **Implantología:** Hanisch y colaboradores demostraron que la BMP-2 utilizándola en una técnica con esponja de colágeno reabsorbible apoya la re-oseointegración de implantes endoóseos expuestos por periimplantitis.<sup>12</sup> Esto es debido a que la BMP-2 representa una terapia potencial para regenerar los tejidos dañados por periimplantitis.<sup>39, 57</sup> Mientras que la BMP-2 ofrece cualidades



osteointeractivas, también estimula la adipogénesis, situación importante por la cual la calidad de hueso nuevo formado podría verse afectada, y así también la estabilidad del implante.<sup>35</sup>

#### **6.3.3.4. Contraindicaciones de la BMP-2 y la BMP-7**

Las contraindicaciones para utilizar la BMP-2 (INFUSE ® Bone Graft) y la BMP-7 (OP-1 ® Stryker Biotech) son<sup>58</sup>:

- Embarazo o mujeres que pronto tienen plan de embarazarse.
- Sensibilidad a aleaciones de titanio.
- Alergia al colágeno bovino tipo I.
- Alergia a la BMP-2.
- Infecciones o tumores (Cáncer en gónadas o de cabeza y cuello).
- Casos en los que los huesos largos sigan en desarrollo.
- Enfermedad hepática o renal.
- Síndrome metabólico.
- Osteoporosis.
- Pacientes inmunosuprimidos (Lupus, VIH/SIDA).
- Pacientes que han recibido radiación, quimioterapia o esteroides, ya que favorecen la apoptosis de los osteoblastos.<sup>59</sup>



### 6.3.3.5. Ventajas de la BMP-2 y la BMP-7

Autores como Sigurdsson han demostrado que la BMP-2 en conjunto con una membrana de colágeno reabsorbible utilizada en un defecto infraóseo tienen el potencial para inducir clínicamente el aumento de hueso alveolar y la oseointegración, así como también en implantes expuestos y realizando colgajos mucoperiósticos a la hora de colocar implantes de primera intención.<sup>14</sup>

En otro estudio en perros realizado por Sigurdsson se observó que utilizando la BMP-2 en defectos supra-alveolares existía en el análisis histológico una muestra significativa de formación de cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar *de novo*.<sup>1,5</sup>

El doctor Peris destaca como ventaja la capacidad de las BMP's de obtener un volumen suficiente de material osteoinductivo capaz de reparar defectos óseos de grandes dimensiones. Otra ventaja expuesta por el doctor Peris señala que la BMP-7 participa en la regulación de la molécula de adhesión de células neurales cuya función es de especial importancia en el desarrollo de la regeneración del sistema nervioso central y además presenta un efecto de protección neurológica en casos de hipoxias e isquemias cerebrales en ratas.<sup>6</sup>

Las proteínas morfogenéticas están íntimamente relacionadas con la vascularización y la osteogénesis, lo que permite que células no diferenciadas se sitúen alrededor de los vasos sanguíneos (osteoblastos y condrocitos) y por lo tanto regulan la formación de hueso.<sup>38</sup>

Wang menciona que la regeneración ósea utilizando la BMP-2 se puede observar desde el quinto día después del acto quirúrgico.<sup>60</sup>



Los estrógenos ejercen efectos fisiológicos en los tejidos diana mediante sus receptores, que son miembros de la familia de los factores de transcripción nucleares. Hasta la fecha se han descubierto dos tipos de receptores, el  $\alpha$  y el  $\beta$ , ambos receptores han sido identificados como precursores de osteoblastos y osteoclastos.<sup>34</sup>

Una de las estrategias más eficaces para prevenir la osteoporosis es reemplazar el estrógeno al inicio de la menopausia. La prevención de la pérdida ósea por los estrógenos se ha atribuido principalmente a su actividad inhibitoria sobre la resorción ósea. Sin embargo, estudios sugieren que los estrógenos también pueden prevenir la osteoporosis mediante la estimulación de la formación ósea. Es así como el doctor Wei concluye que el tratamiento mediante la utilización de la BMP-7 induce la estimulación de células osteoprogenitoras en ausencia de estrógeno a las 48 horas, lo cual puede ser una ventaja en el tratamiento de la osteoporosis.<sup>49</sup>

Otra de las ventajas de la BMP-7 es que además de estimular la regeneración del ligamento periodontal, y del hueso alveolar, estimula la formación de cemento, siendo la única BMP que permite que esto ocurra.<sup>7, 32,</sup>  
50

Por lo tanto podemos concluir que las BMP's son los únicos factores morfógenos, capaces de estimular la multiplicación de células conectivas y transformarlas en células osteoprogenitoras.<sup>54</sup>



### 6.3.3.6. Desventajas de la BMP-2 y la BMP-7

Una de las principales desventajas de las BMP's se da porque como bien conocemos los extractos de la matriz de colágeno en el hueso además de incluir a las BMP's también presentan otros factores de crecimiento. El rendimiento de las proteínas morfogenéticas de hueso extraídas y parcialmente modificadas solo asciende a 1mg por kg de hueso fresco, por lo que es difícil obtener cantidades suficientes para evaluar un potencial terapéutico en defectos esqueléticos clínicamente relevantes.<sup>14</sup>

Es por esto que se considera una desventaja considerable el alto costo de éstas proteínas, comparándolo con los tratamientos convencionales de fusión lumbar. En un estudio 50 pacientes recibieron la BMP-2 y 52 pacientes un autoinjerto de cresta ilíaca, el costo medio de ingreso para el grupo de la BMP-2 fue de 25 000 dólares mientras que para el grupo de autoinjerto fue de 22 000 dólares.<sup>58</sup>

Uno de los problemas que presenta la utilización experimental y clínica de las BMP's es la necesidad de disponer de un transportador adecuado para las proteínas. Urist asoció a las BMP's en proteínas no colágenas, Takoaka empleó como transportador el colágeno puro que presentó una clara ventaja frente a otros transportadores de la matriz ósea descalcificada, Miyamoto utilizó ácido poliláctico-prolietilén glicol (PLA) como transportador de las BMP's obtenidas a partir de osteosarcomas en ratas, pero Miyamoto llegó a la conclusión de que el PLA no era un adecuado transportador porque producía reacciones a cuerpo extraño como inflamación crónica y la absorción y sustitución por hueso nuevo era demasiado lenta. Katoh utilizó como transportador el hueso sintetizado o cerámica ósea y por último García de Lucas pone de manifiesto que las BMP's combinadas con hidroxiapatita



en ratas presentan una respuesta osteoinductiva en el tratamiento de defectos en la diáfisis de los huesos largos.<sup>6</sup>

Otra desventaja de las BMP's es el control de la diferenciación adipogénica, éste debe ser considerado durante la regeneración de hueso alveolar usando la BMP-2. El aumento considerable de tejido adiposo, especialmente *in vitro* podría ser la pauta para la producción de tejido óseo anormal y poner en peligro la estabilidad mecánica del tejido óseo recién formado.<sup>35</sup>

En un estudio realizado por el doctor Kao, utilizó la BMP-2 y una membrana de colágeno, en comparación con la BMP-2 y Bio-Oss ® para la regeneración ósea en una ventana lateral en una elevación de seno maxilar. Pudo observar que después del tiempo de cicatrización la formación de hueso fue mayor donde solo utilizó la BMP-2 con la membrana de colágeno reabsorbible, por lo cual concluye que la BMP-2 es incapaz de hacer sinergia con el Bio-Oss ®.<sup>37</sup>

Con otro factor de crecimiento como lo es el Factor de crecimiento fibroblástico-2 el doctor Park concluye que la BMP-2 no produce sinergia en los efectos osteoblásticos y la diferenciación celular.<sup>36</sup>

Una desventaja de la BMP-6 es que en los estudios en ratas ocasiona incremento de la glucosa en suero, ya que reduce el desarrollo del número de islotes de Langerhans en el páncreas. En otro estudio se concluye que las BMP's si pueden reducir el nivel de glucosa en suero, pero no podrían ser suficientes para inhibir el crecimiento de células en el cáncer de mama y después poder llevar a una metástasis ósea.<sup>47</sup> La doctora Sandra Pacios menciona que la BMP-2 y la BMP-6 elevan la apoptosis y reducen los niveles de glucosa en suero.<sup>48</sup>



Una de las desventajas que más preocupan es que con el uso de las BMP's además de regenerar hueso, cemento y ligamento periodontal, se produce anquilosis.<sup>4</sup> Subramaniam destaca la anquilosis y la obliteración del espacio del ligamento periodontal, como complicaciones y desventajas en el uso de las BMP's.<sup>1</sup> Los efectos de la anquilosis, pueden ser explicados porque también las BMP's producen una resorción leve de la raíz dental. La anquilosis parece estar asociada con la formación de hueso nuevo de manera rápida.<sup>15, 16</sup>

### **6.3.3.7. Técnicas quirúrgicas utilizando la BMP-2**

Diversos métodos en combinación con biomateriales renovables, como injertos de tejido conectivo, o membranas utilizadas en procedimientos de regeneración tisular guiada, pueden ser la base para utilizar las BMP's en la regeneración del tejido de soporte del diente perdido por periodontitis.<sup>5</sup>

Diferentes preparaciones de las BMP's en conjunto con injertos autógenos, aloinjertos o xenoinjertos, combinados con membranas absorbibles o no absorbibles proporcionan regeneración de hueso utilizando la técnica de regeneración ósea guiada.<sup>14</sup>

La BMP-2 puede utilizarse junto a una membrana bioabsorbible de colágeno rica en lactato mezclado con sangre autóloga, implantándose en los defectos periodontales y supra alveolares. Después de un intervalo de 8 semanas de cicatrización se observa formación de hueso nuevo con un ligero grado de anquilosis a la altura de la unión cemento esmalte.<sup>22</sup>

Un estudio hecho por De Marco en el 2012, define y caracteriza la presencia, localización y cronología de la BMP-2 durante la cicatrización después de

realizar una regeneración ósea guiada utilizando injerto autólogo, la BMP y una membrana de politetrafluroetileno.<sup>38</sup>

En dos casos clínicos del doctor Anthony Sclar, usando la BMP-2 con una membrana de colágeno absorbible, en conjunto con un autoinjerto y hueso bovino en un implante que presentaba peri-implantitis, después de 1 año de la cirugía con la técnica de regeneración ósea guiada en la zona del implante, se pudieron observar los tejidos peri-implantares saludables y radiográficamente estables, además de un aumento en la densidad ósea que se pudo corroborar con una tomografía Cone-Beam que mostró un aumento de hueso peri-implantar supracrestal con la apariencia del contorno del reborde alveolar normal.<sup>57</sup> (Ver Figuras 14 y 15).

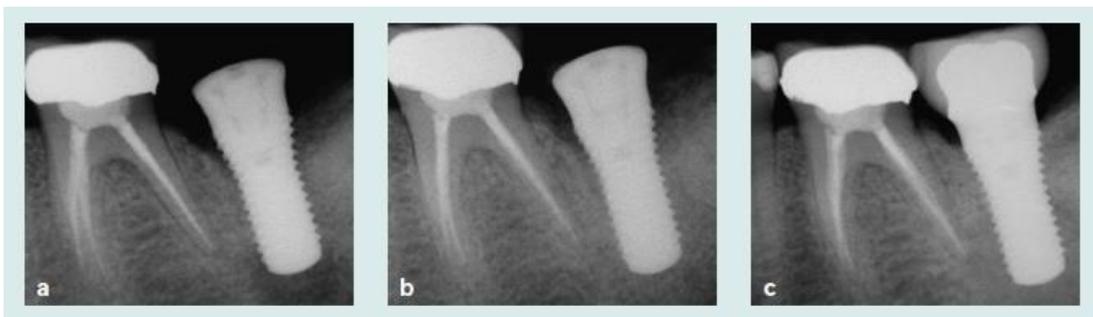


Figura 14. Radiografías periapicales de a) inmediatamente después de la cirugía, b) 4 meses después de la cirugía, c) 12 meses después de la cirugía, donde se observa la regeneración adecuada de hueso después de usar la BMP-2 con membrana de colágeno absorbible.<sup>L</sup>



Figura 15. Tomografía Cone-Beam 12 meses después de la cirugía que demuestra que el aumento de hueso peri-implantar es adecuado.<sup>L</sup>

Así podemos decir que una membrana de colágeno absorbible fue la primera tecnología portadora de la BMP aprobada por la FDA. Varias tecnologías candidatas se han proyectado con múltiples configuraciones para evaluar su eficacia y biocompatibilidad como soporte y vehículo de las BMP's. Estos incluyen a la hidroxiapatita, el fosfato beta-tricálcico, el fosfato de calcio, las preparaciones de colágeno con ácido hialurónico, entre otros. Estas combinaciones se han utilizado también con hueso autógeno y fibrina.<sup>4</sup>

Después de conocer las diferentes técnicas y circunstancias en las que podemos utilizar a la BMP-2 en la práctica de la terapia regenerativa periodontal, mencionaremos a continuación los pasos que incluye el instructivo anexo en el producto INFUSE® Bone Graft:



## **Pasos para utilizar el INFUSE® Bone Graft**

1. Abrir el paquete de la membrana absorbible de colágeno.
2. Abrir una jeringa de 5 ml en el campo estéril.
3. Recolectar con otra jeringa 3.2 ml de agua para inyección en el frasco de la BMP-2.
4. Agitar suavemente el frasco de la BMP-2 para asegurar la mezcla adecuada.
5. Retirar en una jeringa de 5 ml 1.4 ml de concentrado de la BMP-2.
6. Distribuir uniformemente el concentrado (1.4 ml) de la BMP-2 en la membrana de colágeno absorbible y esperar 15 minutos. Utilizarse como límite hasta dos horas después de realizar su preparación.<sup>61</sup>

### **6.3.3.8. Riesgos y complicaciones de la BMP-2 y la BMP-7**

Las BMP's son necesarias en el desarrollo embrionario y la homeostasis de los tejidos en el organismo adulto. Algunos ejemplos de procesos dependientes de las BMP's durante el desarrollo son: la formación del eje embrionario, el desarrollo de las extremidades, los patrones del sistema nervioso, la formación de la cresta neural y el desarrollo de las estructuras craneofaciales. Por otra parte, la mutación o eliminación de sus componentes originan patologías como la hipertensión arterial pulmonar, la telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Osler-Weber-Rendu), la fibroplasia oscificante progresiva, así como anomalías esqueléticas y algunos tipos de cáncer.<sup>54</sup>

Se ha demostrado que la falta de expresión de la BMP-6 tiene como consecuencia la agenesia del páncreas y la reducción del tamaño del estómago y bazo, causando la fusión del hígado con el duodeno.<sup>47</sup>



En la actualidad se estudian los efectos adversos de la BMP-2, entre los cuales se encuentra el aumento de células inflamatorias en el lugar de aplicación, el aumento sérico de las concentraciones de anticuerpos anti-BMP-2, el edema generalizado, el crecimiento óseo y la aparición de oscificaciones heterotópicas. Aunado a que en el tratamiento de las fracturas abiertas de tibia, con la BMP-2 y fijación por clavo intramedular, producía un alto porcentaje de infección en los pacientes tratados.<sup>54</sup>

En realidad hay pocas referencias relativas a la carcinogenicidad clínica de las BMP's a pesar de que se pueden encontrar habitualmente en los tumores. Sin embargo en 570 pacientes que recibieron la BMP-7 se presentó algún tipo de cáncer, cuatro eran cánceres no óseos en pacientes de edad avanzada, y el quinto fue una repetición de condrosarcoma. Es por eso que la FDA maneja como contraindicación el uso de las BMP's en pacientes con algún tipo de tumor.<sup>58, 59</sup>

Chu y colaboradores en junio del 2014 relacionan a la BMP-2 con tumores malignos, especialmente en cáncer de pulmón, sin embargo la proliferación de células malignas en el cáncer de pulmón y los efectos de la BMP-2 sobre éstas, no son claros.<sup>62</sup>

Otros autores que dejan en claro inconsistencias entre la relación de efectos adversos asociados al uso de la BMP-2 en cirugía de columna vertebral son Siemienow y colaboradores en septiembre del 2014, al concluir que existen inconsistencias en la literatura publicada entre la relación con la incidencia de complicaciones y la utilización de la BMP-2, entre las complicaciones que señalan se encuentran el riesgo de cáncer, la eyaculación retrógrada y la formación de hueso neuroforaminal, en pacientes adolescentes a los cuales se les realizó cirugía de columna vertebral.<sup>63</sup>



Por el contrario Kelly y colaboradores en septiembre del 2014 realizan un estudio para evaluar el desarrollo de nuevos tipos de cáncer después de la cirugía de columna. En estos estudios encontraron que la exposición de BMP's no solo fue asociada con el aumento de cáncer, sino todo lo contrario, la reducción del riesgo a desarrollar cáncer en el grupo que utilizó las BMP's fue de 6.2%. El estudio fue realizado en un periodo medio de seguimiento de 2.9 años.<sup>64</sup>

La relación de la posibilidad de desarrollar cáncer después de utilizar la BMP-2 en cirugías de columna no es clara aún, ya que se necesita tener un mejor control de los grupos de estudio y mayor número de investigaciones para asociar de manera puntual a la BMP-2 con el riesgo de desarrollar cáncer.<sup>65</sup>

En lo que respecta a la relación del cáncer y la BMP-2, Gao en el 2010, refiere que la presencia de la BMP-2 no está involucrada con la angiogénesis en el cáncer oral de células escamosas, aunque se necesitan más estudios antes de utilizar la BMP-2 para regenerar tejido perdido en pacientes que tengan algún antecedente de cáncer de cabeza y cuello.<sup>66</sup>

Mientras tanto Kokorina y colaboradores en el 2012, relacionan la presencia de la BMP-2 con el cáncer de células escamosas en estudios usando como modelos, ratones, obteniendo como resultado una mayor agresividad del tumor y una menor supervivencia del animal.<sup>67</sup> Por lo tanto recomiendan tener precaución a la hora de utilizar la BMP-2 en la terapia para la reconstrucción de defectos óseos en pacientes con cáncer oral.<sup>68</sup>

Sand y colaboradores en Febrero del 2014, relacionan a la BMP-2 con la recurrencia del cáncer oral de células escamosas, por lo tanto recomiendan



---

tomar en cuenta la presencia de algún cáncer de cabeza y cuello antes de utilizar la BMP-2 como alternativa en la regeneración de tejidos orales.<sup>69</sup>



## 7. CONCLUSIONES

La regeneración de los tejidos periodontales implica la inducción de la formación del ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar.

La capacidad de las BMP's de inducir la osteogénesis está siendo una realidad clínica que actualmente tiene un profundo efecto en la terapia periodontal, en particular para la regeneración ósea, como por ejemplo en la elevación de seno maxilar, el aumento del reborde alveolar, la resección de defectos óseos y en el campo de la implantología, donde se ha comprobado que pueden utilizarse.

El rol que cumplen las BMP's en la regeneración ósea periodontal, da una pauta para el avance de diferentes técnicas y tecnologías en la ingeniería tisular periodontal.

A pesar de que en el presente el uso de las BMP's en la práctica clínica es limitado debido a su alto costo, no dudemos que en un futuro al reducir los mismos y con el avance en las investigaciones en el campo de la Periodoncia, el costo ya no sea un problema para considerarlo como una alternativa confiable para el paciente en el momento de realizar un procedimiento de regeneración ósea.

En la actualidad se genera gran controversia en relación al uso de la BMP-2 ya que en cirugías de columna vertebral ha presentado riesgo de desarrollar cáncer, a pesar de existir publicaciones que lo comprueban, también se han publicado investigaciones que concluyen que la relación no es contundente, y se necesitan un mayor número de estudios a largo plazo para comprobar esta teoría.



En lo que refiere al campo odontológico, la relación de la BMP-2 con el cáncer oral de células escamosas se ha comprobado en estudios recientes, por lo que antes de tomar la decisión para utilizarla durante la regeneración ósea en la terapia periodontal; debemos realizar una historia clínica completa para así determinar que nuestro paciente sea candidato al tratamiento con la BMP-2, siempre y cuando no tenga antecedentes de cáncer de pulmón, de mama, de ovarios, de testículos, o cáncer de cabeza y cuello.

De igual manera se necesitan estudios adicionales para el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas que sean aprobadas para la liberación controlada de las proteínas morfogenéticas (BMP-2 y BMP-7), siendo así beneficiada la regeneración de los tejidos periodontales.

Al realizar esta investigación y con todos los datos recabados, podemos concluir que las proteínas morfogenéticas (BMP-2 y BMP-7) son el presente y el futuro para la regeneración ósea periodontal, siempre y cuando se usen de manera adecuada y para lo que en realidad están indicadas, tomando en cuenta todas y cada una de las precauciones que debemos considerar a la hora de ofrecerle alternativas de tratamiento a cada uno de nuestros pacientes según sus condiciones sistémicas.



## 8. FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Rao Subramaniam, Ugale Gauri, Warad Shivaraj. Bone Morphogenetic Proteins: Periodontal Regeneration. N Am J Med Sci 2013 Mar;5(3):161-168.
2. Bueno Rossy Luis Alejandro. "Factores de Señalización". Pilares Fundamentales En La Regeneración Ósea. Fundación Juan José Carraro 2002 Oct;7(16).
3. Henostroza N. Gómez P. Proteínas Morfogenéticas. Rev Estomatol Herediana. 1999 Sept;9(1-2):32-37.
4. Sasikumar K, Elavarasu S, et. al. The Application of Bone Morphogenetic Proteins to Periodontal and Peri-implant Tissue Regeneration. A literature review. J Pharm Bioallied Sci 2002 Aug;4(Suppl 2):S427-430.
5. Ramseier CA, Rasperini G, et. al. Advanced Regenerative Technologies for Periodontal Tissue Repair. Periodontol 2000 2012 Jun;59(1):185-202.
6. Peris J.L., Prat R., et.al. Proteínas morfogenéticas óseas (BMPs): Efecto de la proteína osteogénica-1 (OP-1/BMP-7) en la condrogénesis y osteogénesis. Rev Esp Cir Osteoart 1996 Enero-Febrero;181(31):37-48.
7. Dereka X. E., Markopoulou C. E., et.al. Effect of rhBMP-7 combined with two bone grafts on human periodontal ligament cell differentiation. Growth Factors 2009 Oct;27(5):274-279.
8. Gartner Leslie, James L. Hiat. Texto Atlas de Histología. 3ª ed. Distrito Federal (México). Mc Graw Hill. 2008. p.136-142.
9. Tortolini P, Rubio S. Diferentes Alternativas de Rellenos Óseos. Av Periodon Implantol 2012;24(3):133-138.



10. Reddi AH, Reddi A. Bone Morphogenetic Proteins: from morphogens to metabologens. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009 Oct-Dec;20(5-6):341-342.
11. The American Academy of Periodontology. Glossary of Periodontal Terms. 4th Edition. [Online] 2001. [Citado en 2014]. Disponible en: URL:<http://www.perio.org/sites/default/files/files/PDFs/Publications/GlossaryOfPeriodontalTerms2001Edition.pdf>
12. Afrashtehfar K, Zerón A. Potencial de regeneración periodontal por medio de células progenitoras obtenidas del ligamento periodontal. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM* 2012 Jul-Ago;55(4):4-9.
13. Peárrocha M, Sanchis JM, Martínez JM. Factores de crecimiento y proteínas que influyen en el crecimiento óseo: aplicaciones en implantología oral. *Periodoncia* 2001 Jul-Sep;11(3)Fasc. 5:205-216.
14. Huang YH, Polimeni G, Qahash M, Wilkesjö UM. Bone morphogenetic proteins and osseointegration: current knowledge- future possibilities. *Periodontol* 2000 2008;47:206-223.
15. Lee J, Starvropoulos A, Susin C, Wilkesjö UM. Periodontal regeneration: focus and growth and differentiation factors. *Dent Clin North Am* 2010 Jan;54 (1):93-111.
16. Starvropoulos A, Wilkesjö UM. Growth and differentiation factors for periodontal regeneration: a review on factors with clinical testing. *J Periodontal Res* 2012 Oct;47(5):545-553.
17. Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL. Regeneration of periodontal tissue: bone replacement grafts. *Dent Clin North Am* 2010 Jan;54(1):55-71.
18. Lindhe J. *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica*. 5ª ed. Buenos Aires (Argentina). Médica Panamericana. 2009.
19. Villar CC, Cochran DL. Regeneration of periodontal tissues: guided tissue regeneration. *Dent Clin North Am* 2010 Jan;54(1):73-92.



20. Lodish Harvey et. al. *Biología Celular y Molecular*. 5ª edición. Buenos Aires (Argentina). Médica Panamericana 2006. p 533-535.
21. Murakami S. Periodontal tissue regeneration by signaling molecule(s): what role does basic fibroblast growth factor (FGF-2) have in periodontal therapy? *Periodontol* 2000 2011 Jun;56(1);188-208.
22. Sculean Anton, et.al. *Periodontal Regenerative Therapy*. London (England). Quintessence publishing 2010. p 194-196,216.
23. Nguyen TT, Mui B, et. al. Regeneration of tissues of the oral complex: current clinical trends and research advances. *J Can Dent Assoc* 2013;79.
24. Romanelli Hugo, Adams Pérez Evelyn. *Fundamentos de Cirugía Periodontal*. AMOLCA 2004. p 232-234.
25. González Lagunas J. Plasma rico en plaquetas. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2006 Abril;28(2):89-99.
26. Sánchez M. El plasma rico en plaquetas: ¿Una moda o una realidad?. *AMD* 2010 Agosto;138(27):252-254.
27. Beca T, Hernández G, Morante S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas. Una revisión bibliográfica. *Av Periodon Implantol* 2007;19(1):39-52.
28. Reyes M, Montero S, Cifuentes J, Zarzar E. Actualización de la Técnica de Obtención y Uso del Plasma Rico en Factores de Crecimiento (P.R.G.F.). *Revista Dental Chile* 2002;93(2):25-28.
29. Escobar HM. Terapia de bioestimulación con plasma rico en plaquetas para el envejecimiento cutáneo. *Rev Argent dermatol* 2012 Ene-Mar;93(1).
30. García R. LA. Estudio comparatio de 4 protocolos para la obtención de plasma rico en plaquetas (PRP). *Fundación Juan José Carraro* [Online] 2004. [Citado en 2014]. Disponible en: URL: <http://www.fundacioncarraro.org/revista-2008-n27-art4.php>



31. Ripamonti Ugo, Renton Louise. Las proteínas morfogenéticas óseas y la inducción de la regeneración del tejido periodontal. *Periodontol 2000* (Ed. Esp) 2007;15:73-87.
32. Ripamonti Ugo, Reddi A. Hari. Tissue engineering, morphogenesis, and regeneration of the periodontal tissues by bone morphogenetic proteins. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997;8(2):154-163.
33. Ripamonti Ugo, Renton Louise. Bone morphogenetic proteins and the induction of periodontal tissue regeneration. *Periodontology* 2000 2006;41:73-87.
34. Zhou Shuanhu, Turgeman Gadi, et.al. Estrogens Activate Bone Morphogenetic Protein-2 Gene Transcription in Mouse Mesenchymal Stem Cells. *Mol Endocrinol* 2003 Jan;17(1):56-66.
35. Park J-C, Kim J.C., et.al. Dose- and time-dependent effects of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on the osteogenic and adipogenic potentials of alveolar bone-derived stromal cells. *J Periodont Res* 2012;47(5):645-654.
36. Park Jun-Beom. Effects of the Combination of Fibroblast Growth Factor-2 and Bone Morphogenetic Protein-2 on the Proliferation and Differentiation Osteoprecursor Cells. *Adv Clin Med* 2014 May-Jun;23(3):463-467.
37. Kao Daniel W.K., Kubota Atsushi. The Negative Effect Of Combining rhBMP-2 and Bio-Oss on Bone Formation for Maxillary Sinus Augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012 Feb;32(1):61-67.
38. Carvalho De Marco Andréa, Neves Jardini Aparecida, et.al. Immunolocalization of bone morphogenetic 2 during the early healing events after guided bone regeneration. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol* 2012 Apr;113(4):533-541.



39. Rotenberg Shaun A., Tatakis Dimitris N. Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 for Peri-Implant Bone Regeneration: A Case Report. *J Periodontol* 2011 Aug;82(8):1212-1218.
40. Rakian Audrey, Yang Wu-Chen, et.al. Bone morphogenetic protein-2 gene controls tooth root development in coordination with formation of the periodontium. *Int J Oral Sci* 2013 Jun;5(2):75-84.
41. Rosen Vicki. BMP2 signaling in bone development and repair. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009 Oct-Dec;20(5-6):475-480.
42. Katagiri Takenobu, Yamaguchi Akira, et.al. Bone Morphogenetic Protein-2 Converts of the Differentiation Pathway of C2C12 Myoblasts into the Osteoblast Lineage. *J Cell Bio* 1994 Dec;127(6 Pt 1):1755-1766.
43. Daluski A, Engstrand T, et.al. Bone morphogenetic protein-3 is a negative regulator of bone density. *Nat Genet* 2001 Jan;27(1):84-88.
44. Winnier Glenn, Blessing Manfred, Labosky Patricia A., Hogan Brigd L.M. Bone morphogenetic protein-4 is required for mesoderm formation and patterning in the mouse. *Genes Dev* 1995 Sep 1;9(7):2105-2116.
45. Liu Lu, Wei, Xi, et.al. Effect of Bone Morphogenetic Protein 4 on the Expression of Sox2, Oct-4, and c-Myc in Human Periodontal Ligament Cells During Long-Term Culture. *Stem Cells Dev* 2013 Jun 1;22(11):1670-1677.
46. Hu Zhen-Ming, Peel Sean A., et.al. Comparison of platelet-rich plasma, bovine BMP, and rhBMP-4 on bone matrix protein expression *in vitro*. *Growth Factors*. 2009 Oct;27(5):280-288.
47. Vukicevic Slobodan, Grgurevic Lovorka. BMP-6 and mesenchymal stem cell differentiation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009 Oct-Dec;20(5-6):441-448.



48. Pacios Sandra, Kang Jun, et.al. Diabetes aggravates periodontitis by limiting repair through enhanced inflammation. *FASEB J* 2012 Apr;26(4):1423-1430.
49. Wei Aiquin, Leong Anthony, et.al. BMP-7 in Combination with Estrogen Enhances Bone Formation in a Fracture Callus Explant Culture. *Tohoklu J Exp Med* 2010 May;221(1):61-68.
50. Lin Zhao, Ríos Héctor F., et.al. Lim domain protein-3 (LMP-3) cooperates with BMP-7 to promote tissue regeneration by ligament progenitor cells. *Gene Ther* 2013 Jan;20(1):1-6.
51. Wang Jin-Hua, Liu Ying-Zi, et.al. BMP9 and COX-2 form an important regulatory loop in BMP9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Bone* 2013 Nov;57(1):311-321.
52. Nakamura Toshiaki, Shinohara Yukiya, et.al. Co-stimulation with bone morphogenetic protein-9 and FK506 induces remarkable osteoblastic differentiation in rat dedifferentiated fat cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Oct 18;440(2):289-294.
53. Garg A. Bone biology, harvesting, and grafting for dental implants: rationale and clinical applications. 1<sup>o</sup> ed. Illinois (USA). Quintessence Publishing. 2004.
54. Pulido Francisca, Garrido Juan, Garzón Ingrid. El uso de BMP-2 en Traumatología. *Avances en Ingeniería Tisular. Actual med* 2013;98(790):154-159.
55. Neovius E., Lemberger M., et.al. Alveolar bone healing accompanied by severe swelling in cleft children treated with bone morphogenetic protein-2 delivered by hydrogel. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013 Jan;66(1):37-42.
56. Mroz Thomas E., Wang Jeffrey C., et.al. Complications Related to Osteobiologics Use in Spine Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010 Apr 20;35(9 Suppl):S86-104.



57. Sclar Anthony G., Best Steven P. The Combined Use of rhBMP-2/ACS, Autogenous Bone Graft, a Bovine Bone Mineral Biomaterial, Platelet-Rich Plasma, and Guided Bone Regeneration at Nonsubmerged Implant Placement for Supracrestal Bone Augmentation. A Case Report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013 Sep-Oct;28(5):e272-e276.
58. Epstein Nancy E. Pros, cons and cost of INFUSE in spinal surgery. *Surg Neurol Int* 2011 Jan 24;2:10.
59. Gitells Steven, Wilkins Ross M., Yasko Alan W. BMPs and cáncer: Is the risk real?. *AAOS Now* 2008 May.
60. Wang Elizabeth A., Rosen Vicki, et.al. Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990 Mar;87(6):2220-2224.
61. Medtronic ®. INFUSE ® Bone Graft. [Online] [Citado en 2014]. Disponible en: URL: [https://www.infusebonegraft.com/omf\\_index.html](https://www.infusebonegraft.com/omf_index.html)
62. Chu H, Lu H, et.al. Silencing BMP-2 expression inhibits A549 and H460 cell proliferation and migration. *Diagn Pathol* 2014 Junio;19(9).
63. Siemienow K, Sundberg E, et.al. Point-counter-point debate: the association between recombinant human bone morphogenetic utilization and complications in spine surgery. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2014 Sep;7(3):200-207.
64. Kelly MP, Savage JW, et.al. Cancer risk from bone morphogenetic protein exposure in spinal arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am* 2014 Sep 3;96(17):1417-1422.
65. Louie PK, Hassanzadeh H, Singh K. Epidemiologic trends in the utilization, demographics, and cost of bone morphogenetic protein in spinal fusions. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2014 Sep;7(3):177-181.
66. Gao Q, Tong W, et.al. Effects of bone morphogenetic protein-2 on proliferation and angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010 Mar;39(3):266-271.



- 
67. Kokorina NA, Lewis JS Jr, et.al. rhBMP-2 has adverse effects on human oral carcinoma cell lines in vivo. *Laryngoscope*. 2012 Jan;122(1):95-102.
  68. Kokorina NA, Zakharkin SO, Krebsbach PH, Nussenbaum B. Treatment effects of rhBMP-2 on invasiveness of oral carcinoma cell lines. *Laryngoscope* 2011 Sep;121(9):1876-1880.
  69. Sand JP, Kokorina NA, Zakharkin SO, Lewis JS Jr, Nussenbaum B. BMP-2 expression correlates with local failure in head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014 Feb;150(2):245-250.



## 9. FUENTES DE IMÁGENES

- A. Fuente propia.
- B. Tortolini P, Rubio S. Diferentes Alternativas de Rellenos Óseos. Av Periodon Implantol 2012;24(3):134.
- C. Gartner Leslie, James L. Hiat. Texto Atlas de Histología. 3ª ed. [CD-ROM] Distrito Federal (México). Mc Graw Hill. 2008.
- D. Villar CC, Cochran DL. Regeneration of periodontal tissues: guided tissue regeneration. Dent Clin North Am 2010 Jan;54(1):75.
- E. Murakami S. Periodontal tissue regeneration by signaling molecule(s): what role does basic fibroblast growth factor (FGF-2) have in periodontal therapy? Periodontol 2000 2011 Jun;56(1):189.
- F. Straumann® Emdogain. Antes de que sea demasiado tarde. Emdogain ® 015 Diseñado para reconstruir. [Online] 2012. [Citado en 2014]; Disponible en:  
URL:[http://www.straumann.es/content/dam/internet/straumann\\_es/resources/brochurecatalogue/brochures/es/155.587\\_low.pdf](http://www.straumann.es/content/dam/internet/straumann_es/resources/brochurecatalogue/brochures/es/155.587_low.pdf)
- G. Rodríguez FJ, Palomar GMA, Torres GDJ. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac 2012 Mar;34(1):13.
- H. Nguyen TT, Mui B, et. al. Regeneration of tissues of the oral complex: current clinical trends and research advances. J Can Dent Assoc 2013;79.
- I. Productos. INFUSE ® Bone Graft. Biohorizons is the exclusive dental distributor of INFUSE ® Bone Graft (rhBMP-2/ACS). [Online]. [Citado en 2014]; Disponible en: URL: <http://www.biohorizons.com/infuse.aspx>
- J. R&D systems <sup>TM</sup> a bio-techne brand. BMP-7 Products. [Online] 2014. [Citado en 2014]; Disponible en:  
URL: [http://www.rndsystems.com/product\\_results.aspx?m=1117](http://www.rndsystems.com/product_results.aspx?m=1117)



K. Stryker ®. OP-1 ®. [Online] 2009. [Citado en 2014]; Disponible en:  
URL:

[http://media.mlive.com/businessreview/western\\_impact/photo/stryker-biotech-op-1-c97a7e577416b05f\\_large.jpeg](http://media.mlive.com/businessreview/western_impact/photo/stryker-biotech-op-1-c97a7e577416b05f_large.jpeg)

L. Sclar Anthony G., Best Steven P. The Combined Use of rhBMP-2/ACS, Autogenous Bone Graft, a Bovine Bone Mineral Biomaterial, Platelet-Rich Plasma, and Guided Bone Regeneration at Nonsubmerged Implant Placement for Supracrestal Bone Augmentation. A Case Report. Int J Oral Maxillofac Implants 2013 Sep-Oct;28(5):e275.