



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

APLICACIONES CLÍNICAS EN CIRUGÍA ORAL DE LA  
PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA RECOMBINANTE  
HUMANA TIPO 2 (rhBMP-2).

**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:

KARINA MARIBEL GALAVIZ GONZÁLEZ

TUTOR: Esp. GABRIEL LORANCA FRAGOSO

ASESOR: Esp. ALEJANDRO ISRAEL GALICIA PARTIDA



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.



## ÍNDICE

### Agradecimientos

<b>Introducción</b> .....	3
<b>Objetivos</b> .....	4
<b>Antecedentes históricos</b> .....	5
<b>1. Proteína morfogenética ósea</b> .....	6
1.1 Estructura .....	8
1.2 Clasificación .....	9
1.3 Función .....	11
1.4 Biología ósea .....	15
1.4.1 Células del hueso .....	15
1.4.2 Modelado y remodelado óseo .....	21
1.4.3 Cicatrización del hueso alveolar .....	24
1.5 Relación con diferentes materiales de osteoconducción .....	26
<b>2. Aplicaciones en cirugía oral</b> .....	35
2.1 Interacción de la proteína .....	36
<b>2.2 Preservación de alveolo</b> .....	41
2.2.1 Indicaciones y contraindicaciones .....	44
2.2.2 Ventajas y desventajas .....	45
2.2.3 Técnica quirúrgica .....	46
<b>2.3 Elevación del seno maxilar</b> .....	49
2.3.1 Indicaciones y contraindicaciones .....	54
2.3.2 Ventajas y Desventajas .....	55
2.3.3 Técnica quirúrgica .....	56
2.3.4 Riesgos y Complicaciones .....	60
<b>Conclusiones</b> .....	61
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	62



## AGRADECIMIENTOS

En esta etapa que curso principalmente quiero agradecer a esa persona que día a día es el más grande apoyo en mi vida, que incondicionalmente me dedicó tiempo, esperanza, amor, fe y confianza; gracias por esos días de compañía, apoyo y consejos que me hicieron ser más fuerte y una persona madura, este es el comienzo de muchos logros más y no encuentro forma alguna de agradecerte todo lo que hiciste para que esto fuese posible; gracias porque gracias a ti he llegado hasta aquí, TE AMO mamá.

A mi familia que siempre me dan ánimos para seguir por este camino y no bajar la guardia y por sus críticas constructivas y por qué no las destructivas también.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y Facultad de Odontología que fue y será mi segunda casa.

Al Esp. Gabriel Loranca Fragoso y al Esp. Alejandro Israel Galicia Partida por contribuir en este trabajo de titulación. Y a todos los doctores y maestros que compartieron sus conocimientos, experiencias y me hicieron ver mis errores y logros en el camino.

A mi padre, a todos mis amigos que siempre confiaron en mí y que esperaron con ansias este momento y en especial a esa persona que siempre estuvo a mi lado en las buenas y malas, que sin importar la hora siempre estaba para mí, dando lo mejor de sí.



## INTRODUCCIÓN

Ciertas proteínas morfogenéticas óseas, o BMPs, se han estudiado durante décadas debido a su notable capacidad de regenerar hueso y eliminar la necesidad de tomar hueso de otras zonas anatómicas.

Aproximadamente 20 BMPs han sido descubiertas, pero sólo seis son capaces de iniciar el crecimiento del hueso. De éstos, rhBMP - 2 se ha estudiado más que cualquier otro BMP y está aprobado por la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA) para su uso en ciertos procedimientos en diferentes especialidades médicas y odontológicas.

Las BMPs son de origen natural se encuentra dentro del propio hueso, sin embargo, sólo están disponibles en pequeñas cantidades. Para proporcionar cantidades clínicamente útiles y reproducibles se realiza un aislado de BMP humana, no se puede extraer económicamente a partir de hueso donante y debe ser fabricado (*ingeniería genética*).

El método preferido para la fabricación de rhBMP - 2 es por un proceso denominado recombinación.

Los científicos aislaron el gen para una proteína (BMP - 2) desde el tejido óseo y se utilizan técnicas de biología molecular bien establecidas para crear células modificadas genéticamente. Estas células producen grandes cantidades de rhBMP - 2. Un proceso similar se utiliza para la fabricación de otras proteínas, como la insulina.

La forma recombinante de rhBMP - 2 es idéntica a la forma natural, tanto en su composición química y su capacidad de curar hueso.



---

# **APLICACIONES CLÍNICAS EN CIRUGÍA ORAL DE LA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA RECOMBINANTE HUMANA TIPO 2 (rhBMP-2).**

## **OBJETIVOS**

Conocerá las propiedades de las proteínas morfogenéticas óseas.

Conocerá la clasificación de proteínas morfogenéticas óseas, así como sus funciones.

Reconocerá como opción de tratamiento la utilización de la proteína morfogenética ósea.

Reconocerá las indicaciones, contraindicaciones, ventajas y desventajas de rhBMP-2.



---

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La historia de la proteína rhBMP-2 se remonta a décadas atrás, lo que proporciona una gran cantidad de investigaciones y estudios para respaldar su capacidad de inducir la formación de hueso nuevo.

Neuhof en **1917** y Huggins en **1930** demostraron la osteogénesis heterotópica. En **1938** Levander escribió "... La regeneración ósea tomó el lugar como un resultado de alguna formación específica de hueso activado por una sustancia no específica de tejido mesenquimatoso."

El Dr. R. Marshall Urist descubre que la matriz ósea desmineralizada estimula la formación de tejido óseo nuevo en tejidos muscular animal de orden inferior. Esto condujo al aislamiento de proteínas morfogenéticas óseas (BMP, por sus siglas en inglés), las únicas proteínas conocidas para inducir la formación de hueso nuevo (osteoinducción).

Urist capitalizó en el tema que un factor esencial puede provocar la formación de hueso, y en **1965** él dio a conocer el concepto de osteoinducción.

Él introdujo el término de osteoinducción, un principio fundamental de la regeneración ósea por la acción de la Proteína Morfogenética Ósea (BMP). Esto tomo otros 17 años para que ocurriera un cambio: Woznei y col. Clonaron genes de la BMP, investigadores se han dedicado durante varios años para explicar las funciones de las BMPs. Esto favorece que las BMP son un ensamble de morfogenes que embriológicamente desarrollan las células, tejidos y órganos, en adición para realizar roles cruciales en la fisiología post fetal.

**En 2002:** El Injerto de hueso adicionado con rhBMP-2 recibió la aprobación por la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA) para su uso en la fusión espinal anterior con dispositivos intervertebrales roscados de titanio.



**En 2004:** El Injerto óseo adicionado con rhBMP-2 recibió la aprobación por la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA) para su uso en fracturas abiertas de tibia con fijación con clavos intramedulares (IM).

**En 2007:** El Injerto óseo adicionado con rhBMP-2 recibió la aprobación por la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA) para su uso en la elevación de piso de seno maxilar y preservación de alveolos post-extracción. <sup>(1)</sup>

## 1. PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA

Urist, encontró que las proteínas obtenidas a partir de segmentos liofilizados de hueso fueron los responsables de la formación de hueso después de la implantación en el tejido muscular de conejo. Las BMP son citocinas multifuncionales que pertenecen a la superfamilia del factor de crecimiento transformante-  $\beta$  (TGF -  $\beta$ ).

No sólo están involucrados en la formación directa de hueso ectópico (de ahí su nombre de proteínas morfogénicas óseas); que también modulan varios procesos de desarrollo, lo que provocó numerosos autores a sugerir otros nombres por ejemplo; Reddi sugiere que se deben denominan proteínas morfogénicas del cuerpo, dadas sus amplias funciones en diversos tejidos. Más de 20 BMPs con diversas funciones se han identificado en los seres humanos. Tienen un papel importante en la embriogénesis y en el mantenimiento y reparación de muchos tejidos esqueléticos y no esqueléticos en adultos. <sup>(2)</sup>

Los factores de crecimiento transformante osteoinductivos más estudiados son las proteínas morfogénicas (BMP), que pertenecen a la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ). De esta familia, la *proteína morfogénica ósea recombinante humana* (rhBMP-2) ha mostrado signos importantes de potencial para aumentar el hueso.

Algunos estudios han demostrado datos preclínicos sustanciales para la nueva formación ósea rápida utilizando rhBMP- 2 en defectos con un



tamaño crítico. Es evidente la posible ventaja de combinar materiales de osteoconducción y de barrera adicionada con la rhBMP- 2 para la osteogénesis. <sup>(3)</sup>

Este tipo de proteínas se aisló de extractos óseos y fueron indicadas como las responsables de las propiedades de inducción ectópica del hueso por parte de la matriz ósea desmineralizada.

La cantidad en que están presentes estas proteínas de forma natural en el hueso es muy pequeña, del orden de  $\mu\text{g}$  de proteína por kg de hueso, cantidades que son a su vez varios órdenes de magnitud inferior a las que tienen otras proteínas presentes en la matriz ósea como el TGF- $\beta$ ; la disponibilidad de las proteínas recombinantes ha sido esencial para la realización de un gran número de investigaciones, que han permitido identificar a muchas de las moléculas de este grupo de proteínas como factores claves en los procesos de embriogénesis y de diferenciación hacia diversos tipos de tejidos. <sup>(4)</sup>

Las BMPs, son factores proteicos que fueron descubiertos basados en su habilidad de inducir la formación de hueso nuevo; fueron descubiertas basadas en su presencia en extractos óseos inducido purificado. Mientras la actividad de osteoconducción de hueso desvitalizado; su extensiva purificación (más de 300,000 pliegues) fueron requeridos para disponer de la proteína lo suficientemente pura para identificar las moléculas activas. En este trabajo cantidades de microgramos de proteínas de hueso inducido fueron aisladas, empezaron con kilogramos de cantidades de hueso.

Después de la secuencia parcial de proteínas, los genes de estas fueron identificados usando la clonación molecular. La secuencia de ADN de los primero genes identificados indica que un conjunto de moléculas relacionadas, BMP-2 hasta BMP-7, residen dentro del extracto de hueso. <sup>(5)</sup>

## 1.1 ESTRUCTURA

Basado en su secuencia de aminoácidos, estas proteínas forman un subgrupo de factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) una superfamilia de factores de crecimiento y de diferenciación. Los BMPs son sintetizados de un precursor largo de proteínas incluyendo una secuencia líder de secreción (permitiendo a la proteína salir de la célula), un propéptido largo dominante y la región carboxilo-terminal de 100 a 130 residuos de aminoácidos que constituye la parte activa o madura de la molécula. En esta región se encuentran siete residuos de cisteína, posicionadas similarmente a otros miembros de la familia de TGF- $\beta$ ; estos residuos están envueltos el pliegue correcto de la molécula, por disulfuro dentro de la formación de hueso, así como la dimerización de las cadenas para formar moléculas **homodimérica o heterodimérica** de BMP.<sup>(5)</sup>

Poseen 7 residuos de cisteína en la cadena polipeptídica correspondiente a la proteína madura, de las cuales 6 forman puentes disulfuro intramoleculares y, el séptimo residuo de cisteína presente permite unir, mediante la formación de un puente disulfuro intermolecular, dos subunidades entre sí. La formación correcta, en el proceso del plegamiento de esta proteína, de los puentes disulfuro mencionados es esencial para la obtención del dímero con actividad osteoinductora.<sup>(4)</sup>

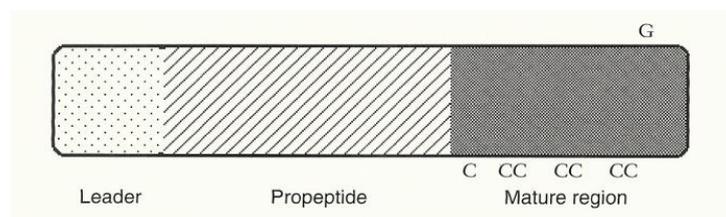


Fig. 2-5 5) Lynch SE, Genco RJ, Marx RE, Tissue Engineering Application in Maxillofacial Surgery and Periodontics. Illinois: Quintessence Books; 1999. Pp24



## 1.2 CLASIFICACIÓN

Desde la clonación de las primeras BMP, la BMP-1, la BMP-2 y la BMP-4, hasta la fecha, ha aumentado el número de estas proteínas, conociéndose la existencia hoy más de 15 BMP diferentes.

Todas ellas, excepto la BMP-1, pertenecen a la superfamilia de las TGF- $\beta$ , con la que están relacionadas estructuralmente.

No todas las BMP son capaces de inducir la formación de hueso en sitios ectópicos. Este fenómeno sólo está bien establecido para la BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, y BMP-7. De todas ellas hay sólo dos proteínas que están implicadas en la actualidad en los ensayos clínicos, y sobre las que se han centrado la mayoría de las pruebas preclínicas publicadas, la BMP-2 y la BMP-7. <sup>(4)</sup>

A continuación se describirá las propiedades, localización y función de las BMP:

**BMP-1:** Proteasa (miembro de la familia de las astacinas) su función puede ser de procolágeno C- proteinasa responsable de la remoción de propéptido carboxilo de las procolágenos 1, 2 y 3; es una proteína conductora más no osteoinductora. <sup>(5)</sup>

**BMP-2:** Induce formación de osteoblastos con capacidad de producir proteínas de la matriz ósea. Puede regular la diferenciación del fenotipo osteoblástico en las células osteoprogenitoras de la médula ósea. Estimula la maduración de los osteoblastos. Su RNA está presente en órganos de adultos. Es codificada en el cromosoma 20. <sup>(6)</sup>

Es una proteína osteoinductora, embriogénesis, de la cresta ectodermal, diferenciación de osteoblastos, adipositos, condrocitos; puede influir en la actividad osteoclastica; diferenciación neuronal, puede inhibir la curación



ósea; reparación de huesos largos, fisuras alveolares, se localiza en hueso, hígado, bazo, cerebro, riñón, corazón y placenta.

**BMP-3:** (osteogenina) Osteoinductiva promueve el genotipo condrogénico se localiza en pulmón, riñón, cerebro e intestinos.

**BMP-4:** Es osteoinductiva; embriogénesis, gastrulación, es producida por la aorta dorsal, relacionado directamente con la diferenciación neuronal, repara fracturas, relacionada con la osificación ectópica localizada en la cresta apico ectodermal, meninges, pulmón, riñón e hígado.

**BMP-5:** Es osteoinductiva, embriogénesis (tiene que ver con la oreja corta) localizada en riñón, pulmón e hígado.

**BMP-6:** Es no osteoinductiva, embriogénesis, maduración neuronal, regula la diferenciación de condrocitos; se encuentra en pulmón, cerebro, riñón, útero, músculo y piel.

**BMP-7:** Es la proteína osteogénica 1, es osteoinductiva, embriogénesis, repara huesos largos, hueso alveolar y fusión de la espina, ayuda a la diferenciación de osteoblastos, condroblastos, adipositos y se localiza en glándulas adrenales, vejiga, cerebro, ojo, corazón, riñón, pulmón, placenta, bazo y músculo esquelético.

**BMP-8:** Es la proteína osteogénica 2, es osteoinductiva, embriogénesis.

**BMP-9:** Osteoinductiva estimula la proliferación así como su crecimiento y función de los hepatocitos.

**BMP-12 y BMP-13:** inhiben la diferenciación de mioblastos.

**BMP-14:** proteína morfogenética derivada del cartílago <sup>(5)</sup>



### 1.3 FUNCIÓN

Los efectos de las rhBMPs es una variedad de tipos de células han sido probados usando sistemas in vitro. Las actividades primarias de la rhBMP-2 en cierto grado son predecibles por la observación de su actividad in vivo. El tratamiento de algunas células mesenquimatosas y líneas de células derivadas de cualquier embrión o de un adulto resulta en una diferenciación de estas células en células que expresan un fenotipo de condroblastos u osteoblastos. <sup>(5)</sup>

Zheng et al. Informaron en una etapa temprana que rhBMP-2 induce la osificación endocondral. Es compatible con la proliferación y la diferenciación de las células mesenquimales en osteoblastos y condroblastos. Producción y maduración de cartílago y hueso. <sup>(7)</sup>

Cuando la rhBMP-2 es aplicada a cultivos de células de la bóveda craneal y líneas de células estromales, estas pueden inducir la expresión de hacerlas con un fenotipo osteoblastico, incluyendo osteocalcina y fosfatasa alcalina. BMPs es el único polipéptido de factor de crecimiento que tiene una función específica de diferenciación en este tipo de células. Similarmente, la aplicación de rhBMP-2 en otras células mesenquimatosas multipotenciales pueden inducir a los elaboradores de condroblastos, como colágena tipo II y agregados, la proteína componente del largo proteoglicano agregado del cartílago hialino. También el BMP-2 ha reportado secuencialmente que induce la expresión del fenotipo de condroblastos, seguido por cambio fenotipo osteoblastico, en líneas de células derivadas del esbozo de la extremidad embrionaria.

Mientras las BMPs aparecerán primordialmente para ser factores de diferenciación, también han sido observadas actividades adicionales. La actividad quimiotáctica en las células del linaje de osteoblastos han



reportado la sugerencia que BMPs pueden ayudar en llevar las células en las áreas en las cuales las BMP son implantadas.

El rol de las BMPs es diverso, incluyendo inducción del mesodermo y un patrón temprano para el crecimiento, desarrollo esquelético y el patrón de extremidad, y el desarrollo de un rango de órganos sistémicos incluyendo riñón, dientes, piel y pulmón. <sup>(5)</sup>

La osificación producida por estas proteínas recombinantes sigue el principio de los mismos pasos que se producen con el uso de la BMP no recombinante, natural, purificada de extracto óseo, aunque esta última probablemente sea una mezcla de más de un factor de crecimiento. Se produce primero un intermedio cartilaginoso que posteriormente hipertrofia y mineraliza, es decir, sigue un proceso endocondral.

Sin embargo, está descrito que el uso de altas dosis de estas proteínas, concretamente de la BMP-2, puede producir asimismo osificación intramembranosa, es decir, formación directa de hueso del mesénquima sin ninguna fase cartilaginosa intermedia.

Las proteínas morfogenéticas óseas parecen ser capaces, también, no sólo de estimular la osteogénesis, de forma que sea posible la reparación de defectos de tamaño superior al crítico, sino también de acelerar los procesos naturales de regeneración ósea. <sup>(4)</sup>

Las BMP son un grupo de glucoproteínas reguladoras que son miembros de la súper familia de las TGF- $\beta$ . Estas moléculas simulan primordialmente la diferenciación de tallo mesenquimatoso de células dentro de los condroblastos y osteoblastos. Al menos 7 de las BMP han sido aisladas de bovinos y humanos. En el campo de la regeneración periodontal muchas de las investigaciones se enfocan en la BMP-2 (OP-2), BMP-3 (osteogenina), y BMP-7 (OP1).

El efecto de osteoinducción de las BMP está caracterizado por usar preparados crudos de proteína derivados de hueso descalcificado.



Cuando las preparaciones crudas son colocadas en músculo o en bolsas subdérmicas, una formación ectópica de cartílago es formado después de 12 días, y el hueso hasta 28 días después. <sup>(8)</sup>

Las BMP desempeñan un papel fundamental en la morfogénesis y reparación del esqueleto, la promoción de la diferenciación de las células mesenquimales en osteoblastos y la inducción de formación de hueso nuevo. Las BMPs están involucradas en la regulación de la diferenciación de células mesenquimales y la proliferación mediante la estimulación de las vías de señalización intracelulares. Estas señales se transmiten por los receptores de la membrana plasmática al núcleo a través de múltiples vías de señalización que pueden dividirse en dos grupos, las vías de SMAD y no SMAD.

En la superficie celular, ligandos BMP se unen con receptores de BMP, provocando vías intracelulares específicos que activan e influyen en la transcripción de genes. De los tres tipos de receptores de la superfamilia de TGF -  $\beta$ , sólo los tipos I y II parecen tener funciones importantes en la unión y señalización de BMP. Cinco receptores de tipo I (ALK1 [ACVRL1], ALK2 [ActRI], ALK3 [Bria], ALK4 [ActRIb] y ALK6 [(BRIB)], y tres receptores de tipo II (BRIL, ActRIIA y ActRIIB) han sido identificados, además de una forma corta de BRIL [9]. Tipo III receptores de TGF -  $\beta$  también se han demostrado tener un papel en la señalización de BMP, por mediación epitelial de células mesenquimales conversión. Canónica Smad- dependiente de TGF-  $\beta$  primero se une a los receptores de tipo I y tipo II, y luego las señales son transducidas a sus SMADS. Smads activadas forman un complejo con Smad4 y cruzan la membrana nuclear en el núcleo, donde regulan la expresión de factores de transcripción y coactivadores transcripcionales que son importantes en los osteoblastos (Dlx5, Runx2 y OSX). Se ha demostrado recientemente que, después de la inducción de TGF -  $\beta$ , el Smad y las MAPK p38 convergen en el gen Runx2 para controlar la diferenciación de células precursoras mesenquimales. <sup>(2)</sup>



En resumen rhBMP-2- es una forma recombinada de una proteína de señalización que está presente de manera natural en el cuerpo humano. Esta proteína particular ha demostrado ser un elemento importante en la curación gradual del hueso e induce a las células a formar hueso nuevo a través de la osteoinducción.

El mecanismo de acción de rhBMP-2 inicia la cicatrización ósea gradual del propio cuerpo.

- El Injerto se implanta en el sitio quirúrgico.
- Se produce la quimiotaxis o la atracción de las células madre mesenquimales al sitio.
- Las células mesenquimales se proliferan, o aumentan rápidamente en cantidad, en el sitio debido a la presencia de la proteína rhBMP-2 y al aumento de la angiogénesis en el sitio.
- Las células mesenquimales se diferencian, o comienzan a convertirse en osteoblastos, debido a la unión de las moléculas de rhBMP-2 con los receptores de la superficie celular de las células madre.
- Comienza a formarse tejido óseo alrededor de los osteoblastos, y continúa con la mineralización y maduración como lo hace la anatomía normal del hueso.
- Las fuerzas mecánicas en el tejido óseo mineralizado provocan que el hueso nuevo creado en el sitio de implantación de rhBMP-2 se renueve continuamente, tal como se esperaría que responda a la fisiología normal del hueso. <sup>(1)</sup>

La BMP- 2 como se ha mencionado tiene la capacidad de producir una diferenciación osteogénica y la formación de hueso en diversos tipos de células. <sup>(9)</sup>



## 1.4 BIOLOGÍA ÓSEA

El hueso es un tejido conjuntivo especializado se caracteriza por su matriz orgánica mineralizada. La matriz orgánica del hueso está formada por proteínas colágenas y no colágenas. Dentro de esa matriz se depositan iones calcio y fosfato, en su forma definitiva de hidroxapatita. Esta proporción permite que el tejido óseo:

- 1) Resista las cargas
- 2) Proteja a los órganos altamente sensibles de las fuerzas externas
- 3) Participe como reservorio de minerales que contribuyen a la homeostasis sistémica del cuerpo.

### 1.4.1 CÉLULAS DEL HUESO

Los osteoblastos son las células primarias responsables de la formación de hueso; sintetizan los componentes de la matriz extracelular (MEC) y controlan la mineralización de la matriz. Los osteoblastos están ubicados sobre superficies de hueso que exhiben depósito activo de matriz y finalmente se pueden transformar en dos tipos de células diferentes: *células de revestimiento óseo* y *osteocitos*. Las células de revestimiento óseo son alargadas que cubren una superficie de tejido óseo y no tienen una actividad sintética. Los osteocitos son células de forma estrellada atrapadas dentro de la matriz ósea mineralizada pero que permanecen en contacto con otras células del hueso por medio de delgadas prolongaciones citoplasmáticas. Están organizados como un sincitio que suministra un área de contacto muy grande entre las células (y sus prolongaciones) y la parte no celular del tejido óseo. Esta disposición permite que los osteocitos:

- 1) Participen en la regulación de la homeostasis del calcio en la sangre (calcemia)



- 2) Perciban la carga mecánica y señalicen esta información para otras células del hueso.

Los osteoblastos son células plenamente diferenciadas y carecen de capacidad para migrar y reproducirse. Por ende, para que pueda formarse hueso en un sitio dado deben migrar hacia ese sitio células progenitoras mesenquimáticas indiferenciadas (*células osteoprogenitoras*) para proliferar y convertirse en osteoblastos.

Friedenstein (1973) dividió las células osteoprogenitoras en *células precursoras determinadas e inducibles*. Las células osteoprogenitoras determinadas están presentes en la médula ósea, en el endostio y en el periostio que recubre la superficie de los huesos. Esas células tienen la capacidad intrínseca de proliferar y diferenciarse en osteoblastos. Por su parte, las células precursoras osteogénicas representan células mesenquimáticas presentes en otros órganos y tejidos (mioblastos o adipositos) que se pueden diferenciar en células formadoras de hueso al ser expuestas a estímulos específicos.

La osteogénesis está relacionada con el crecimiento vascular e la matriz, la célula progenitora principal es considerada a la célula perivascular (pericito). Los factores de crecimiento (GF) están comprometidos íntimamente en la diferenciación y desarrollo de los osteoblastos, estos factores son osteoinductores u osteopromotores al igual que las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP).

La formación de hueso siempre está acompañada con la resorción ósea inducida por los osteoclastos. Los osteoclastos son células precursoras hematopoyéticas multinucleadas.<sup>(3)</sup>

OSTEOBLASTO: se deriva de un linaje de células mesenquimatosas, la progresión de células mesenquimatosas indiferenciadas a osteoblastos puede tomar dos rutas:

- 1) Principalmente para diferenciar células osteoprogenitoras



## 2) Para inducir células osteoprogenitoras

La determinación de linaje es asociado con la condensación de células y puede ser responsable de la formación de hueso durante la embriogénesis durante la reparación de una fractura la población inducible puede ser susceptible a los morfogenes inductivos solubles-polipéptidos que promueven la expresión de distintos fenotipos y el efecto sigue relacionado con la dosis.

Cuando el hueso está lesionado como consecuencia de una intervención quirúrgica o trauma una población local de células restaura la forma y la función ósea a través de la recapitulación de eventos embriológicos. Las células locales que son determinadas osteoprogenitoras, residen en la capa arqueada del periostio, endostio y dura, y células inducibles osteoprogenitoras, tales como los pericitos que arriban a la lesión aproximadamente de 3 a 5 días después de la herida. Los pericitos también pueden transformarse en osteoblastos siguiendo interacciones con BMPs endógenos, además de acuerdo a Brighton y col. Una población de células polimórficas mesenquimatosas pueden aparecer tempranamente 12 horas después de la fractura promoviendo células preosteoblasticas, por otra parte el tronco de células mesenquimatosas que se encuentran en la médula ósea contribuyen a complementar las células presentes en la reparación del blastema. Estas células pueden poseer un linaje multipotencial, pueden convertirse en cartílago formando condrocitos o hueso formando osteocitos, dependiendo de las señales como suministrar nutrientes, factores de crecimiento específico, estabilidad mecánica y vasos sanguíneos. Esto se establece por la médula que induce osteoprogenitores bajo la diferenciación osteoblástica en presencia de BMP y otros factores de crecimiento naturales. Los osteoblastos son células secretoras metabólicamente activas que expresan señalizaciones de factores solubles (BMPs, TGF- $\beta$ , factores de crecimiento similares a la insulina I y II, interleucina I y factores de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)) y osteoide un producto

extracelular que modifica los rendimientos en sustratos orgánicos insolubles consistiendo principalmente de colágena tipo I. La expresión de estos productos por osteoblastos ocurre durante la embriogénesis ósea de mantenimiento y reparación. La vida activa de los osteoblastos en humanos es de 1 a 10 semanas, en este tiempo las células pueden desaparecer otras pueden pasar a osteocitos aproximadamente un 15%.

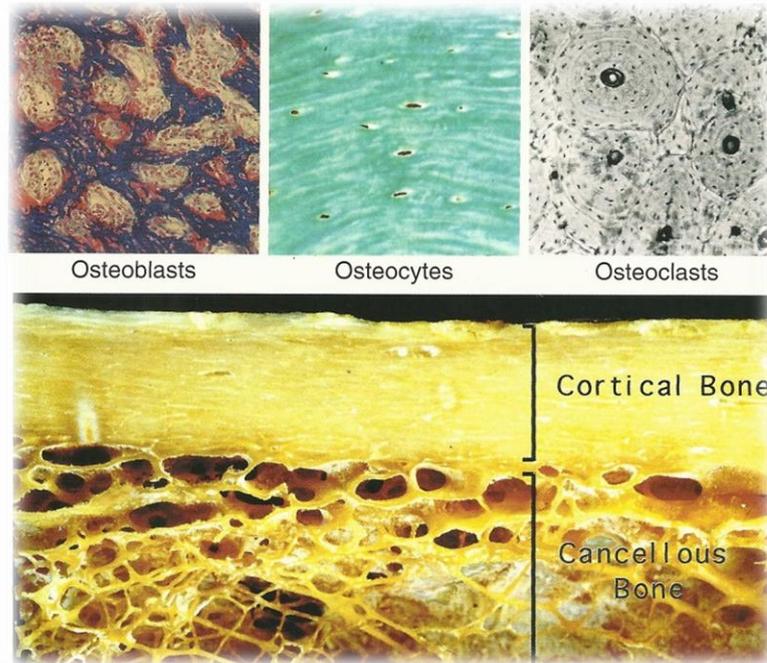


Fig 2-4. 5) Lynch SE, Genco RJ, Marx RE, Tissue Engineering Application in Maxillofacial Surgery and Periodontics. Illinois: Quintessence Books; 1999. Pp 23.

**OSTEOCITOS:** Son células inactivas aún su actividad metabólica es crucial para la viabilidad del hueso y la homeostasis. El proceso de homeostasis es regulado por interacciones fisiológicas entre células, tejidos, órganos y factores de señalización, tal como hormonas y factores de crecimiento que valora meticulosamente los niveles intracelular y extracelular de moléculas cationicas y anionicas.

La vitalidad del hueso es asegurada a través del proceso citoplasmático de los osteocitos que atraviesa el canalículo que es (el tejido que

interconecta los túneles que cruzan a través del hueso) este sistema permite la interacción de los osteocitos a través de las uniones que las comunican y permite la transmisión de las señales a los osteoblastos y forman osteoblastos de osteocitos. Las interacciones regulatorias entre osteocitos y osteoblastos, y subsecuentemente con osteoclastos que no han sido satisfactoriamente determinados, osteoblastos, osteoclastos y osteocitos son células que realizan una función constructora y su rol es regular calcio y homeostasis del hueso, que es un proceso fisiológico fundamental para modelar y remodelar.

En un lapso de vida de los osteocitos en los humanos es de poco tiempo, los osteocitos son el último estadio de células para la renovación. Consecuentemente el re emplazamiento de la población viene acompañado de un precursor de diferenciación de los osteoblastos.

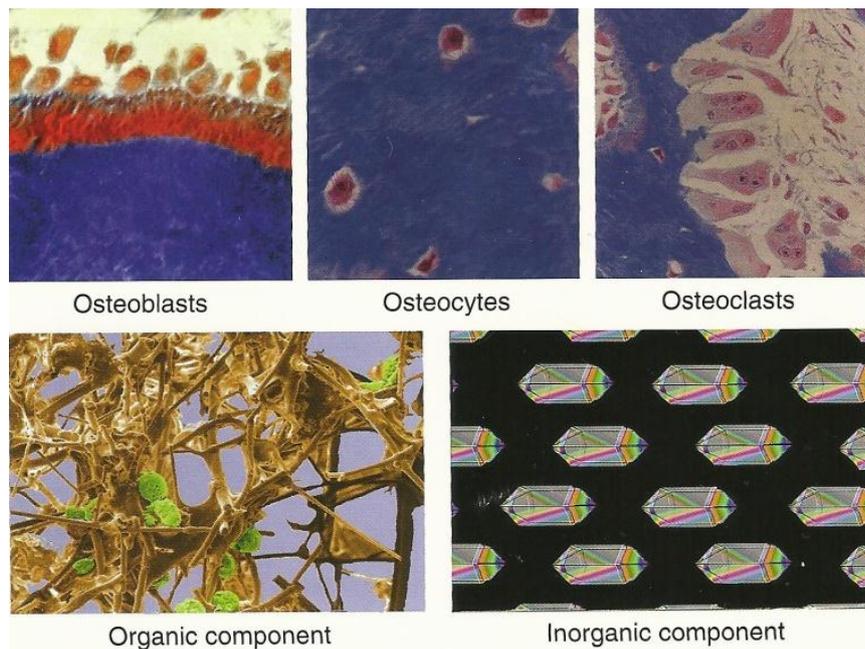


Fig 2-3 5) Lynch SE, Genco RJ, Marx RE, Tissue Engineering Application in Maxillofacial Surgery and Periodontics. Illinois: Quintessence Books; 1999. Pp 22.



**Osteoclastos:** los precursores de un macrófago granulocítico que se encuentran en la médula del hueso entran a la circulación como monocitos y, a través de la fusión asincrónica, produce células multinucleadas con un diámetro de 100  $\mu\text{m}$  con aproximadamente 10 a 12 núcleos que se conoce como osteoclasto. A diferencia de los macrófagos los osteoclastos tienen un borde rizado, poseen receptores de calcitonina, y producen ácido fosfatasa, y tiene ausencia de receptores Fc y C<sub>3</sub>.

Morfológicamente, una célula multinucleada puede estar junto al hueso y tener un borde rizado para asimilarse a un osteoclasto, en este formato el rol fisiológico del osteoclasto es la resorción ósea.

Una comunicación, es una interacción recíproca entre los osteoblastos y osteoclastos que energiza la resorción dinámica de las células. La hormona paratiroide (PTH) es la responsable de la dispersión de los osteoblastos en la superficie del hueso, un osteoide mineralizado expuesto tiene la capacidad de adjuntarse a un osteoclasto.

Adjuntamente la adhesión a las caras involucra moléculas (integrinas) y proteínas. Osteopontina y sialofosfoproteína, asegura un puente del osteoclasto al hueso a través de la arginina-lisina- ácido aspártico.

El perímetro adjunto es referido a la zona de anclaje y, en esta zona se desarrolla el borde rizado. El borde rizado su característica es la transmisión microscópica de electrones en contraste con el borde estriado, una característica observada por el microscopio de luz.

El borde rizado constituye un territorio receptivo de osteoclastos donde el desglose enzimático ocurre en el hueso. La zona de unión entre el borde rizado y los islotes del hueso del entorno microscópico permitiendo que enzimas adicionales como el anhidraso carbónico que decrece el pH, esto promueve la solubilización de la matriz orgánica de calcio y fosfatasa y expone la matriz orgánica a las enzimas proteolíticas.



Siguiendo el proceso celular de la constitución orgánica resultan cavidades a causa de la resorción que se refieren a las lagunas de howship. La modulación y cesación de la actividad de reabsorción está dirigida por mecanismos poco definidos. Sin embargo hay evidencia de reciprocidad dinámica entre los osteoblastos y osteoclastos que modulan los procesos fisiológicos de activación celular, respuesta celular, factor de expresión, cesación de la actividad y apoptosis. Los osteoblastos son impulsados a expresar moduladores de la actividad osteoclastica seguida del receptor de osteoblastos que une a cualquiera de los PTH. Estos osteoblastos modulan la actividad osteoclastica en respuesta a la unión con PTH que esta verificado en experimentos in vitro que estas hormonas no tienen efecto en la reabsorción ósea cuando adicionalmente los cultivos contienen osteoclastos entonces la *actividad osteoclastica depende de la adición de osteoblastos.* <sup>(5)</sup>

#### **1.4.2 MODELADO Y REMODELADO**

Cuando el hueso nuevo esta mineralizado comienza a ser reformado y renovado por procesos de resorción y depósito, es decir *modelado y remodelado*. El modelado es un proceso que representa un cambio en la arquitectura inicial del hueso. El remodelado a su vez es una modificación que ocurre dentro de un tejido mineralizado sin alteración de la arquitectura del tejido; este proceso es importante:

- 1) Durante la formación ósea
- 2) Cuando el hueso viejo es reemplazado por hueso nuevo.

El remodelado permite la sustitución de hueso primario (reticular) por hueso laminar, el cual es más resistente a las cargas. El remodelado óseo para q reemplace hueso viejo por hueso nuevo depende de 2 procesos: resorción ósea y depósito de hueso. Estos procesos se caracterizan por la presencia de las denominadas *unidades óseas multinucleares* (UOM).

Una UOM está formada por:

- 1) Osteoclastos sobre una superficie de hueso recién resorbido
- 2) Compartimiento q contiene vasos y pericitos
- 3) Una capa de osteoblastos presentes en una matriz orgánica neoformada

Existen otras hormonas que intervienen en el remodelado óseo como son la hormona parotiriodea (PTH), hormona del crecimiento, la leptina y la calcitonina. Toda la vida existe un modelado y remodelado óseo. <sup>(3)</sup>

Durante el proceso de remodelado óseo, los osteoblastos (OBs) y osteoclastos (OCI) se acoplan en una interacción dinámica: las actividades funcionales de reabsorción ósea seguida por una formación ósea. Factores de señalización como vitamina D, hormona paratiroide (PTH), Interleucinas (ILs), y el factor de estimulación colonial de granulocitos (GCSF) influyen en el genotipo de las células óseas. Por ejemplo, en respuesta al PTH los osteoblastos salen del osteoide y permiten y dejan susceptible para la reabsorción con osteoclastos factores de señalización solubles (ILs y GCSF) promueven la diferenciación de monocitos, pericitos, y células mesenquimatosas.

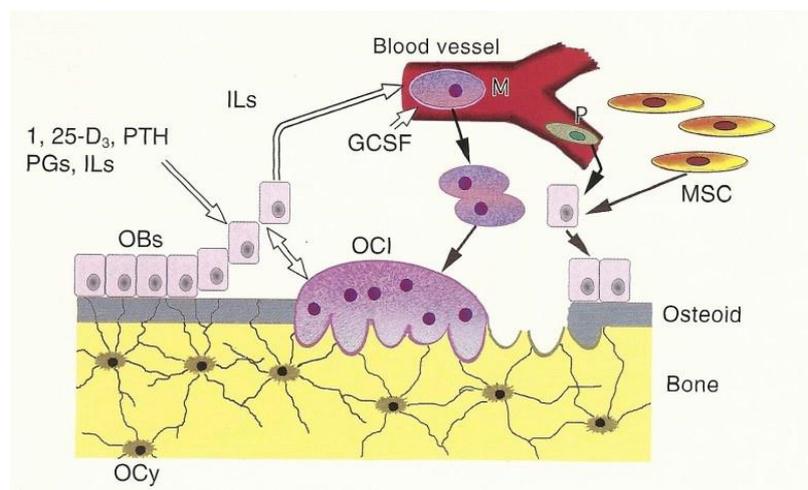


Fig. 2-6 5) Lynch SE, Genco RJ, Marx RE, Tissue Engineering Application in Maxillofacial Surgery and Periodontics. Illinois: Quintessence Books; 1999. Pp 26.



Inicialmente en una herida se crea una hematoma que establece un tapón hemostático que previene la disminución del volumen sanguíneo, todo esto es promovido por la cascada de coagulación y plaquetas que tienen una doble función de control de la homeostasis y mediador de la señalización, específicamente, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), y factor de crecimiento epidermal (EGF).

En su etapa de proliferación que se establece de 3 a 5 días seguidos de la fractura se desarrolla un blastema de reparación que consiste en nuevos vasos sanguíneos, isotipos de colágeno y células como fibroblastos y macrófagos. El componente de colágeno de reparación de la herida es la llave del sustrato para presentar factores de crecimiento y reparación como el TGF- $\beta$ , factor de crecimiento de insulina (IGF), el FGF, factor de crecimiento vasculo-endotelial (VEGF), PDGF y las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) para células receptoras.

El remodelado temprano involucra un posicionamiento gradual del callo y tejido óseo por láminas óseas. Las hormonas (como la hormona paratiroide (PTH), calcitonina (CT) y hormona de crecimiento (GH)) y factores de crecimiento expresados localmente (como la IGF, TGF- $\beta$ , BMPs) que modulan la actividad osteoblástica y osteoclástica.

El remodelado final nos permite la reformación de hueso Haversiano y restauración del contorno y función. <sup>(5)</sup>

La reparación ósea y la regeneración es un proceso dinámico que implica una compleja interacción entre:

- 1) Sustancia fundamental
- 2) Las células
- 3) El medio.

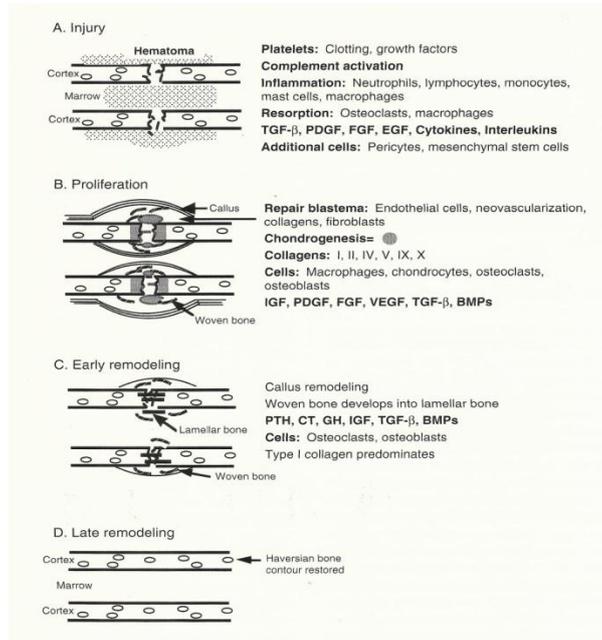


Fig. 2-11 5) Lynch SE, Genco RJ, Marx RE, Tissue Engineering Application in Maxillofacial Surgery and Periodontics. Illinois: Quintessence Books; 1999. Pp38.

### 1.4.3 CICATRIZACIÓN DEL HUESO ALVEOLAR

La cicatrización está regulada por factores de crecimiento y otras citocinas. Este proceso es similar al desarrollo embrionario y este permite el reemplazo del tejido dañado a hueso nuevo en vez de tejido fibroso cicatrizal.

Este proceso está controlado por las superfamilia de genes del TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante beta), el cual codifica una gran cantidad de moléculas extracelulares.

Las BMP constituyen un grupo de factores de crecimiento, íntimamente relacionados con la cicatrización del hueso, el genoma humano codifica al menos 20 de estos polipéptidos polifuncionales.

Las BMP también inducen la formación de hueso y cartílago por eventos celulares de las células progenitoras mesenquimatosas. Un subgrupo de



BMP en especial la BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7 y la BMP-9 tienen una actividad osteoinductora.

Otros factores de crecimiento producidos por células osteogénicas, plaquetas y células de la inflamación participan en la cicatrización del hueso, entre ellos tenemos: IGF-I y II, TGF $\beta$ -1, PDGF y FGF-2.

La matriz ósea sirve como reservorio para estos factores de crecimiento y para las BMP y estas sustancias son activadas por metaloproteinasas de la matriz durante la resorción matricial. El ambiente ácido que se forma en el proceso inflamatorio lleva a la activación de factores de crecimiento que contribuyen a la quimiactivación, migración, proliferación y diferenciación de las células mesenquimatosas en osteoblastos.

La cicatrización de un tejido dañado lleva a la formación de un tejido diferente del original en cuanto a la morfología o la función. A este tipo de curación se denomina *reparación*, para describir una curación restauradora completa de la morfología y función se utiliza el término *regeneración* tisular.

Existen diversos factores que llegan a interferir sobre la formación de hueso después de la fractura, como por ejemplo:

1. Falta de proliferación vascular en la herida
2. Estabilización inadecuada del coágulo y tejido de granulación en el defecto
3. Crecimiento dentro de la lesión de tejido “no óseo” o tejido fibroso, con actividad proliferativa
4. Contaminación bacteriana

La curación de una herida incluye cuatro fases:

1. Coagulación de la sangre
2. Limpieza de la herida



### 3. Formación de tejido

### 4. Modelado y remodelado tisular

Dichas fases ocurren en una secuencia ordenada, pero pueden superponerse provocando en el área de la herida la formación de tejido mientras que en otras predomine el modelado hístico. <sup>(3)</sup>

Por otra parte se ha demostrado que el musculo que rodea al defecto óseo contribuye con el suministro de sangre lo cual es fundamental para garantizar el éxito de curación del hueso.

Además, las células del musculo segregan numerosos factores osteogénicos como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento (IGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ). Las fracturas que se curan principalmente a través de la reparación del hueso endocondral, se da en gran parte dirigida por el periostio. Un mecanismo potencial puede ser la disminución del riego sanguíneo, se ha demostrado que es un factor de riesgo para la curación exitosa del defecto óseo. <sup>(10)</sup>

## 1.5 Relación con diferentes materiales de osteoconducción.

Los materiales de injerto óseos se basan en 3 mecanismos biológicos fundamentales que facilitan y promueven la cicatrización ósea:

- **Osteogénesis:** se produce cuando osteoblastos viables y osteoblastos precursores son trasplantados con el material injertado.
- **Osteoinducción:** formación de hueso nuevo por la diferenciación de las células del tejido conectivo locales no comprometidas en células formadoras de hueso bajo la influencia de uno o más agentes inductores.



- **Osteoconducción:** material no vital sirve de anclaje para la penetración de osteoblastos precursores en el defecto

Las características ideales de un material de relleno óseo son:

- Fácil de usar y manejar.
- No propenso a migrar o a infección.
- Hidrofilico - que se adhiera al hueso.
- Capaz de atraer células óseas precursoras a través de una superficie cargada eléctricamente (negativa).
- Que posea una superficie capaz de liberar factores de crecimiento óseo en el área quirúrgica.
- Fácilmente asequible.
- No tenga la posibilidad de transmitir enfermedades infecciosas al paciente.
- Capaz de formar un buen soporte óseo para posterior colocación de implantes. <sup>(11)</sup>

El andamio ideal no sólo proporcionaría la estabilidad mecánica adecuada y permitir el crecimiento del hueso en toda su estructura (osteoconducción), sino que también las células indiferenciadas e inducir atraerlos a avanzar por la estirpe osteoblástica (osteoinducción).

Factores tales como la adhesión de células progenitoras, la supervivencia y proliferación dependen de varios componentes de la arquitectura del andamio, la porosidad, la relación de área - a - volumen de superficie, la interconectividad de poros, y la superficie de impacto textura de estas funciones básicas de las células progenitoras, que a su vez afectan a los capacidad osteoinductiva del andamio.

Mientras andamios biomiméticos tienen el potencial de promover la formación de hueso más alto, poco se sabe acerca de la composición



óptima y preparación características Que maximizar propiedades osteoinductivas del andamio. <sup>(12)</sup>

El proceso de formación de hueso es complejo, estrechamente regulada, y no se entiende completamente. En los últimos años se ha aclarado y ahora está siendo aplicado a la ingeniería de tejido óseo (BTE).

Debido a la complejidad de los el sistema biológico óseo, es útil tener en cuenta BTE como tres partes de interfuncionamiento:

- 1) La matriz extracelular (ECM) / andamio
- 2) Las células dentro de esa matriz / andamio
- 3) El medio ambiente dentro de la cual las células residen.

Estas divisiones, aunque artificiales, son prácticas para ayudarnos a reflexionar sobre las constituyentes que pueden ser manipulados con el fin de mejorar la cicatrización y la regeneración ósea.

Hasta hace pocos años, el hueso de la matriz extracelular (ECM) fue visto como estática, inerte y ofrecer poco más que el soporte mecánico. En realidad, el hueso ECM es un conductor dinámico de la reparación ósea y la regeneración. La ECM secuestra y preserva los factores de crecimiento osteogénicos y vasculogénica, así como proporciona un andamio maleable sobre la que las células pueden migrar, se adhieren, proliferan y se diferencian.

La formación de hueso se produce por dos mecanismos distintos: la formación de hueso endocondral e intramembranoso. En pocas palabras, la formación de hueso intramembranoso se produce por la osificación directa del tejido fibroso mientras hueso endocondral su formación se produce a través de un intermedio cartilaginosa que se sustituye por hueso naciente.

Dado que la formación de hueso intramembranoso se piensa que es mecánicamente más simple, que ha sido tradicionalmente el método de formación de hueso que los científicos han apuntado para BTE. Sin embargo, recientemente, los investigadores demostraron que la formación de hueso endocondral puede ser recapitulado usando un andamio biocerámico.

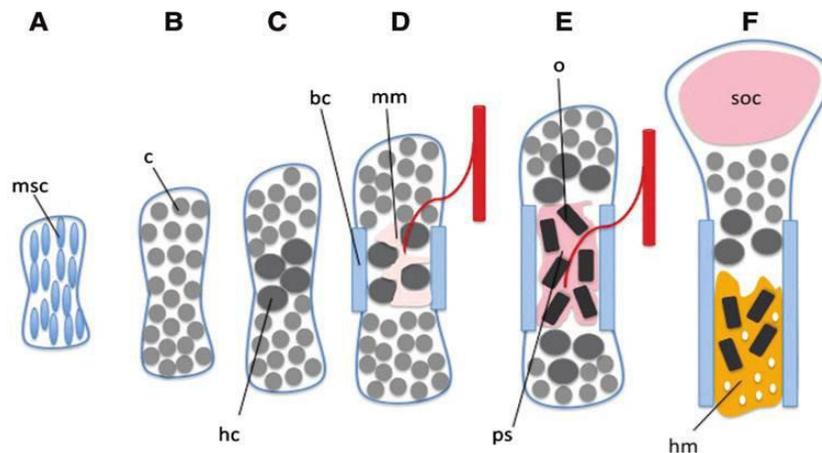


Fig. 1 <sup>(13)</sup> Szpalski C, Wetterau M, Barr J, Warren SM. Bone Tissue Engineering: Current Strategies and Techniques—Part I: Scaffolds. Rev. TISSUE ENGINEERING, 2012, Volume 18, Number 4, Pp. 247.

Numerosos investigadores han trabajado duro para optimizar a BTE andamio con propiedades de conexión, biocompatibilidad, osteoinductividad osteoconductividad, capacidad de resistencia mecánica, y la resorción funcional y reducir al mínimo la inflamación y reacción a cuerpo extraño. <sup>(13)</sup>

Hay una serie de opciones de injerto óseo disponibles para los pacientes que necesitan para revertir la pérdida de hueso de los maxilares.

El injerto de hueso es la sustitución o el aumento de la parte del hueso de la mandíbula que los anclajes de los dientes. Es un procedimiento quirúrgico que se suele hacer para revertir la pérdida o reabsorción de hueso que puede haber ocurrido debido a la pérdida de dientes , trauma,



enfermedad o prótesis mal ajustadas , y para reconstruir la estructura ósea debajo de las encías en la preparación para la colocación de implantes dentales u otros reemplazos dentales.

Cuando se implanta un injerto óseo en los maxilares no simplemente es llenar un vacío en el hueso, sino que también puede ayudar a promover el crecimiento de hueso nuevo en ese lugar. Cuando tiene éxito, el injerto óseo puede restaurar la altura y la anchura del maxilar tratado. Hay varias opciones de injerto óseo, y se diferencian en la forma en que ayudan a promover la formación de hueso. Ellos incluyen:

**Los injertos de hueso autógeno:** También se llama **autoinjerto**, estos tipos de injertos están hechos de hueso del propio paciente, tomado de otras partes del cuerpo. Sitios típicos incluyen al mentón, mandíbula, tibia, cresta ilíaca o calota.

Injerto óseo autógeno tradicionalmente ha sido considerado como el "estándar de oro " como un material de injerto, ya que es "hueso vivo ", con los elementos celulares de vida que aumentan el crecimiento óseo. Estos incluyen la osteogénesis (formación de hueso a partir de células), osteoconducción (formación de hueso a través de la migración en un andamio) y osteoinducción (formación de hueso por las proteínas, tales como BMP [proteínas morfogenética ósea], que las células directas para formar hueso nuevo).

Una desventaja potencial de injerto de hueso autógeno, sin embargo, es que se trata de un segundo procedimiento quirúrgico, por lo cual aumenta la morbilidad del paciente. <sup>(5)</sup>

Otra desventaja que podría presentarse en el sitio de trasplante son los riesgos de infección de la herida, la necrosis y la resorción. <sup>(14)</sup>

El injerto autógeno de hueso esponjoso promueve tanto osteoinducción y osteoconducción, pero tiene disponibilidad limitada, y su uso puede ser



complicado por el dolor, la pérdida de sangre y cicatrices. Su uso es un poco limitado por el rechazo inmune, el potencial de transmisión de enfermedades, y la disminución de potencial osteogénico de los procedimientos de esterilización. <sup>(12)</sup>

**Injerto de hueso alogénico:** También llamado **aloinjerto** es hueso derivadas de un miembro no relacionado genéticamente de la misma especie. Es típicamente hueso no vital de un cadáver, procesado utilizando un método de liofilización que extrae toda el agua a través de un vacío.

**Injerto de hueso xenogénico:** El injerto xenogénico es hueso no vital bovino. Debido a que el potencial para el rechazo inmunológico y la contaminación por proteínas virales es mayor en el hueso bovino que en hueso de cadáver humano, el material de xenoinjerto se procesa a temperaturas muy altas (600-1.000° C). El mecanismo de acción del xenoinjerto es similar a la del aloinjerto que sirve como un marco osteoconductor en el cual el hueso de la zona circundante puede crecer para llenar el vacío.

Con estos materiales se contrarresta un segundo procedimiento quirúrgico y la morbilidad del paciente. Sin embargo, debido a la falta de propiedades de formación de autoinjerto, la regeneración ósea puede tardar algo más, que cuando se utiliza el propio hueso del paciente y el resultado puede ser menos predecible.

Sustitutos de injerto óseo:

Los sustitutos de injerto de hueso se producen comercialmente productos sintéticos que tienen muchas de las propiedades que el hueso humano forma por sí mismo, y son una alternativa segura y probada para autoinjerto y aloinjerto.



Una de las ventajas de utilizar un sustituto de injerto óseo en lugar de hueso autógeno es que elimina la necesidad de injertar el propio hueso del paciente, por lo tanto reduciendo potencialmente el riesgo y el dolor asociado con el procedimiento del injerto.

Algunas alternativas de injerto óseo incluyen:

**Matriz ósea desmineralizada (DBM)** / hueso de aloinjerto desmineralizado liofilizado (DFDBA) un producto de hueso de aloinjerto procesado, DBM / DFDBA contiene colágeno, proteínas y factores de crecimiento que se extraen del aloinjerto óseo. Está disponible en forma de un polvo, gránulos triturados, masilla o como un gel que se puede inyectar a través de una jeringa.

**Cerámica** también son utilizados como un sustituto de los injertos de hueso, y están disponibles en muchas formas, tales como porosas y en malla. Aunque la cerámica puede proporcionar un marco para el crecimiento óseo, no contienen ninguna de las proteínas naturales que influyen en el crecimiento del hueso y puede estar asociada con la inflamación en algunos pacientes.

Materiales compuestos de injerto composites injerto usan combinaciones de otros materiales de injerto óseo y / o factores de crecimiento óseo para obtener los beneficios de una variedad de sustancias. Combinaciones típicas en uso hoy en día incluyen: un colágeno / material compuesto de cerámica, que reproduce estrechamente la composición de hueso natural; DBM combinado con células de médula ósea, que ayuda en el crecimiento de hueso nuevo y un compuesto de colágeno / cerámica / autoinjerto.

Proteínas morfogenéticas de hueso: Proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) son proteínas producidas naturalmente en el cuerpo que regulan



la formación de hueso y la curación. La BMP comercialmente disponible es (rhBMP-2/ACS).<sup>(1)</sup>

**COLÁGENO:** El colágeno es la proteína más abundante en el tejido conectivo de mamíferos y el principal componente no minerales del hueso. Se ha preparado en polvos, membranas, películas y esponjas reabsorbibles implantables, así como en formas acuosas. A pesar de que es versátil y fácil de manipular, la fabricación de los portadores de colágeno es muy sensible a varios factores (incluyendo la masa, el tiempo de trabajo, la concentración de proteína, la esterilización, la composición del tapón, el pH y la fuerza iónica) que afectan directamente a rhBMPs unión.

Esponjas de colágeno absorbible (ACS) se han evaluado en numerosos modelos in vivo y ensayos clínicos. En los pacientes que requieren realizaron suelo del seno maxilar aumento, rhBMP-2/ACS.

**ALGINATO Y QUITOSANO:** El alginato es un polisacárido no inmunogénico utilizado en una amplia gama de aplicaciones de ingeniería de tejidos por sus propiedades de formación de gel. Hidrogeles de alginato que permiten una liberación controlada prolongada de las BMP sólo se han estudiado en la fase preclínica, con resultados prometedores in vitro es bien conocido por su biología, quelante y propiedades de adsorción, y se ha utilizado como portadora de BMP-2.

**EL ÁCIDO HIALURÓNICO:** El ácido hialurónico es un biopolímero natural que juega un papel importante en la cicatrización de heridas. Se ha asociado con una mejora de la formación de hueso en defectos mandibulares en comparación con las esponjas de colágeno, cuando se utilizaron tanto para llevar a rhBMP-2.



**HIDROXIAPATITA:** La hidroxiapatita (HAP) es bien conocida por su osteoconductividad y ha sido ampliamente utilizado como un material de sustitución ósea en la práctica clínica desde la década de 1970, debido a su capacidad de unirse directamente con el hueso. Ha sido evaluado como un andamio y un vehículo de liberación controlada, lo que demuestra la falta de la resorción y limitada inducción ósea. Se ha combinado con fosfatos tri - calcio, colágeno y otros materiales rígidos, reabsorbibles, portadores porosos. <sup>(2)</sup>

**PLASMA RICO EN PLAQUETAS:** (PRP), un concentrado de plaquetas obtenido de la propia sangre del paciente, se necesitan para inducir y acelerar la angiogénesis en el tejido en regeneración, y se puede usar en aplicaciones orales y maxilofaciales para reducir el tiempo de cicatrización y mejorar la formación de hueso. <sup>(14)</sup>

Actualmente se ha demostrado que el uso de plasma rico en plaquetas (PRP) mezclado con la rhBMP-2 no produce sus actividades osteoinductivas eficientemente; en comparación de cualquier otro material osteoconductor. <sup>(16)</sup>



---

## 2. APLICACIONES EN CIRUGÍA ORAL

La habilidad de una proteína osteoconductora como lo es la rhBMP-2 sugiere una variedad en el potencial de aplicaciones clínicas para cirugía oral y maxilofacial como para restauración periodontal. Por ejemplo, podría ser usada para reemplazar el hueso perdido por un trauma o resección quirúrgica.

Otras aplicaciones donde se desea aumentar el hueso maxilar y mandibular que puede ser requerido para un tratamiento protésico como de un implante dental.

La regeneración del hueso reabsorbido secundariamente a una enfermedad periodontal es otra de las aplicaciones y de suma importancia. <sup>(5)</sup>

En el campo de la cirugía y maxilofacial, diferentes autores han informado sobre el hueso recién regenerado en modelos animales y estudios clínicos en humanos utilizando los factores de crecimiento, tales como rhBMP-2; otro material comúnmente utilizado es colágeno (esponja de colágeno absorbible [ACS]) actualmente se presenta con rhBMP-2 en polvo liofilizado y la esponja de colágeno absorbible (ACS).

Esto se da por una variedad de diferentes técnicas que se han desarrollado en la ingeniería de tejido óseo durante los últimos 20 años. Mientras tanto, muchos artículos internacionales se han publicado sobre este innovador tratamiento. <sup>(7)</sup>

Hoy en día, las BMPs son productos que utilizan la tecnología de ADN recombinante y esencialmente dos sistemas de expresión, en células de mamífero o bacterias. BMP- 2 recombinante humana (rhBMP- 2) BMP- 7 (rhBMP- 7) recombinante humana son actualmente las únicas proteínas en el grupo fueron aprobados por el EE.UU. Agencia de Drogas y



Alimentos (**FDA**) para uso clínico en humanos, lo que explica por qué son claramente las BMPs más ampliamente estudiadas. <sup>(2)</sup>

La Agencia de Drogas y Alimentos (**FDA**) para su uso en determinados procedimientos de cirugía oral, incluyen:

- el aumento del seno maxilar y
- preservación de alvéolo.

Aunque también se han encontrado artículos donde se aplica en la regeneración de defectos óseos y aumento del reborde alveolar. Aunque estos procedimientos aún no han sido aprobados por Agencia de Drogas y Alimentos (**FDA**). <sup>(1)</sup>

La mayoría de estos procedimientos están realizados con el propósito de la inserción de implantes dentales. <sup>(2)</sup>

## 2.1 Interacción de la proteína

La proteína rhBMP-2 se presenta en forma de polvo puro, liofilizado. Esta es una proteína de origen natural presente en todos los seres humanos y los animales, se encuentra en cantidades pequeñas, y el propósito es estimular la formación de hueso en el sitio en el que está colocado.

El portador natural es una *esponja de colágeno absorbible (ACS)*, que está hecho de un material que se encuentra en los huesos y los tendones. El **ACS** libera la proteína con el tiempo en el lugar donde se coloca, y proporciona un andamio sobre el que puede crecer hueso nuevo. A medida que el sitio del injerto produce un remodelado y cicatrización ósea, la **ACS** se absorbe y se reemplaza por hueso.

La aplicación de rhBMP-2 como injerto óseo es que produce la inducción de hueso normal en el sitio de implantación. El proceso incluye la



atracción de las propias células generadoras de hueso del paciente en el sitio. El hueso inducido es considerado hueso fisiológico normal. Debido a las propiedades quimiotáctica y la angiogénesis asociada con la formación de hueso nuevo, el edema facial puede ocurrir en algunos pacientes.

Lo que se trata de realizar es que al colocar el injerto de rhBMP-2 la formación de hueso sea la adecuada y este mismo tenga las capacidades necesarias para soportar al implante y las fuerzas aplicadas durante la masticación. <sup>(1)</sup>

La colocación de rhBMP-2 en este defecto puede resultar en la formación de nuevo hueso, neovascularización y el remplazo de hueso necrótico por hueso vital.

El mecanismo de acción de rhBMP-2 inicia la curación gradual de los huesos del propio cuerpo.

- El Injerto de Hueso INFUSE se implanta en el sitio quirúrgico.
- Se produce la quimiotaxis o la atracción de las células madre mesenquimales al sitio.
- Las células madre mesenquimales se proliferan, o aumentan rápidamente en cantidad, en el sitio debido a la presencia de la proteína rhBMP-2 y al aumento de la angiogénesis en el sitio.
- Las células madre mesenquimales se diferencian, o comienzan a convertirse en osteoblastos, debido a la unión de las moléculas de rhBMP-2 con los receptores de la superficie celular de las células madre.
- Comienza a formarse tejido óseo alrededor de los osteoblastos, y continúa con la mineralización y maduración como lo hace la anatomía normal del hueso.
- Las fuerzas mecánicas en el tejido óseo mineralizado provocan que el hueso nuevo creado en el sitio de implantación de rhBMP-2



se renueve continuamente, tal como se esperaría que responda la fisiología normal del hueso. <sup>(1)</sup>

### ¿CÓMO SE USA INFUSE BONE GRAF?

1. Abra el paquete de ACS en el interior contiene las dos esponjas de colágeno de 1x2 estas se encuentran en un receptáculo estéril. A continuación abre una de las jeringas de 5ml en el campo estéril
2. El uso de la otra jeringa de 5 ml, la cual recolecta 3.2 ml de agua estéril para inyección en el frasco de rhBMP-2.
3. Agitar suavemente el frasco de rhbmp-2 para asegurar una mezcla adecuada.
4. Abra el sello del paquete de ACS dejando las esponjas de colágeno en el receptáculo de plástico
5. En el receptáculo estéril usar la jeringa de 5 ml para retirar 1.4 ml de concentrado de rhBMP-2
6. Distribuir uniformemente 1.4 ml el concentrado de rhBMP-2 en una de las esponjas de colágeno de 1x2. Esperar 15 min después de añadir el concentrado de rhBMP-2; y utilizar en las dos horas siguientes a su preparación.
7. Con los mismos ml dosificado de la jeringa repita los pasos 6 y 7 para los esponjas de colágeno 1x2 restantes.

### Razones para considerar el Injerto de Hueso:

- Descarta la necesidad de una segunda cirugía de obtención ósea.
- Regenera el 100% de la estructura vital y vascular del hueso *de novo* sin material de injerto residual restante para desestabilizar la formación ósea.
- Proporciona una formación de hueso comprobada y previsible, combinando la capacidad de generación de hueso de la proteína



rhBMP-2 con el soporte comprobado de la esponja de colágeno absorbible.

- Cuenta con el respaldo de más de 20 años de investigaciones y resultados clínicos, incluidos 60 estudios preclínicos y 5 ensayos clínicos.

### **Información importante sobre el Injerto de Hueso:**

- Es posible que provoque inflamación prolongada en algunos (pero no todos) de los pacientes. Lo más probable es que esto sea debido a la afluencia de las células del propio paciente y los líquidos en el sitio de tratamiento.
- No se realizaron estudios del Injerto de Hueso en pacientes con esqueletos poco desarrollados (<18 años o ninguna evidencia radiográfica de cierre epifisario).
- No debe usarse el Injerto de Hueso en pacientes con una infección activa en el sitio quirúrgico.
- No usar el Injerto de Hueso en las proximidades de un tumor resecaado o existente en pacientes con cualquier afección maligna activa o paciente en tratamiento por afecciones malignas.
- Este producto no se ha probado en embarazadas para determinar si puede dañar al feto en desarrollo. El producto tampoco se estudió en madres lactantes.

**Las mujeres en edad fértil no deben quedar embarazadas por un año después del tratamiento con el producto. Las mujeres en edad fértil deben conocer los riesgos potenciales para el feto y deben hablar con su médico sobre otros tratamientos posibles. <sup>(1)</sup>**

## CONCENTRACIÓN DE LA rhBMP-2

Kit INFUSE BONE GRAFT	VOLUMEN DEL INJERTO	TAMAÑO DE LA ESPONJA DE COLAGENO ABSORBIBLE ESTÉRIL	Mg rhBMP-2	CONCENTRACIÓN DE rhBMP-2
	0.7 cc	(1) ACS (1.25cm x 5.08cm)	1.05 mg	1.5 mg/cc
	1.4 cc	(1) ACS (2.5cm x 5.08cm)	2.10 mg	1.5 mg/cc
	2.8 cc	(2) ACS (2.54 x 5.08 cm)	4.2 mg	1.5 mg/cc
	5.6 cc	(4) ACS (2.54 cm x 5.08 cm)	8.4 mg	1.5 mg/cc

	8.0 cc	(6) ACS (2.54cm x 5.08 cm)	12.0 mg	1.5 mg/cc
	8.0 cc	(1) ACS (7.62 cm x 10.16 cm)	12.0 mg	1.5 mg/cc

Fig. 1 Medtronic INFUSE Bone Graf/ Maxillary Sinus Grafting. Pp14.

## 2.2 Preservación de alvéolo

A finales del siglo XX se comienza a tener conciencia de la reabsorción alveolar, que ocurre al extraer un diente. Lo que trata de prevenir ésta técnica es la reabsorción para la restauración de técnicas protésicas. Al extraer un diente existen procesos dentro del alvéolo el cual cicatrizará por completo en un lapso de 4 a 6 meses con una reducción de anchura y altura de 25 % en el primer año; y esta aumenta hasta un 40 % en 3 años. Principalmente la reabsorción ocurre en la pared bucal ya que es la más delgada y frágil.

La técnica de preservación de alvéolo disminuye, pero no evita del todo la reabsorción horizontal y vertical en un alvéolo post- extracción. Con esta técnica se pretende evitar la reabsorción del 40% al 60% del hueso alveolar que normalmente tiene lugar durante los 2-3 primeros años postextracción.

Realizando la preservación del alvéolo se reducen las múltiples intervenciones de aumento del reborde alveolar que serían necesarias en



caso de no llevarla a cabo, y se logran resultados estéticos finales, que es la principal demanda de los pacientes en la actualidad.

La pérdida del contorno óseo se manifiesta mayormente desde el primer al tercer mes tras la extracción dental. Es una pérdida acelerada los primeros 6 meses seguida de modelado gradual (cambio en tamaño y forma) y remodelado (reestructuración del hueso existente), con una pérdida aproximada del 40% de altura alveolar y de 60% de anchura ósea en estos primeros 6 meses. <sup>(11)</sup>

Las estructuras de hueso saludables son de gran importancia para la retención del diente y una buena salud oral, así como por razones estéticas. Cuando existe una disminución del hueso, o existe hueso de mala calidad, los dientes no cumplen su función, pierden la estética y pueden llegar a tener problemas periodontales la razón más común de pérdida dental. Cuando hay dientes ausentes, existe un colapso de los tejidos blandos.

Algunas de las razones por las que los dientes de los maxilares pueden estar ausentes son:

- Enfermedad periodontal
- Trauma
- Deformidad del Desarrollo
- Procedimientos dentales previos

#### Extracción dental

La extracción dental implica la reabsorción de hueso. Cuando se extrae un diente comienza un procedimiento de reabsorción ósea al no tener estimulación física. La resorción ósea es un proceso natural por el cual las células descomponen el hueso. <sup>(1)</sup>

La principal razón de la preservación de alvéolo para es preservar la anchura y altura de la cresta alveolar. <sup>(17)</sup>



Debido a la extracción dental, suele generar la resorción o colapso del reborde alveolar, la preservación del volumen óseo al momento de la extracción es un objetivo que se desea mantener. La mayor parte de la pérdida ósea después de la extracción se da en los primeros 6 y 24 meses. Por esta razón es importante mantener tanto la anchura como altura del proceso alveolar.

Una técnica conservadora para el tratamiento de los sitios de extracción elimina o reduce de forma significativa la necesidad de procedimientos avanzados de aumento óseo. Cuando se desea restaurar con la colocación de un implante se debe evitar la resorción ósea; diversos estudios han demostrado los beneficios de una técnica de regeneración para la extracción dental.

Existen diversas controversias entre utilizar o no una membrana reabsorbible y el cierre completo de la herida sobre la barrera física la cual demostró que genera un mejor llenado óseo. <sup>(18)</sup>

Existen 5 estadios en la cicatrización de un alvéolo óseo post- extracción, según Amler (1969):

- **Primer estadio:** la coagulación se da casi inmediatamente con la formación de un “Coágulo sanguíneo” de células blancas y rojas, dando inicio a la hemólisis.
- **Segundo estadio:** el tejido de granulación reemplaza el coágulo sobre el 4º o 5º día. La angiogénesis se inicia a través de la cadena de células endoteliales y formación de capilares.
- **Tercer estadio:** el tejido conectivo (fibras de colágeno, fibroblastos) reemplaza gradualmente el tejido de granulación sobre un periodo de 14 a 16 días. El recubrimiento del epitelio de la herida es completo.
- **Cuarto estadio:** se inicia la calcificación de tejido osteoide, comenzando por la base y periferia del alvéolo de los 7 a 10 días. El trabeculado óseo rellena casi por completo el alvéolo a las 6 semanas. Hay una máxima actividad de osteoblastos, así como una proliferación de



elementos celulares y de tejido conectivo con osteoblastos debajo de tejido osteoide alrededor de lagunas inmaduras de hueso, entre la 4<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup> semana después de la extracción. Después de la 8<sup>a</sup> semana, el proceso osteogénico parece descender.

– **Quinto estadio:** El cierre epitelial completo del alvéolo ocurre después de 4 o 5 semanas. El relleno óseo sustancial ocurre entre la 5<sup>a</sup> y 10<sup>a</sup> semana. Y a las 16 semanas, el relleno óseo se ha completado, con una pequeña evidencia de actividad osteogénica en este periodo. Aunque el relleno óseo continuará por unos meses más pero sin alcanzar el nivel óseo del diente vecino. <sup>(11)</sup>

## 2.2.1 Indicaciones y contraindicaciones

### INDICACIONES

Las indicaciones para los procedimientos de injerto de rhBMP-2 postextracción son las siguientes:

- Fractura radicular
- Tratamiento endodóntico fracasado
- Secuelas de la enfermedad periodontal
- Otras relativas:
  - Caries avanzada de difícil tratamiento restaurador
  - Proporción corona- raíz desfavorable.

Existen 4 requisitos básicos:

- Tras la extracción, el alveolo debe mantener paredes residuales suficientes.
- Debe quedar libre de cualquier tipo de patología.
- El tejido blando disponible debe ser el suficiente para permitir un cierre primario.



- Debe existir suficiente hueso apical del alveolo para asegurar su correcta estabilidad.

## **CONTRAINDICACIONES**

Las contraindicaciones para realizar este procedimiento son las siguientes:

- Presencia de enfermedad periodontal
- Proporción corona- raíz adecuada
- No existe ninguna patología <sup>(17-1)</sup>

### **2.2.2 Ventajas y desventajas**

#### **VENTAJAS**

- Al realizar este procedimiento quirúrgico se quiere evitar la reabsorción ósea postextracción.
- Formar la mayor cantidad de hueso por medio del injerto de rhBMP-2.
- Mantener una altura y anchura de hueso adecuada.
- Preservar las dimensiones alveolares y reemplazar los dientes faltantes.

#### **DESVENTAJAS**

- La falta de conocimiento en la manipulación de los tejidos blandos puede ser desfavorable para el aporte vascular del injerto.
- La extracción debe ser lo más atraumática posible para conservar los tejidos restantes de soporte para el injerto.
- Mantener el campo operatorio lo más estéril posible para evitar infecciones o posible rechazo del material injertado.
- El material rhBMP-2 tiene un costo elevado. <sup>(17,18)</sup>

### **2.2.3 Técnica quirúrgica**

1.- Preferentemente no se realizan incisiones, se debe tener cuidado para evitar separa el tejido blando; de modo que los tejidos mantengan su anatomía estructural y el periostio permanezca intacto.

2.- En los casos donde sea necesario realizar un colgajo mucoperióstico el colgajo se extenderá uno o dos dientes contiguos siguiendo la anatomía de la encía.

3.- La extracción dental se maneja con una técnica quirúrgica a traumática utilizando instrumentos finos y planos para realizar movimientos de luxación en sentido mesiodistal; los movimientos deben de ser controlados empleando un tiempo necesario; se evitara las fuerzas en sentido vestibulo- linguales para evitar dañar la integridad del hueso vestibular.



**Fig. 15-1 a**



**Fig. 15-1b**

5) Lynch SE, Genco RJ, Marx RE, Tissue Engineering Application in Maxillofacial Surgery and Periodontics. Illinois: Quintessence Books; 1999. Pp. 252-253.

4.- La utilización de fórceps se reserva para la extracción del diente una vez que exista una movilidad del diente.

5.- Con el fin de eliminar el tejido de granulación o fibrótico se realiza un curetaje del alveolo después de extraer el diente; se irriga con solución salina estéril. En este punto después de evaluar el nivel y soporte óseo, el clínico decidirá si se realiza o no el injerto óseo. (17-18)



**Fig. 15-1c**



**Fig. 15-1d**

5) Lynch SE, Genco RJ, Marx RE, Tissue Engineering Application in Maxillofacial Surgery and Periodontics. Illinois: Quintessence Books; 1999. Pp. 252-253.

Uno de los propósitos de estos estudios es evaluar, con el uso de de rhBMP-2 conjunto de una esponja de colágeno absorbible (ACS) para la preservación del hueso alveolar después de una extracción dental.

Estos procedimientos se evalúan a corto plazo en un periodo de 4 meses con la implantación de rhBMP-2/ACS.

Antes de la colocación de la esponja, las paredes de la extracción fueron debridadas y perforadas para estimular la hemorragia. De acuerdo a la presentación es un kit de rhBMP-2 y su portador que lleva una concentración en promedio de 0.43 mg/ml.

La colágena se empapa con el suero estéril mezclado con el polvo liofilizado de la rhBMP-2; la esponja de colágena se corta en tiras las cuales fueron medidas de acuerdo a la longitud del defecto y son colocadas en el lugar de la extracción del alveolo que se desea rellenar.

Una vez colocado el material de relleno dentro del alveolo se procede a colocar una tira de colágena que se extiende de bucal- lingual/ palatino del reborde alveolar similar a la colocación de la membrana. Para finalizar se colocan puntos de sutura y se espera tener una cicatrización de primera intención. <sup>(5)</sup>

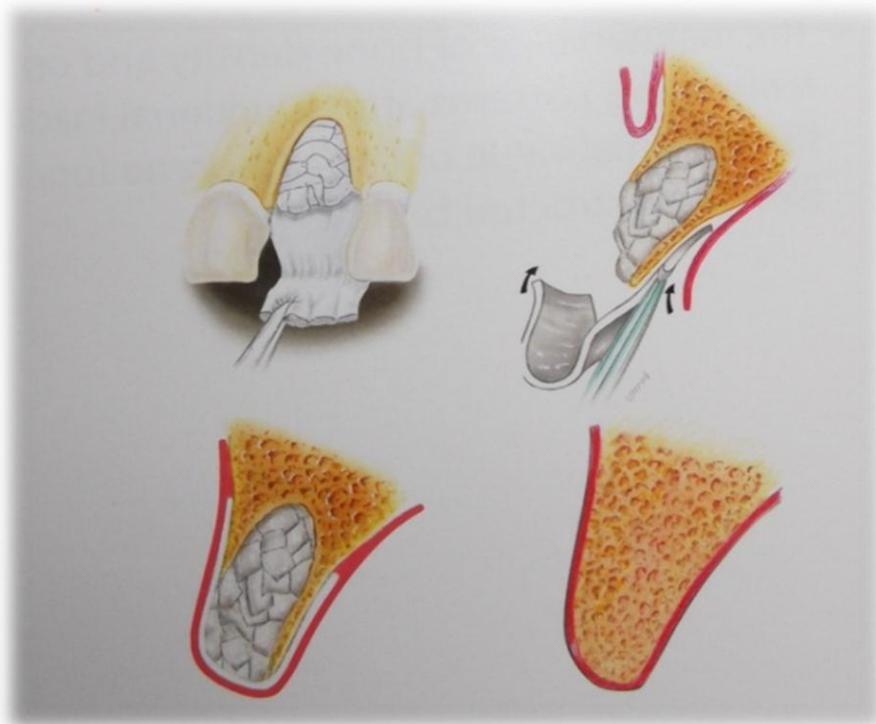


Fig. 2 Medtronic INFUSE Bone Graf/ Maxillary Sinus Grafting. Pp3.

## 2.3 Elevación del seno maxilar.

Geiger y Pesh (1977) desarrollaron la técnica conocida como *elevación del seno maxilar o injerto subantral*, que posteriormente fue modificada por Tatum (1986).<sup>(17)</sup>

Una elevación de seno o " elevación del piso del seno " es un procedimiento quirúrgico que se puede recomendar a los pacientes que necesitan aumentar la cantidad y la densidad ósea en el suelo del seno maxilar por encima del reborde alveolar del maxilar superior. El aumento del piso del seno, es uno de los procedimientos quirúrgicos de injerto que más se realizan en los pacientes con pérdida ósea en el maxilar. El objetivo del procedimiento es hacer crecer el hueso en el piso del seno maxilar por encima de la cresta alveolar.

La cirugía de aumento del piso del seno maxilar se recomienda a menudo cuando el paciente quiere reemplazar los dientes con implantes dentales en la zona posterior del maxilar. Los implantes dentales requieren una cierta cantidad de altura y una determinada anchura ósea para soportar la base del implante.<sup>(1)</sup>

La elevación del piso del seno maxilar tiene como objetivo aumentar la altura del hueso en el maxilar posterior, mediante la elevación de la membrana de Schneider y colocar el material de injerto en el espacio creado quirúrgicamente en el piso del seno maxilar.<sup>(15)</sup>

Por otro lado existe además un déficit cualitativo, pues se trata de un hueso más esponjoso que en otras zonas de los maxilares.<sup>(17)</sup>

Carl Misch en 1987 elaboró una clasificación en la que se relaciona la altura del reborde y el tipo de tratamiento idóneo para cada paciente. Existen 4 tipos de senos según esta clasificación:

Tipo I: Altura del reborde alveolar igual o superior a 10mm. Si se requieren colocar implantes pueden ser la misma altura, o de mayor longitud, empleando la técnica de injerto subantral cerrada.

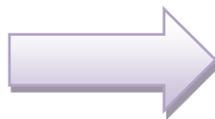
Tipo II: Altura del reborde entre los 8 y 10mm. Las pautas del tratamiento son parecidas al del tipo I. La técnica cerrada no debería sobrepasar como máximo 2 a 3 mm de penetración en el seno.

Tipo III: Altura del reborde de 4 a 8mm. Se trata del tipo del seno en la que está más justificada la realización del injerto subantral particulado, si se requieren los implantes se pueden colocar de manera inmediata. Se obtendrá una estabilidad primaria de los mismos para que exista una correcta osteointegración.

Tipo IV: Altura del reborde inferior a 4mm. Se trata de casos en los que hay una gran neumatización del seno maxilar y una atrofia severa del reborde, que impedirá que el implante que sea colocado sobre él sea estable.



Estabilización inicial  
Del implante o  
Deficiencia de injerto.



Estabilización inicial  
Del implante o  
Deficiencia de injerto.

**Menos dificultad.**

**Mayor dificultad**

Fig. 1 Medtronic INFUSE Bone Graf/ Maxillary Sinus Grafting. Pp4.



El aumento del piso del seno maxilar permite una restauración dental en pacientes con insuficiente hueso maxilar. Después de colocar el material de injerto debajo de la membrana.

La capacidad osteogénica de la cavidad del seno, la habilidad del resto del hueso, la vascularidad y revascularización, consolidarse y remodelar el material de injerto colocado en el defecto puede disminuir por distintas razones, incluyendo:

- Neumatización
- Pacientes con morbilidades (edad, estado)
- Trauma

Cuando consideramos usar un injerto para la colocación de un implante dental, existen muchos parámetros que debemos considerar:

- Hueso residual en altura, medida y volumen
- Vascularidad y celularidad
- Tiempo de cicatrización

En muchos senos neumatizados:

- La pared ósea medial y lateral de la cavidad están típicamente más separadas
- Las paredes óseas del seno delgadas de anterior de la cavidad siguiendo hasta la región posterior.
- El aporte de sangre y células provenientes de las paredes óseas tienen un área mayor transversalmente.



---

## LA VITALIDAD EL HUESO RESIDUAL DEL HUESPED Y LA HABILIDAD DE REVASCULARIZACION DEL MATERIAL DE INJERTO

La densidad de la red vascular del seno maxilar juega un papel importante en la cicatrización y regeneración de hueso después de la elevación del piso del seno. Esta red disminuye después de la extracción de un diente, trauma, y /o edad avanzada esto resulta en una disminución de la calidad, capacidad y aporte de las paredes óseas existentes y el aporte sanguíneo y celular (capacidad osteogénica) que provee la pared ósea. Consecuentemente la capacidad osteogénica de los defectos atenúa e incrementa la carga en el lugar de la capacidad formadora de hueso de los materiales de injerto.

Efectos de la edad, trauma o pérdida dental en relación a la vascularidad maxilar:

- El número y medida de vasos sanguíneos decrece
- Incrementa la resorción ósea, corticales óseas delgadas resulta menos vascularización en general.
- Las paredes laterales delgadas, aporte sanguíneo de la pared lateral y el aspecto lateral del injerto son los cambios que vienen primariamente del periostio, resultando en un compromiso de la vascularización de la región.

## EL TIEMPO REQUERIDO PARA LA REGENERACION OSEA /INJERTO EN EL SITIO DE CICATRIZACIÓN.

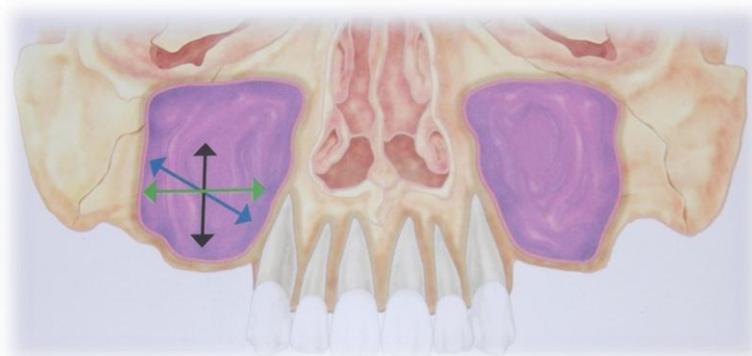
Por la severa atrofia de la cavidad del seno maxilar incrementa el volumen y una desfavorable vascularización del proceso alveolar del maxilar y seno, el tiempo de la cicatrización puede ser de 1 o 2 meses más largo de lo normal. Se incrementa el tiempo de cicatrización requerido para la formación de hueso vital en un seno de cavidad grande; muchos clínicos consideran permitir cavidades del seno con grandes

distancias buco-palatal a sanar por periodos extendidos de tiempo (6 meses más).

El objetivo del aumento de seno es el de restaurar la reabsorción maxilar naturalmente que ocurren en composición y función. Se hace esto para regenerar hueso vital, y que permita la colocación de un implante inmóvil y estable y fomentar la osteointegración por un largo lapso y estabilizar el implante.

La consolidación del injerto es el proceso del injerto está rodeado por un hueso remodelado e incorporado dentro de lecho vital, seguida de un remodelado funcional. Esto requiere un amplio aporte de sangre y células osteogénicas que depositan el hueso nuevo en una superficie sólida.

Un amplio rango de materiales de injerto se ha usado en la elevación del seno maxilar con variantes en sus ventajas y desventajas. Estas son diferencias significantes entre las tecnologías, incluyendo los materiales usados para hacerlos, su mecanismo de acción, los usos para los que están indicados, y el nivel de evidencia que la FDA requiere antes de sacar al mercado. <sup>(1)</sup>



- Dimensión inferior - superior.
- Dimensión antero- posterior.
- Dimensión medio- lateral.

Fig. 1 Medtronic INFUSE Bone Graf/ Maxillary Sinus Grafting. Pp6.

## 2.3.1 Indicaciones y contraindicaciones

### - INDICACIONES

La elevación del piso de seno está indicada en aquellos casos en los que se quiera colocar implantes por debajo del seno maxilar y el reborde alveolar no tenga una altura mayor a la longitud de dichos implantes. <sup>(16)</sup>

La elevación del piso de seno puede ser una opción de cirugía oral apropiado para un paciente que se encuentra:

- \* Falta más de un diente en el maxilar posterior;
- \* Falta de una gran cantidad de hueso en el maxilar posterior;
- \* La falta de dientes por un defecto o una enfermedad congénita (presente al nacer)
- \* Falta la mayor parte de los dientes superiores y la necesidad de anclaje firme para múltiples implantes. <sup>(1)</sup>

### - CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones para realizar la elevación del seno maxilar y aumento óseo son similares a las indicadas para otros procedimientos quirúrgicos.

Los pacientes deben tener un buen estado general de salud y estar libres de enfermedades que afecten el maxilar o seno maxilar. Existen factores que se consideran como contraindicaciones para la elevación del seno maxilar esto incluye:

- La presencia de tumores
- Infecciones del seno maxilar
- Sinusitis crónica grave
- Cicatrices o deformidades de la cavidad del seno maxilar por una cirugía previa
- Infecciones dentales

- Rinitis alérgica grave
- Uso crónico de esteroides tópicos

Entre las contraindicaciones sistémicas para el tratamiento se incluyen:

- Tratamiento de radiación
- Una enfermedad metabólica descontrolada
- Uso excesivo de tabaco
- Abuso de drogas, alcohol
- Discapacidad psicológica o mental. <sup>(18)</sup>

Dentro de la patología cardiovascular se debe valorar la presencia de:

- Enfermedades coronarias
- Hipertensión arterial
- Trastornos del ritmo cardiaco
- Enfermedades vasculares <sup>(17)</sup>

### **2.3.2 Ventajas y Desventajas**

#### **VENTAJAS**

Una de las principales ventajas del injerto óseo con rhBMP-2 es que elimina la necesidad de realizar una segunda cirugía para colocar hueso desde otro lugar en el cuerpo. Mediante la eliminación de este segundo sitio, el paciente está expuesto a menos anestesia y no tendrá las complicaciones potenciales tales como:

- Dolor
- Entumecimiento
- Inflamación moderada
- Edema

Se obtiene una mejor densidad del hueso nuevo.

## DESVENTAJAS

- Costo elevado de rhBMP-2.
- Requiere de mayor tiempo quirúrgico.<sup>(1)</sup>
- La calidad del hueso regenerado en el seno puede verse afectado por la distancia al hueso del huésped. Dado que la formación del hueso se origina principalmente desde el hueso alveolar existente en la base del seno maxilar, se necesita de tiempo para que el hueso regenerado llegue a la membrana de Schneider, que está lejos de la fuente osteogénica.<sup>(19)</sup>
- Las BMPs inducen el desarrollo de los osteoblastos y los osteoclastos, lo que significa un desarrollo contrario al objetivo principal también se inicia. Este efecto negativo puede contrarrestarse en parte mediante la combinación de los BMPs con plasma rico en plaquetas (PRP). Cenni et al. comprobó la inhibición de la activación de los osteoclastos con PRP.<sup>(20)</sup>

### 2.3.3 Técnica quirúrgica

Un aumento de senos se realiza generalmente en el consultorio con anestesia local, sin embargo, algunos pacientes también pueden solicitar la medicación sedante por vía oral o intravenosa, también.



## TÉCNICA QUIRÚRGICA ABIERTA

Consiste básicamente en exponer y despegar la membrana sinusal, creando una cavidad en el seno, que posteriormente es rellenada con el material de injerto.

1. Se realiza una incisión horizontal, recorre todo el reborde y dos descargas verticales a nivel del canino y la tuberosidad se despegar un colgajo mucoperióstico que deja expuesto la pared bucal del proceso alveolar remanente y la cara anteroexterna del seno maxilar.
2. El diseño de las líneas de osteotomía debe ser cuidadosamente, es conveniente comenzar por trazar la línea superior, a una altura entre 13 a 15 mm por encima de la parte inferior del reborde alveolar, la longitud de esta línea dependerá del área del seno que queramos elevar y de la posición de los implantes que se vayan a insertar.
3. Se traza una línea la línea inferior que, una vez medida la altura del reborde alveolar, debe quedar 2 a 3 mm por encima del suelo del seno, de la misma manera que la línea superior, su longitud dependerá del área a elevar y de la posición de los implantes.
4. Una vez señalizadas las líneas superior e inferior, se unen haciendo una semiluna, con la línea horizontal en la parte superior, la finalidad de este diseño es que todas las líneas estén sobre el seno, para permitir un acceso a la membrana sinusal fundamentalmente en un plano horizontal.
5. Una vez diseñada la antrostomía se comienza a realizar la osteotomía con fresa redonda de carburo de tungsteno y abundante irrigación con suero salino.
6. Es importante observar dos detalles, en primer lugar colocar la fresa lo más paralela posible a la cortical, intentando que el corte lo realice la cara lateral de la fresa y en segundo lugar ir profundizando la osteotomía de forma progresiva deteniéndose

para visualizar y finalizar cuando se observe una coloración grisácea que indica la presencia de la membrana.

7. Posteriormente se produce una fractura del fragmento óseo con una suave presión con el dedo, o ligeros golpes con un instrumento romo, hasta comprobar que está completamente separado. <sup>(17)</sup>
8. Para la colocación de la rhBMP-2, primeramente se debe cohibir la hemorragia, el kit a utilizar será proporcional a las dimensiones que requerimos aumentar de tejido óseo, la proteína rhBMP - 2, se mezcla con agua estéril y se coloca en la esponja de colágeno absorbible (ACS) y de deja reposar por 15 minutos. La esponja absorbible se coloca en incrementos dentro de la cavidad hasta alcanzar la altura deseada. Se debe mantener la vascularización de la zona. No lavar la zona ya que el lavado puede eliminar la solución de rhBMP-2. <sup>(1)</sup>
9. Se procede a suturar el colgajo realizado, este se puede suturar con cualquier material, procurando que no exista tensiones. <sup>(17)</sup>

Las mediciones de densidad ósea se realizan principalmente por medio de una tomografía computarizada se realiza una antes del procedimiento, 4 meses después del procedimiento quirúrgico. <sup>(2)</sup>



Fig. 2 Medtronic INFUSE Bone Graf Autograf t Alternative /Technical Guide. Pp 1.

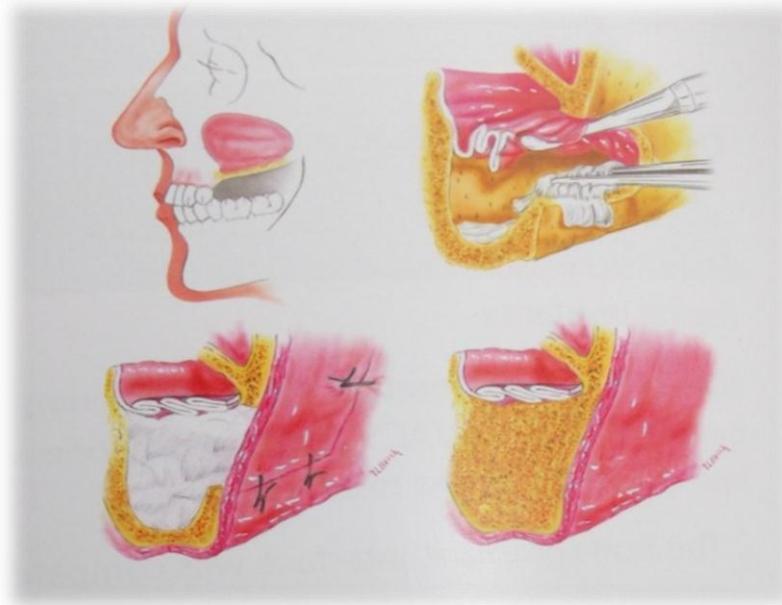


Fig. 2 Medtronic INFUSE Bone Graf Autograf t Alternative /Technical Guide. Pp6.

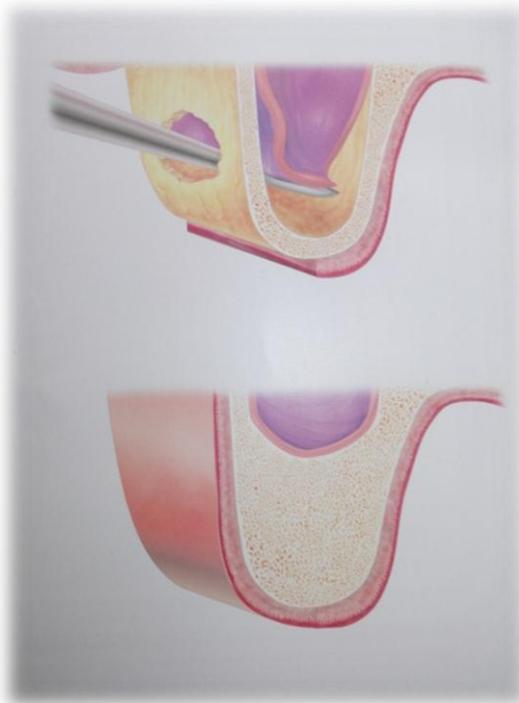


Fig. 2 Medtronic INFUSE Bone Graf/ Maxillary Sinus Grafting. Pp3.



---

### 2.3.4 Riesgos y Complicaciones

Entre los riesgos y complicaciones del procedimiento se encuentra el desgarre o perforación de la membrana de Schneider, infección postoperatoria y pérdida del injerto óseo o implante.

La incidencia de la perforación de la membrana de Schneider varía en gran medida (60%).<sup>(14)</sup>

Si la perforación es menor de 5 mm de diámetro no requieren de un tratamiento especial, salvo la colocación de una membrana de colágeno reabsorbible; cuando son mayores a 5 mm se deben tomar medidas más específicas como colocar injerto óseo en bloque corticoesponjoso en lugar de injerto particulado; si se coloca en bloque no requiere de membrana ya que cicatriza sobre él, en cambio el particulado puede migrar lo cual necesita un márgenes de contención mucho más determinados.<sup>(17)</sup>

Otra complicación es la presencia de infección postoperatoria, la incidencia es de (10%) significativa para los procedimientos de elevación de seno y aumento óseo; por lo cual se recomienda usar material estéril y el paciente debe usar previamente a la cirugía un enjuague antimicrobiano y se deben recetar antibióticos después de la operación.

La complicación de mayor importancia es una hemorragia causada por cortar la arteria intraóseo en el proceso la cual vasculariza a la membrana de Schneider, la hemorragia se puede controlar con cera ósea y agentes hemostáticos tópicos disponibles.<sup>(18)</sup>



---

## CONCLUSIONES

Las BMPs son una familia de factores proteicos que regulan los procesos celulares como el de diferenciación, proliferación y morfogénesis. Estos factores, que se han identificado en diferentes especies, regulan la determinación de un plan y desarrollo del cuerpo de muchos tejidos y órganos durante la embriogénesis.

El uso de las proteínas recombinantes ha demostrado que muchas BMPs individuales como lo es la rhBMP-2 son osteoinductoras en una variedad de valores.

Se han investigado por muchos años el desarrollo y un número incalculable de andamios, hasta la fecha no se ha identificado el material o el diseño ideal, sin embargo se han logrado avances significativos; el andamio ideal debe ser un excelente osteoinductor, biocompatible, osteocompatible y tener un perfil neovascular.

Los procedimientos de aumento óseo y cirugía avanzada permiten al clínico reconstruir las deficiencias del hueso alveolar y poder restaurar los dientes faltantes; para que esto funcione de la mejor manera existen diversos aspectos que deben tomarse en cuenta dependerá mucho del diagnóstico, tratamiento, planeación, la ejecución cuidadosa del tratamiento quirúrgico, un seguimiento postoperatorio.

La rhBMP-2/ACS y su mecanismo muestran la habilidad de inducir la formación de hueso y reparar defectos óseos en muchos estudios preclínicos en diversas indicaciones clínicas que abarca ortopédicos, y cirugía oral y maxilofacial, y dentales.

En el transcurso de los estudios clínicos reportan el éxito de usar el rhBMP-2/ACS en el rango de procedimientos clínicos por su eficacia y rapidez de producción ósea en un intervalo de tiempo de 4 meses aproximadamente.

Dentro de los resultados en diferentes estudios, se puede concluir que rhBMP-2/ACS tienen éxito en la elevación del seno maxilar, ya que puede estimular el potencial osteoinductivo de la membrana sinusal, así como la preservación de la anchura y altura de la cresta postextracción.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medtronic INFUSE Bone Graft Oral Maxillofacial, hallado en [https://www.infusebonegraft.com/omf\\_index.html](https://www.infusebonegraft.com/omf_index.html).
2. Sivolella S, Biagi M, Brunello G, Ricci S, Tadic D, Marinc C, Lops D, Ferroni L, Gardin C, Bressan E, Zavan B. Delivery Systems and Role of Growth Factors for Alveolar Bone Regeneration in Dentistry. Rev. INTECH 2013; Chapter 28: 713-742.
3. Lindhe J. Periodontología clínica e implantología odontológica. 5 ed. México: Médica Panamericana; 2008. Pp. 86-93, 1159.
4. Navarro C. Cirugía oral. Tomo 1. Madrid: Arán; 2008. Pp. 202-204.
5. Lynch SE, Genco RJ, Marx RE, Tissue Engineering Application in Maxillofacial Surgery and Periodontics. Illinois: Quintessence Books; 1999. Pp 17-21, 22-26, 30-32, 37-38, 103-109, 111-114, 118-121, 251-255, 269, 275.
6. Henostroza N, Gómez P, Proteínas Morfogénicas, Rev. Estomatol Herediana. 1999, 9 (1-2): 32-37.
7. Schuckert KH, Osadnik M, Bone Tissue Engineering in Oral Surgery: A New Method of Bone Development in Periodontal Surgery. Rev. TISSUE ENGINEERING: 2011, Part C: Volume 17, Number 12; 1179- 1187.
8. Rose LF, Brian LM, Genco RJ, Cohen DW. Periodontics: Medicine, Surgery and implants. USA, Mosby; 2004. Pp598.
9. Catherine M. Cowan MA., Oliver O, Aalami, Yun-ying S, Yu-fen C, Romy T, Quarto N, Randall P. Nacamuli, Christopher H. Contag, Benjamin WU, Michael T. Bone Morphogenetic Protein 2 and Retinoic Acid Accelerate in Vivo Bone Formation, Osteoclast Recruitment, and Bone Turnover. Rev. TISSUE ENGINEERING, 2005, Volume 11, Number 3/4, 645- 658.



10. Willett NJ, Mon-Tzu A. , Uhrig BA, Boerckel JD, Huebsch N, Lundgren TS , Warren GL, Guldborg RE, Attenuated Human Bone Morphogenetic Protein-2–Mediated Bone Regeneration in a Rat Model of Composite Bone and Muscle Injury, Rev. TISSUE ENGINEERING 2013 Volume 19, Number 4, 316- 325.
11. Carols C, José NJ, Violant D, Santos A, Tratamiento del alvéolo post-extracción. Revisión de la literatura actual, Rev. Esp. Odontoestomatológica de Implantes 2009; 17(1):7-17.
12. Hsu EL, Ghodasra JH, Ashtekar A, Nickoli MS, Lee SS, Samuel I. Wellington K. H; A Comparative Evaluation of Factors Influencing Osteoinductivity Among Scaffolds Designed for Bone Regeneration Rev. TISSUE ENGINEERING, 2013, Volume 19, Numbers 15 and 16, 1764- 1772.
13. Szpalski C, Wetterau M, Barr J, Warren SM. Bone Tissue Engineering: Current Strategies and Techniques—Part I: Scaffolds. Rev. TISSUE ENGINEERING, 2012, Volume 18, Number 4, 246- 257.
14. Schuckert KH, Jopp S, Teoh SH. Mandibular Defect Reconstruction Using Three-Dimensional Polycaprolactone Scaffold in Combination with Platelet-Rich Plasma and Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2: DeNovo Synthesis of Bone in a Single Case. Rev. TISSUE ENGINEERING, 2012, Volume 15, Number 3, 493- 499.
15. Guasch EF, Prins HJ, Overman JR, Bruggenkate CM Schulten E, Helder MN, Nulend JK. Human Maxillary Sinus Floor Elevation as a Model for Bone Regeneration Enabling the Application of One-Step Surgical Procedures. Rev. TISSUE ENGINEERING, 2013, Volumen 19, Number 1, 69- 82.



16. Gao TJ, Kousinioris NA, Wozney JM, Winn S, Hasan U. Synthetic Thermoreversible Polymers Are Compatible with Osteoinductive Activity of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2\*. Rev. TISSUE ENGINEERING, 2002, Volume 8, Number 3, 429-440.
17. Navarro C. Tratado de Cirugía Oral y Maxilofacial. Tomo 2. 2 ed. Madrid: Arán; 2009. Pp. 274-276, 280,341-348.
18. Carranza FA, Newman MG, Takei HH. Periodontología Clínica. 10<sup>a</sup> ed. México: McGraw- Hill Interamericana; 2006. Pp. 1136, 1144-145, 1148-1156
19. Choi .Y, Lee JS, Kim YJ, Kim MS, Choi SH, Cho KS, Jung UW, Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Stimulates the Osteogenic Potential of the Schneiderian Membrane: A Histometric Analysis in Rabbits. Rev. TISSUE ENGINEERING, 2013, Volume 19, Numbers 17 and 18, 1994-2004.
20. Schuckert KH, Jopp S, Osadnik M. Modern Bone Regeneration Instead of Bone Transplantation: A Combination of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 and Platelet-Rich Plasma for the Vertical Augmentation of the Maxillary Bone— A Single Case Report. TISSUE ENGINEERING, 2010, Volume 16, Number 6, 1335-1346.