

Medicina regenerativa aplicada en el tratamiento de defectos óseos del macizo craneofacial

Regenerative Medicine applied in the treatment of bone defects craniofacial complex

MSc. Dra. Denia Morales Navarro

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Estomatología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la medicina regenerativa es un cautivador campo de investigación de las ciencias biomédicas, y constituye una prometedora alternativa terapéutica en expansión para el tratamiento de los defectos óseos esqueléticos, incluidos los del complejo craneofacial.

Objetivo: realizar una revisión bibliográfica sobre el empleo de la medicina regenerativa en el tratamiento de defectos óseos del macizo craneofacial.

Métodos: se realizó una revisión en el periodo comprendido entre junio y julio de 2013. Se evaluaron revistas de impacto de la Web of Sciences relacionadas con este tema (28 revistas) y 2 revistas cubanas. Se consultaron las bases de datos de sistemas referativos, como MEDLINE, PubMed y SciELO con la utilización de descriptores como "craniofacial bone defects", "craniofacial regenerative medicine", "bone regeneration", "bone reconstruction", "bone scaffolds" y sus contrapartes en español. Se incluyeron artículos en idioma inglés y español y publicaciones de los últimos 5 años, con excepción de 1 de mayor tiempo. Se obtuvieron 115 artículos, el estudio se circunscribió a 51 que enfocaron esta temática de manera más integral. Se revisó un libro.

Resultados: al analizar el comportamiento de los artículos sobre la temática de estudio respecto a su representatividad en las diferentes revistas científicas donde fueron publicados, 11,8 % de ellos correspondieron, respectivamente, a las revistas *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* y *The Journal of Craniofacial Surgery*. Los restantes artículos estuvieron distribuidos de manera uniforme entre las otras revistas.

Conclusiones: todas las publicaciones revisadas coinciden en pronunciar que hemos entrado en una nueva era en la regeneración del hueso bucofacial, donde la mejora de los materiales osteoinductivos, las terapias basadas en CM, entre otros elementos de esta rama de investigación, se pueden utilizar para mejorar y acelerar los resultados clínicos deseables en áreas como el trauma, distracción, defectos craneofaciales, de tamaño crítico y por exéresis de entidades patológicas, atrofia alveolar, osteonecrosis y elevación de la mucosa sinusal maxilar.

Palabras clave: medicina regenerativa craneofacial, defectos craneofaciales, regeneración ósea, reconstrucción ósea, andamios para hueso.

ABSTRACT

Introduction: regenerative medicine is a charming area of research in the biomedical sciences, it constitute a promising therapeutic alternative for expansion in the treatment of skeletal bone defects, including the craniofacial complex.

Objective: to review the literature on the use of regenerative medicine in the treatment of craniofacial bone defects.

Methods: a review was conducted in the period from June to July 2013. Impact journals from Web of Sciences related to this topic were evaluated (28 journals) and 2 Cuban magazines. Were consulted databases referativos systems such as MEDLINE, PubMed and SciELO with the use of descriptors such as "craniofacial bone defects", "craniofacial regenerative medicine", "bone regeneration", "bone reconstruction", "bone scaffolds" and its Spanish counterparts. We included articles in English and Spanish and publications of the last five year, except for one. 115 articles were obtained, confined the study to 51 that focused this issue more comprehensively. A book was reviewed.

Results: by analyzing the behavior of the articles on the subject of study with respect to their representation in the various scientific journals where they were published, 11.8% of them corresponded, respectively, to the *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* and *The Journal of Craniofacial Surgery*. The remaining items were evenly distributed among the other magazines.

Conclusions: all these publications agree pronounce that we have entered a new era in orofacial bone regeneration, where improved osteoinductive materials, CM based therapies, among other elements of this branch of research, can be used to improve and accelerate desirable clinical outcomes in areas such as trauma, distraction, craniofacial defects, critical size and excision of pathological atrophy alveolar osteonecrosis and elevated maxillary sinus mucosa.

Keywords: craniofacial regenerative medicine, craniofacial defects, bone regeneration, bone

regeneration, bone scaffolds.

Correspondencia: Dra. *Denia Morales Navarro*. Facultad de Estomatología. La Habana, Cuba. Correo: deniamorales@infomed.sld.cu Tel: +5376203409

INTRODUCCIÓN

La unidad craneofacial es un complejo conjunto. El daño a estas estructuras, incluso mínimo, por lo general conduce a una deformidad notable. Los avances en las técnicas quirúrgicas y el empleo de injertos óseos han mejorado significativamente la función y restauración estética de las estructuras craneofaciales perdidas debido a trauma o enfermedad. La regeneración de los tejidos bucales y craneofaciales representa un reto formidable que requiere la síntesis de las ciencias básicas, clínicas y la tecnología de la ingeniería.¹

Al consultar estadísticas mundiales encontramos que solo en Estados Unidos más de 30 000 pacientes por año se someten a cirugía de resección craneofacial. La expansión de estas cifras proporciona soporte para justificar la investigación de recursos de la medicina regenerativa para afrontar este problema.²

Si tenemos en cuenta el alto número de pacientes que cotidianamente valoramos con diferente grado de afectación ósea del macizo craneofacial, resulta imperiosa la búsqueda de vías alternativas de solución. La medicina regenerativa constituye un terreno de estudio y aplicación práctica en expansión, por lo cual nos sentimos motivados a realizar una revisión bibliográfica sobre su empleo en el tratamiento de defectos óseos del macizo craneofacial.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sobre las aplicaciones de la medicina regenerativa en el tratamiento de defectos óseos del macizo craneofacial en Internet, en el periodo comprendido entre junio de 2013 y julio de 2013. Se evaluaron revistas de impacto de la Web of Sciences relacionadas con este tema (28 revistas): *Oral Diseases, Journal of Oral Rehabilitation, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, The Journal of Craniofacial Surgery, The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, Comprehensive Biomaterials, Connective Tissue Research, Oral Surgery, Oral*

Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, International Journal of Dentistry, Acta Odontologica Scandinavica, Stem Cells International, Proceedings of the National Academy of Sciences, Biomaterials, Biomatter, West China journal of stomatology, Pediatric Research, Journal of Prosthodontic Research, Cell and tissue banking, Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Implant Dentistry, Tissue Engineering. Part A., PLoS One, Chinese journal of stomatology, Calcified tissue international, Clinical Oral Implants Research, Tissue Engineering. Part C, Methods, International journal of oral and maxillofacial surgery, Journal of materials science y Materials in medicine. Se analizaron, además, la Revista Cubana de Estomatología y la Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia (2 revistas). La búsqueda se realizó en artículos publicados en los últimos 5 años, con excepción de 1 de mayor tiempo de publicación. Se consultaron las bases de datos de sistemas referativos MEDLINE, PubMed y SciELO con la utilización de los descriptores "*craniofacial bone defects*", "*craniofacial regenerative medicine*", "*bone regeneration*", "*bone reconstruction*", "*bone scaffolds*" y sus contrapartes en español. Se incluyeron artículos en idiomas inglés y español. Como resultado de la búsqueda se obtuvieron 115 artículos que fueron tamizados con el propósito de conservar solo los que describieran elementos generales sobre las aplicaciones de la medicina regenerativa en el tratamiento de defectos óseos y más aún del macizo craneofacial. De esta manera el estudio se circunscribió a 51 artículos que orientaron estas temáticas de manera más integral. Se revisó un capítulo del libro *Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery*.

Para el procesamiento de la información se elaboró un cuaderno de recolección de datos, a través de Microsoft Office Excel 2010, donde se confeccionó un documento que recogió todas las revistas analizadas y la cantidad de artículos encontrados en ellas.

ANÁLISIS E INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Regeneración ósea

La reconstrucción de defectos de tamaño crítico en el esqueleto craneomaxilofacial, para Abukawa,³ sigue siendo problemática a pesar de la mejora continua en los materiales y las técnicas quirúrgicas reparadoras. Las reconstrucciones mandibulares son particularmente difíciles porque el hueso y una dentición funcional deben ser restaurados. La capacidad de bioingeniería combinada diente/hueso que puede someterse a crecimiento fisiológico de manera coordinada con los alrededores del esqueleto y de los tejidos blandos, mejoraría significativamente los resultados quirúrgicos actuales.

Las estrategias de regeneración ósea en Estomatología utilizan andamios que contienen células. Las células madre mesenquimales (CMM) representan una población celular ideal para la ingeniería de tejidos a base de andamios. Entre ellas, las células madre (CM) de pulpa dental y CM de periostio tienen el potencial de diferenciarse en una variedad de tipos de células incluyendo los osteocitos, lo que sugiere que se pueden utilizar con este propósito.⁴

Para Ward,¹ cuando los defectos óseos son extensos la reconstrucción constituye un desafío. Los huesos del esqueleto craneofacial proporcionan el fundamento sobre el cual se construyen otras unidades, y constituyen un adecuado apoyo óseo para mantener la estética y función. Durante muchos años, los injertos óseos autólogos, alogénicos y xenogénicos han sido la base para el reemplazo. El estado actual del arte de la reconstrucción de grandes defectos óseos maxilofaciales involucra la transferencia de tejido libre con reanastomosis microvascular de lugares distantes como el peroné, cresta ilíaca, escápula y el radio. Como una alternativa a los enfoques quirúrgicos clásicos, la evolución de la ingeniería de tejidos, terapia génica, la utilización de CM, biomateriales, andamios celulares y factores de señalización, se emplean para regenerar grandes defectos óseos con replicación exacta de los contornos normales del cuerpo. Un enfoque de la ingeniería de tejidos ofrece varias ventajas potenciales, incluyendo la falta de morbilidad de la zona donante, disminución de la sensibilidad de la

técnica, la reparación, y lo más importante, la capacidad de imitar estrechamente el microambiente *in vivo* en un intento de lograr un desarrollo craneofacial normal.

Para hacer frente a las exigencias de los andamios, específicamente para la reparación ósea craneofacial, se debe considerar el delicado equilibrio de impartir suficiente porosidad, permeabilidad y la arquitectura de los poros para facilitar invasión vascular, transporte de masa y la supervivencia celular en el interior, mientras se mantiene la capacidad de soportar las condiciones de carga que el hueso craneofacial sostiene como resultado de las funciones bucales como la masticación, la deglución y el habla natural. Materiales de andamio como colágeno tipo I, quitosano, alginato de calcio, ácido hialurónico y compuestos, han demostrado ser osteoconductores, por tanto adecuados para la formación de hueso *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, una importante desventaja es la falta de integridad mecánica. Se han investigado alternativas, incluyendo el uso de polímeros sintéticos como el polimetacrilato de metilo. Estos exhiben la capacidad de soportar la diferenciación osteoblástica y la formación de tejido óseo y son, por lo tanto, comúnmente usados para aplicaciones maxilofaciales. La estructura de nanofibra se está convirtiendo cada vez más útil y popular dentro del campo de la ingeniería de tejidos craneofaciales. La adición de factores osteoinductores es esencial para el éxito de las estrategias de regeneración ósea craneofacial. La proteína morfogenética ósea (PMO), principalmente 2, 4 y 7, cumple esta función. El uso de terapia génica para la regeneración de hueso craneofacial ha sido algo limitado. Debido a la sostenida presencia, las técnicas de administración de genes son una de las pocas modalidades estudiadas para su aplicación potencial en campos irradiados.

Kagami⁵ defiende que la ingeniería de tejido óseo es un prometedor campo de la medicina regenerativa en el que las células cultivadas, andamios y señales osteogénicas inductivas son utilizados para regenerar el hueso.

Por su parte, Jakobsen⁶ plantea que los hallazgos sugieren que las CMM son capaces de restablecer el tejido óseo

perdido y facilitar la colocación de los implantes dentales.

Durante años los científicos han trabajado con diferentes materiales para crear sustitutos de injerto óseo que contengan tres propiedades principales: osteoinducción, osteoconducción y osteogénesis. Osteoconducción se refiere a las propiedades de soporte, a la migración y fijación de los osteoblastos y las células osteoprogenitoras, que proporcionan un sustrato para el crecimiento óseo. Un material osteogénico es aquel que apoya la formación de hueso nuevo en un grado mayor que lo esperado por osteoconducción sola. Los materiales no reabsorbibles deben osteointegrarse con el hueso circundante. En contraste, los materiales reabsorbibles deben ser reemplazados por hueso.⁷

*Mostafa*⁸ cree que la ingeniería de tejido óseo ha sido propuesta como una solución alternativa para preparar los injertos de hueso clínicamente útiles. En este enfoque, las células apropiadas se cultivan en un medio con biomateriales andamios y/o suplementos osteogénicos hasta que se logra un injerto de hueso adecuado. El enfoque de la ingeniería tisular, sin embargo, a menudo se ve obstaculizada por la necesidad de grandes cantidades de células específicas del tejido. Las CMM de médula ósea autóloga son el principal candidato para la fuente celular en las construcciones de ingeniería de tejidos; ya que están disponibles, se puede ampliar fácilmente en condiciones de cultivo estándar y tienen potencial osteogénico fiable sin riesgo de rechazo inmune o tumorigenicidad.

*Khojasteh*⁹ plantea que los avances en la ingeniería de tejidos han dado lugar al cultivo y crecimiento de diversos tejidos, incluyendo hueso. Las poblaciones de células progenitoras han sido obtenidas a partir de diferentes fuentes, incluyendo médula ósea y periostio.

Según *Jimi*,¹⁰ es probable que la investigación relativa a las terapias con los factores de crecimiento (FC) o basadas en células continuarán progresando. Sin embargo, también hay problemas, como el costo de los equipos, que deben ser resueltos. Aunque no está claro que la tecnología de la medicina regenerativa será puesta en uso práctico, es importante seguir el estado actual de esta para mantenerse al tanto de la evolución.

*Hoşgör*¹¹ defiende que, en defectos óseos, la colocación o inyección de CMM puede aumentar la osteogénesis. En muchas aplicaciones médicas de la región maxilofacial la investigación con CM se ha incrementado rápidamente.

Para *Chatterjea*¹² los estudios clínicos realizados hasta ahora han demostrado que es seguro usar CMM en procedimientos de injerto óseo. Ninguno de los informes menciona efectos adversos como la inflamación o el crecimiento excesivo de los tejidos, a pesar de que en algunos estudios in vitro se sugiere que las CMM que han sido ampliamente cultivadas (4-5 meses) pueden desarrollar inestabilidad genómica, que puede ser un indicador de transformación maligna. Para la mayoría de las aplicaciones clínicas, una fase de expansión de 6-8-semanas proporciona un número suficiente de células. Ningún potencial maligno se ha observado en los casos clínicos realizados hasta el momento.

*Dupont*¹³ opina que una evaluación completa de la reparación ósea mediada por CM no solo debe evaluar la restauración de la forma y función ósea, sino también comprobar si las células entregadas permanecen en el sitio del defecto y contribuyen a la curación ósea. El autor utilizó CM que se marcaron con puntos cuánticos fluorescentes en un intento por realizar un seguimiento no invasivo y evaluar su distribución después de la entrega en los andamios. Inmediatamente después de la implantación, una tomografía computarizada reveló una clara señal fluorescente en el defecto, la intensidad disminuyó dentro de las 3 primeras semanas del estudio.

*Zou*¹⁴ plantea que cuando se reparan defectos óseos utilizando la tecnología de la ingeniería tisular, particularmente en grandes defectos óseos, la angiogénesis es un paso previo para lograr el éxito. Por lo tanto, la manera de promover la angiogénesis y la vascularización de estas construcciones sigue siendo un gran reto en la clínica.

Para *Ghanaati*¹⁵ el éxito de la ingeniería tisular basada en células es la rápida vascularización, que garantiza a largo plazo la supervivencia del implante y la integración del tejido. El autor comunica que la matriz y factores solubles

producidos por los osteoblastos pueden servir para instruir a la célula endotelial a migrar, proliferar e iniciar el proceso de vascularización del andamio. Este descubrimiento representa un cambio potencial de paradigma para el campo de la ingeniería de tejidos, especialmente en hueso.

*Hamlekhan*¹⁶ expone que varios andamios nanocompuestos han sido investigados para ingeniería de tejido óseo, incluyendo hidroxiapatita (HA), vidrios bioactivos y polímeros naturales, como gelatina, colágeno y quitina. La aplicación de cerámicas bioactivas es uno de los métodos más conocidos para la mejora de andamios en la reparación ósea. Para el autor, uno de los aspectos más importantes de la ingeniería tisular ósea es la introducción de células bioactivas en la matriz. Para la aplicación de las CMM en la regeneración ósea, la comprensión de las interacciones entre las células y materiales de andamiaje es particularmente importante, porque la interacción célula-material desempeña un papel importante en la unión de materiales de implante al tejido óseo nativo y en la prevención de la formación de una cápsula fibrosa.

*Khojasteh*¹⁷ considera que a pesar de los muchos avances en la regeneración ósea, la reconstrucción de grandes defectos óseos sigue siendo inalcanzable.

Para *Smith*,¹⁸ con el uso de tecnología de creación rápida de prototipos, los andamios pueden ser generados con resistencia y un módulo de elasticidad que favorece la formación ósea. Las imágenes obtenidas por resonancia magnética o por tomografía computarizada se pueden utilizar para identificar el defecto antes de la resección o en el momento de la reconstrucción. El conjunto de datos se carga en programas de software de imagen y posteriormente se desarrolla una plantilla macroestructurada. Los andamios generados a partir de plantillas simuladas por computadora pueden ser fabricados y fijados a los tejidos locales para la estabilización. Las técnicas de prototipado rápido se utilizan para la creación de estructuras capa a capa. Estos métodos de fabricación permiten la generación de formas geométricas complejas con microestructuras complejas y una bien controlada arquitectura. Tales técnicas incluyen la impresión tridimensional, estereolitografía, etc.

Trauma

Aproximadamente 1 millón de procedimientos de injerto óseo se realizan anualmente para tratar las fracturas, pseudoartrosis y defectos óseos. Los problemas clínicos en la cicatrización ósea son diversos y no existe un enfoque único regenerativo para resolverlos. Actualmente, la estrategia de ingeniería tisular ósea, con la entrega de las CM multipotentes y FC osteoinductivos en andamios biodegradables porosos ofrece una alternativa atractiva para reparar defectos óseos.¹⁹

*Zhang*²⁰ defiende que las fracturas no osificadas siguen siendo un reto clínico que requiere el uso de injertos óseos. Por consiguiente, el hueso se ha convertido en el segundo tejido más trasplantado en el mundo, con más de 1,5 millones de injertos en los Estados Unidos cada año. Con el fin de superar las deficiencias de los injertos de hueso actuales y satisfacer la necesidad clínica insatisfecha, la ingeniería tisular se ha enfocado en la regeneración ósea.

Distracción

Para *Hwang*²¹ la distracción ósea es un proceso biológico de formación de nuevo hueso entre los segmentos óseos separados gradualmente por tracción incremental. Se han realizado muchos estudios con el propósito de reducir el período de consolidación por métodos que incluyen: ultrasonido, onda de choque, calcitonina, exposición a oxígeno hiperbárico, células autólogas de médula ósea y plasma rico en plaquetas (PRP). El autor defiende haber introducido un procedimiento excelente que produce buenos resultados en la osteogénesis por distracción utilizando ingeniería de tejido óseo y confirmó la formación de hueso nuevo, la mineralización y las propiedades mecánicas del hueso aumentado. Adicionalmente, ocurrió una reducción del período de consolidación.

*Sato*²² investigó si la administración de CMM promovía la formación de hueso en el espacio creado por la distracción del periostio. La distracción perióstica no implica osteotomía y por lo tanto es menos traumática. El autor diseñó un estudio empleando una malla que se colocó subperiósticamente en los huesos parietales de conejo. Tras la elevación de la malla, se administraron CMM en la

brecha. Los controles recibieron solución salina con fosfato. El grupo experimental mostró significativamente mayor volumen, altura y densidad ósea. El autor concluye que la administración de las CMM puede ser útil para inducir la osteogénesis en los sitios de distracción perióstica.

Zhou²³ investigó el efecto del uso de la PMO-2 en combinación con CMM en la regeneración ósea de la distracción mandibular en conejos, observando resultados satisfactorios en su estudio.

Defectos craneofaciales

Zuk²⁴ razona que de todos los defectos congénitos registrados en los Estados Unidos por año, el paladar hendido es el más común. La corrección de muchos de estos defectos requiere una intervención quirúrgica extensa empleando injertos óseos y a menudo implica numerosos procedimientos en el curso de al menos una década. Además de para el del niño, la corrección quirúrgica de estos defectos craneofaciales impone una enorme carga emocional para los familiares y supone una carga financiera sobre el sistema de atención de salud. A pesar de la eliminación completa de la cirugía es poco realista; la creación de tecnologías de vanguardia puede reducir el número de procedimientos y en definitiva, mejorar el resultado final de las cirugías necesarias. Una de las tecnologías de punta puede ser la de las CM.

Como una alternativa a los andamios naturales, el cirujano tiene disponible una amplia variedad de andamiajes sintéticos. Las CMM se han combinado con andamios HA/Fosfato tricálcico (HA/FTC) para ayudar a construir el hueso craneal y alveolar en perros, se han cargado en esponjas de gelatina para la reparación de defectos de calota en ratones, se han combinado con andamios de policaprolactona para reparar defectos craneales en conejos y se han sembrado en los polímeros a base de ácido hialurónico para la reconstrucción de defectos orbitales en cerdos. El uso de CMM purificadas en la corrección de hendiduras alveolares es aún poco frecuente en los estudios clínicos. Sin embargo, las CMM han sido recientemente combinadas con PRP para curar una hendidura alveolar en una niña de 9 años de edad. Aunque las CMM continúan siendo una opción viable para la población de CM en la reparación craneofacial, hay

desventajas como el dolor y el estigma asociado con la extracción de médula ósea. El tejido adiposo se ha convertido en una opción muy atractiva. La aplicación de técnicas de ingeniería de tejidos específicamente a la ingeniería del hueso palatino ha sido limitada y de lento progreso.

Behnia²⁵ considera que se puede combinar materiales de sustitución ósea con las células vitales como CMM, para aumentar la formación ósea, y publicó el empleo de una armazón de hueso desmineralizado y sulfato de calcio (OSTEOSET) cargado con CMM en 2 pacientes con hendidura alveolar unilateral. Los datos disponibles revelaron que el sustituto óseo convencional no era un andamio adecuado para la regeneración ósea inducida por CMM. Este mismo autor, en otro artículo²⁶ publicó un estudio con el propósito de evaluar el efecto potenciador de factor recombinante de crecimiento derivado de plaquetas con CMM en el tratamiento de secuelas de fisuras congénitas. Tres pacientes con 4 defectos alveolares se seleccionaron para este estudio y se planteó que la combinación empleada puede mejorar la capacidad de regeneración celular.

Defectos de tamaño crítico

Los defectos de tamaño crítico se definieron originalmente como "la herida intraósea de menor tamaño en un hueso y especie animal que no se cura de forma espontánea durante la vida del animal". Más tarde, este concepto fue redefinido como "un defecto que muestra menos del 10 % de regeneración ósea durante la vida animal".⁶

Zou²⁷ considera que las CMM óseas con truncamiento mutante del gen factor-1 α inducible por hipoxia, pueden promover la sobreexpresión de marcadores osteogénicos. El cemento de fosfato de calcio-magnesio podría servir como un sustrato potencial en estos casos para reparar defectos óseos de tamaño crítico.

Atrofia alveolar

Un reborde alveolar adecuado es fundamental para el éxito de la rehabilitación protésica convencional o implanto-soportada. Es, quizás, una de las condiciones bucales más incapacitantes. La razón reside en que es crónica, progresiva, acumulativa e irreversible. El

estado de edentulismo genera una pérdida progresiva del tejido óseo, que produce cambios en el esqueleto facial y la cara, conduce al envejecimiento en los casos extremos y dificulta la colocación de implantes para la posterior rehabilitación protética o incluso la impide.²⁸

Para *Egusa*²⁹ es clínicamente evidente, que el aumento de hueso de la cresta alveolar severamente atrófica no se puede lograr fácilmente a través de utilización de FC. Incluso si los FC osteoinductivos se aplican con los andamios su efecto puede ser insuficiente para que las células huésped migren al gran espacio del defecto. En este enfoque, el trasplante de CM en un gran sitio de defecto permitiría a las células injertadas responder a las moléculas de señalización en el microambiente osteogénico para regenerar el tejido. La Academia de Osteointegración indica que la mejora continua de la tasa de éxito de los implantes dentales requerirá tecnologías basadas en CM. Las CM osteogénicas en un sitio de la osteotomía del implante podrían proporcionar los elementos necesarios para formar hueso superior que podrían contribuir a mejorar el éxito a largo plazo del tratamiento con implantes. Esta terapia es potencialmente importante para los pacientes con suministro vascular y cicatrización de las heridas comprometidas.

En nuestro país las CM se han aplicado para la preservación alveolar y minimizar la pérdida ósea tras las extracciones dentarias en 5 casos. Las células se infundieron a nivel alveolar en el mismo acto quirúrgico en que se extrajeron los dientes. Se ha apreciado que mediante el empleo de la terapia celular, a los 2 meses existe formación ósea a nivel alveolar y clínicamente los rebordes alveolares mantienen las dimensiones verticales y horizontales adecuadas para su rehabilitación protésica.³⁰

Defectos por exéresis de entidades patológicas óseas

Según *Sándor*,³¹ las grandes pérdidas por resección mandibular han sido tratadas mediante injertos óseos autólogos y placas de reconstrucción. El autor describe la modalidad de tratamiento empleada en un defecto mandibular de 10 cm por resección anterior por ameloblastoma. Para la reconstrucción anatómica de la región sinfisaria se usó una construcción

de ingeniería tisular consistente en FTC con PMO recombinante humana y CM adiposas autólogas. Diez meses después de la reconstrucción se insertaron implantes dentales en el sitio injertado lo que permitió la recolección de los núcleos óseos. Se demostró ser una opción terapéutica en estos pacientes.

Por su parte *Kim*³² considera estar publicando el primer informe de éxito en la reconstrucción de un defecto mandibular mediante el uso de CMM autólogas de médula ósea en un paciente con ameloblastoma plexiforme.

Zamiri,³³ en un estudio clínico piloto, presenta un nuevo método para la reconstrucción de defectos de continuidad mandibular por ingeniería tisular in vivo. En 3 pacientes con defectos óseos mandibulares de tamaño crítico se personalizó una mandíbula alogénica que sirvió como andamio, siendo cargada con CMM y trasplantada al sitio del defecto quirúrgico. Los resultados demostraron viabilidad del andamio óseo alogénico cargado con CMM.

Según *Lee*³⁴ el Gelfoam, esponja de gelatina preparada a partir de un tipo purificado de gelatina de piel de cerdo, ha sido ampliamente utilizado para controlar el sangramiento trans y posoperatorio. La bibliografía reporta en un estudio clínico de 32 pacientes, el empleo de Gelfoam implantado con éxito en áreas defectuosas mandibulares después de la enucleación de un quiste.

En Cuba, *León Amado*³⁰ comunica que 6 pacientes con quistes y neoplasias benignas maxilofaciales han recibido implantes de CM en la cavidad remanente, evolucionando favorablemente con regeneración ósea en un período que medió entre 2 y 3 meses. En este sentido *Hernández Ramírez*³⁵ agrega que se puede apreciar el desarrollo y avance de la terapia celular en la provincia de Pinar del Río, donde se han reportado la mayoría de estos casos, y donde desde finales del año 2006 hasta el 2012 se han tratado con CM autólogas obtenidas de la sangre periférica 1 104 pacientes con diferentes enfermedades, entre ellas, lesiones maxilofaciales.

Osteonecrosis

*González-García*³⁶ plantea que la osteonecrosis mandibular es una condición

clínica que se encuentra en pacientes que han recibido tratamiento con bifosfonatos para varias enfermedades relacionadas con los huesos. Asimismo, describe un nuevo tratamiento con CM autólogas de médula ósea, PRP, FTC y matriz ósea desmineralizada que provoca una mejoría y osificación concéntrica. La terapia celular puede ser considerada como una nueva estrategia para curar lesiones osteonecróticas por bifosfonatos.

Por su parte *Zhang*³⁷ concluye que las CMM con PMO-2/7 pueden aumentar la cicatrización ósea en el hueso mandibular irradiado.

Elevación de la mucosa sinusal maxilar

Según *Acocella*³⁸ el volumen de hueso insuficiente en la porción posterior del maxilar puede ser un problema importante en la colocación de implantes dentales. Uno de los objetivos de los procedimientos de aumento de seno es la creación de un volumen suficiente de hueso vital para la posterior inserción y osteointegración de los implantes colocados en ésta área. Los pacientes con atrofia maxilar severa están sujetos a cambios en la masticación, la deglución y la función del habla y esos cambios, a menudo, pueden dar lugar a problemas psicológicos. Ellos constituyen un grupo importante de pacientes que pueden beneficiarse de técnicas reconstructivas.

Para *Lee*,³⁹ la supervivencia del implante depende de la cantidad y calidad ósea. En la zona posterior del maxilar las tasas de fracaso de los implantes son más altas en comparación con otras regiones de la cavidad bucal.

La elevación de la mucosa del seno maxilar representa un buen modelo para cualquier evaluación clínica de materiales de aumento. En ella la formación ósea se produce en un espacio cerrado, en el que se puede producir con un mínimo de factores externos. Además, un procedimiento de dos pasos, con la colocación de implantes tardíos, puede proporcionar a los investigadores biopsias óseas, para supervisar el desarrollo del hueso en un momento dado.⁴⁰

Según *Rodríguez Lozano*,⁴¹ la técnica de ingeniería tisular basada en células está recibiendo una mayor atención por parte de los investigadores, ya que podría

promover con éxito la regeneración ósea en la elevación del seno maxilar.

*Park*⁴² defiende que diversos materiales osteoconductivos se han utilizado para aumentar el suelo del seno, pero estos materiales son libres de células y requieren más tiempo para la curación ósea. Se han hecho intentos de aplicar un enfoque basado en células utilizando CMM en combinación con un andamio osteoconductivo. Las CM adultas que se pueden derivar a partir de diferentes tejidos se han aplicado en procedimientos de aumento de seno, tanto experimentales como clínicos, con resultados exitosos. El tamaño del poro del biomaterial empleado parece ser un determinante significativo en la capacidad de formar hueso. Un tamaño de poro menor que 100 micras puede impedir la invasión capilar y celular y por lo tanto, obstruir la formación ósea. Varios tipos de andamios se han utilizado como una matriz para CMM en los procedimientos de aumento sinusal. El FTC tiene resistencia a la compresión y a la tracción similar al hueso esponjoso. Se ha aplicado solo o mezclado con HA en la elevación de seno.

Para *Barboni*⁴³ durante los últimos años las tecnologías innovadoras, como la impresión en 3D, permiten crear andamios con una arquitectura controlada. Las terapias basadas en células son una nueva estrategia para mejorar la cicatrización y la regeneración tisular ósea.

*Chen*⁴⁴ considera que se podría obtener un mejor efecto de formación ósea con tejido de ingeniería en la elevación del seno maxilar.

*Srouji*⁴⁵ defiende que la actividad de los sustitutos óseos osteoconductores ha sido probada por la calidad y la cantidad de hueso recién formado en el área aumentada.

*Riecke*⁴⁶ esgrime que la implantación de materiales no vitales conlleva el riesgo de remodelación prolongada o incompleta, reabsorción extensa o desintegración. El desarrollo de un sustituto óseo vital con un alto potencial osteogénico sigue siendo un claro objetivo de la investigación puesta al día. El trasplante de CMM parece ser un enfoque prometedor para mejorar las propiedades locales del hueso.

*Sauerbier*⁴⁷ opina que la selección de los andamios más apropiados es un

importante un paso hacia la regeneración del tejido óseo.

*Boyan*⁷ alega que las elevaciones sinusales se utilizan sobre todo para probar materiales particulados. Más recientemente, los FC también se han combinado con estos materiales y se examinaron en un modelo de elevación sinusal.

Para *De Souza*⁴⁸ el material de relleno en partículas se prefiere para el relleno de cavidades. Este sirve como andamio que promueve una matriz tridimensional para estabilizar y mantener la forma del área de llenado. También permite y apoya la migración celular y la angiogénesis, lo que resulta en la formación de hueso nuevo durante la reparación. La mayoría de estos sustitutos óseos presentan capacidad osteoconductora, mientras que solo unos pocos son osteoinductores.

*Zhang*⁴⁹ concluye, en un estudio practicado en elevaciones sinusales en conejos, que los hidrogeles de seda se pueden usar como un vehículo inyectable para entregar múltiples FC en un método mínimamente invasivo para regenerar cavidades óseas irregulares.

*Rickert*⁵⁰ alega que el vidrio bioactivo, material que ha demostrado ser capaz de unirse directamente al hueso, es aplicable para procedimientos reconstructivos. Cuando se aplica entre 300-355 micras, puede mostrar propiedades osteoconductivas. El uso combinado de gránulos de vidrio bioactivo con virutas de hueso autólogo para el aumento del suelo del seno maxilar disminuye la cantidad de hueso necesario para el aumento y puede dar como resultado la misma cantidad de hueso que cuando se utilizaron solamente las virutas de hueso autógeno.

Otro punto de vista sobre el tema informa que una desventaja importante de los sustitutos óseos, en la elevación sinusal, es el tiempo de curación más largo que es necesario antes de la colocación de implantes. Además, estos sustitutos no son muy adecuados para ser utilizados como un único material de injerto para las grandes reconstrucciones. A menudo se buscan herramientas para acelerar la curación. El efecto de la utilización de PRP ha sido estudiado con el objetivo de acelerar la regeneración ósea, aunque se ha publicado que no existen diferencias relevantes entre la cicatrización de los

tejidos blandos y del hueso. Actualmente la elevación de la membrana sin colocación de relleno solo se aplica para las condiciones que permitan suficiente estabilidad primaria de los implantes durante la colocación y una anchura suficiente de la cresta alveolar, pero no para la reconstrucción en dirección horizontal y vertical.⁵¹

En un estudio se demostró que la incorporación de los aloinjertos óseos estructurales podría mejorarse si se cubren con Gelfoam que contenga CMM autólogas. Esta combinación dio lugar a una sólida formación del callo alrededor del aloinjerto en 4 semanas y la mayor curación a las 12 semanas después de la cirugía. También se demostró que las CMM trasplantadas podrían aumentar la liberación de FC para la formación ósea y la neovascularización hasta 12 semanas. Se sugiere que las CMM contenidas en el Gelfoam podrían actuar como un tejido perióstico *in vivo*.⁵²

El Gelfoam ha demostrado presentar una estructura muy porosa. Esto implica que la estructura y la composición de esponja de gelatina permiten a las células fijarse a la superficie de la esponja e invadir y penetrar en su estructura porosa.³⁴

CONCLUSIONES

Todas estas publicaciones coinciden en pronunciar que hemos entrado en una nueva era en la regeneración del hueso bucofacial, donde la mejora de los materiales osteoinductivos, las terapias basadas en CM, entre otros elementos de esta rama de investigación, se pueden utilizar para mejorar y acelerar los resultados clínicos deseables en áreas como el trauma, distracción, defectos craneofaciales, de tamaño crítico y por exéresis de entidades patológicas, atrofia alveolar, osteonecrosis y elevación de la mucosa sinusal maxilar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ward BB, Brown SE, Krebsbach PH. Bioengineering strategies for regeneration of craniofacial bone: a review of emerging technologies. *Oral Dis.* 2010;16:709-16.
2. Scheller EL, Krebsbach PH, Kohn DH. Tissue engineering: state of the art in oral rehabilitation. *J Oral Rehabil.* 2009;36(5):368-89.

3. Abukawa H, Zhang W, Young CS, Asrican R, Vacanti JP, Kaban LB, et al. Reconstructing Mandibular Defects Using Autologous Tissue-Engineered Tooth and Bone Constructs. *J Oral Maxillofac Surgery*. 2009;67(2):335-47.
4. Annibali S, Cicconetti A, Cristalli MP, Giordano G, Trisi P, Pilloni A, Ottolenghi L. A comparative morphometric analysis of biodegradable scaffolds as carriers for dental pulp and periosteal stem cells in a model of bone regeneration. *J Craniofac Surg*. 2013;24(3):866-71.
5. Kagami H, Agata H, Tojo A. Bone marrow stromal cells (bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells) for bone tissue engineering: Basic science to clinical translation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43(3):286-9.
6. Jakobsen C, Sørensen JA, Kassem M, Thygesen TH. Mesenchymal stem cells in oral reconstructive surgery: a systematic review of the literature. *J Oral Rehabil*. 2013;40(9):603-706.
7. Boyan BD, Baker MI, Lee CSD, Raines AL, Greenwald AS, Olivares-Navarrete R, et al. Bone Tissue Grafting and Tissue Engineering Concepts. *Comprehensive Biomaterials* 2011;6:237-55.
8. Mostafa NZ, Fitzsimmons R, Major PW, Adesida A, Jomha N, Jiang H, et al. Osteogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells Cultured with Dexamethasone, Vitamin D3, Basic Fibroblast Growth Factor, and Bone Morphogenetic Protein-2. *Connect Tissue Res*. 2012;53(2):117-31.
9. Khojasteh A, Eslaminejad MB, Nazarian H. Mesenchymal stem cells enhance bone regeneration in rat calvarial critical size defects more than platelet-rich plasma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106(3):356-62.
10. Jimi E, Hirata S, Osawa K, Terashita M, Kitamura C, Fukushima H. The Current and Future Therapies of Bone Regeneration to Repair Bone Defects. *Int J Dent*. 2012; 2012:148261.
11. Hoşgör F, Yilmaz N, Şenyurt Ö, Gümüşova S, Çam B, Ceylan G, et al. Effect of osteoblast cell culture on the bone implant contact. *Acta Odontol Scand*. 2013;71(3-4):626-31.
12. Chatterjea A, Meijer G, Van Blitterswijk C, de Boer J. Clinical Application of Human Mesenchymal Stromal Cells for Bone Tissue Engineering. *Stem Cells Int* [Artículo en Internet]. 2010 [citado 10 jul 2013];2010. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/sci/2010/215625/>
13. Dupont KM, Sharma K, Stevens HY, Boerckel JD, García AJ, Guldberg RE. Human stem cell delivery for treatment of large segmental bone defects. *PNAS*. 2010;107(8):3305-10.
14. Zou D, Zhang Z, He J, Zhang K, Ye D, Han W, et al. Blood vessel formation in the tissue-engineered bone with the constitutively active form of HIF-1 α mediated BMSCs. *Biomaterials*. 2012;33(7):2097-108.
15. Ghanaati S, Unger RE, Webber MJ, Barbeck M, Orth C, Kirkpatrick JA, et al. Scaffold vascularization in vivo driven by primary human osteoblasts in concert with host inflammatory cells. *Biomaterials*. 2011;32(32):8150-60.
16. Hamlekhan A, Moztaaradeh F, Mozafari M, Azami M, Nezafati N. Preparation of laminated poly(ϵ -caprolactone)-gelatin-hydroxyapatite nanocomposite scaffold bioengineered via compound techniques for bone substitution. *Biomater*. 2011;1(1):91-101.
17. Khojasteh A, Behnia H, Dashti SG, Stevens M. Current Trends in Mesenchymal Stem Cell Application in Bone Augmentation: A Review of the Literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(4):972-82.
18. Smith MH, Izumi K, Feinberg SE. Tissue Engineering. En: Bagheri SC, Bell RB, Khan HA. *Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
19. Chou Y-F, Zuk PA, Chang T-L, Benhaim P, Wu BM. Adipose-derived stem cells and BMP2: Part 1. BMP2-treated adipose-derived stem cells do not improve repair of segmental femoral defects. *Connect Tissue Res*. 2011;52(2):109-18.
20. Zhang Z-Y, Teoh S-H, Hui JHP, Fisk NM, Choolani M, Chan JKY. The potential of human fetal mesenchymal stem cells for off-the-shelf bone tissue engineering application. *Biomaterials*. 2012;33(9):2656-72.
21. Hwang Y-J, Choi J-Y. Addition of Mesenchymal Stem Cells to the Scaffold of Platelet-Rich Plasma Is Beneficial for the Reduction of the Consolidation Period in Mandibular Distraction Osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(5):1112-24.
22. Sato K, Haruyama N, Shimizu Y, Hara J, Kawamura H. Osteogenesis by gradually expanding the interface between bone surface and periosteum enhanced by bone marrow stem cell administration in rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;110(1):32-40.
23. Zhou N, Huang X, Jiang X, Song J, Li H, Xie Q. Experimental study on transplantation of bone morphogenetic protein-2 gene transfected

bone mesenchymal stem cells compounded with Pluronic F-127 for promoting bone regeneration in rabbit mandibular distraction. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2013;31(3):247-52.

24. Zuk PA. Tissue Engineering Craniofacial Defects With Adult Stem Cells? Are We Ready Yet? *Pediatr Res*. 2008;63(5):478-86.

25. Behnia H, Khojasteh A, Soleimani M, Tehranchid A, Khoshzaban A, Keshel SH, et al. Secondary repair of alveolar clefts using human mesenchymal stem cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108(2):e1-6.

26. Behnia H, Khojasteh A, Soleimani M, Tehranchi A, Atashi A. Repair of alveolar cleft defect with mesenchymal stem cells and platelet derived growth factors: A preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40(1):2-7.

27. Zou D, Zhang Z, He J, Zhu S, Wang S, Zhang W, et al. Repairing critical-sized calvarial defects with BMSCs modified by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor-1 α and a phosphate cement scaffold. *Biomaterials*. 2011;32(36):9707-18.

28. Morales Navarro D. Distracción osteogénica alveolar como método de aumento del reborde alveolar. *Rev Cubana Estomatol*. 2011;48(1):43-55.

29. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry – Part II: Clinical applications. *J Prosthodont Res*. 2012;56(4):229-48.

30. León Amado L, Díaz Díaz AJ. La medicina regenerativa en Cuba. Una revolución que partió del occidente. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [revista en la Internet]. 2013 [citado 2013 julio 07];29(3). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/h/article/view/79/70>

31. Sándor GK, Tuovinen VJ, Wolff J, Patrikoski M, Jokinen J, Nieminen E, et al. Adipose Stem Cell Tissue-Engineered Construct Used to Treat Large Anterior Mandibular Defect: A Case Report and Review of the Clinical Application of Good Manufacturing Practice-Level Adipose Stem Cells for Bone Regeneration. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71(5):938-50.

32. Kim BC, Yoon JH, Choi B, Lee J. Mandibular reconstruction with autologous human bone marrow stem cells and autogenous bone graft in a patient with plexiform ameloblastoma. *J Craniofac Surg*. 2013;24(4):e409-11.

33. Zamiri B, Shahidi S, Eslaminejad MB, Khoshzaban A, Gholami M, Bahramnejad E, et al. Reconstruction of Human Mandibular Continuity Defects With Allogenic Scaffold and

Autologous Marrow Mesenchymal Stem Cells. *J Craniofac Surg*. 2013;24(4):1292-7.

34. Lee JY, Choi MH, Shin EY, Kang YK. Autologous mesenchymal stem cells loaded in Gelfoam(®) for structural bone allograft healing in rabbits. *Cell Tissue Bank*. 2011;12(4):299-309.

35. Hernández Ramírez P. Reflexiones sobre la introducción y desarrollo de la terapia celular en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [revista en la Internet]. 2013 [citado 2013 julio 07];29(3). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/h/article/view/83/68>

36. González-García M, Rodríguez-Lozano FJ, Villanueva V, Segarra-Fenoll D, Rodríguez-González MA, Oñate-Sánchez R, et al. Cell therapy in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniofac Surg*. 2013;24(3):e226-8.

37. Zhang WB, Zheng LW, Chua DTT, Cheung LK. Treatment of Irradiated Mandibles With Mesenchymal Stem Cells Transfected With Bone Morphogenetic Protein 2/7. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(7):1711-6.

38. Acocella A, Bertolai R, Nissan J, Sacco R. Clinical, histological and histomorphometrical study of maxillary sinus augmentation using cortico-cancellous fresh frozen bone chips. *J Craniomaxillofac Surg*. 2011;39(3):192-9.

39. Lee C, Prasad H, Suzuki J, Stover J, Rohrer M. The Correlation of Bone Mineral Density and Histologic Data in the Early Grafted Maxillary Sinus: A Preliminary Report. *Implant Dent*. 2011;20(3):202-14.

40. Sauerbier S, Rickert D, Gutwald R, Nagursky H, Oshima T, Xavier SP, et al. Koch. Bone Marrow Concentrate and Bovine Bone Mineral for Sinus Floor Augmentation: A Controlled, Randomized, Single-Blinded Clinical and Histological Trial-Per-Protocol Analysis. *Tissue Eng Part A*. 2011;17(17-18):2187-97.

41. Rodríguez Lozano FJ, Moraleta JM. Mesenchymal Dental Pulp Stem Cells: A New Tool in Sinus Lift. *J Craniofac Surg*. 2011;22(2):774-5.

42. Park JB. Use of cell-based approaches in maxillary sinus augmentation procedures. *J Craniofac Surg*. 2010;21(2):557-60.

43. Barboni B, Mangano C, Valbonetti L, Marruchella G, Berardinelli P, Martelli A, et al. Synthetic Bone Substitute Engineered with Amniotic Epithelial Cells Enhances Bone Regeneration after Maxillary Sinus Augmentation. *PLoS One*. 2013;8(5):e632-56.

44. Chen XL, Li ZL, Zhang WB, Ye ZC, Ke SN. Experimental study of maxillary sinus lifting with tissue engineered bone. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2007;42(10):610-3.
45. Srouji S, Kizhner T, Ben David D, Riminucci M, Bianco P, Livne E. The Schneiderian Membrane Contains Osteoprogenitor Cells: In Vivo and In Vitro Study. *Calcif Tissue Int*. 2009;84:138-45.
46. Riecke B, Heiland M, Hothan A, Morlock M, Amling M, Blake FAS. Primary implant stability after maxillary sinus augmentation with autogenous mesenchymal stem cells - biomechanical evaluation in rabbits. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(11):1242-6.
47. Sauerbier S, Stubbe K, Maglione M, Haberstroh J, Kuschnierz J, Oshima T, et al. Mesenchymal Stem Cells and Bovine Bone Mineral in Sinus Lift Procedures - An Experimental Study in Sheep. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010;16(5):1033-9.
48. De Souza Nunes LS, De Oliveira RV, Holgado LA, Nary Filho H, Ribeiro DA, Matsumoto MA. Use of Bovine Hydroxyapatite With or Without Biomembrane in Sinus Lift in Rabbits: Histopathologic Analysis and Immune Expression of Core Binding Factor 1 and Vascular Endothelium Growth Factor. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(4):1064-9.
49. Zhang W, Wang X, Wang S, Zhao J, Xu L, Zhu C, et al. The use of injectable sonication-induced silk hydrogel for VEGF165 and BMP-2 delivery for elevation of the maxillary sinus floor. *Biomaterials*. 2011;32(35):9415-24.
50. Rickert D, Slater JJ, Meijer HJ, Vissink A, Raghoobar GM. Maxillary sinus lift with solely autogenous bone compared to a combination of autogenous bone and growth factors or (solely) bone substitutes. A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41(2):160-7.
51. Rickert D, Sauerbier S, Nagursky H, Menne D, Vissink A, Raghoobar GM. Maxillary sinus floor elevation with bovine bone mineral combined with either autogenous bone or autogenous stem cells: a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Impl Res*. 2011;22(3):251-8.
52. Rohanizadeh R, Swain MV, Mason RS. Gelatin sponges (Gelfoam) as a scaffold for osteoblasts. *J Mater Sci Mater Med*. 2008;19(3):1173-82.

Recibido: 7 de agosto de 2013.

Aprobado: 4 de octubre de 2013.