

# Atrofia mandibular severa tratada con un implante subperióstico e injerto simultáneo con rhBMP-2 y aloinjerto mineralizado: reporte de

Cosimo Loperfido, DDS, MSc<sup>1</sup>  
Juan Mesquida, DDS<sup>2</sup>  
Jaime L. Lozada, DMD<sup>2</sup>

Un paciente de 71 años fue rehabilitado con éxito mediante un implante mandibular subperióstico de titanio recubierto de hidroxiapatita derivado de un modelo 3D. El implante fue diseñado específicamente para permitir el aumento óseo. El hueso deficiente se injertó simultáneamente con aloinjerto óseo mineralizado y proteína morfogenética ósea recombinante 2 (rhBMP-2). El seguimiento posoperatorio de la tomografía computarizada de haz cónico de 32 meses mostró un aumento óseo vertical debajo del marco del implante.

Palabras clave: implante subperióstico, aloinjerto, BMP, aumento vertical

# R

Laesorción de la cresta alveolar representa un desafío para la colocación de implantes dentales. A lo largo de los años, se han utilizado diferentes técnicas para permitir la colocación de implantes dentales en sitios

INTRODUCCIÓN

Volumen deficiente del hueso alveolar. En décadas anteriores, los implantes subperiósticos se utilizaron ampliamente en pacientes con reabsorción ósea severa.<sup>1,2,3</sup>

El implante subperióstico se describió por primera vez a mediados de la década de 1940,<sup>4</sup> luego refinado por Goldberg<sup>5</sup> y Linkow;<sup>1</sup> a lo largo de los años ha sufrido importantes cambios y mejoras en cuanto a materiales y forma.

Uno de los principales problemas atribuidos al uso de los primeros implantes subperiósticos fue la encapsulación fibrosa que condujo al movimiento del implante durante la carga oclusal y, finalmente, a la pérdida ósea y al fracaso del implante.<sup>6</sup> A principios de la década de 1970, la atención de los investigadores se centró en cómo prevenir la reabsorción ósea, mejorar el volumen óseo y permitir

la integración del implante con el hueso circundante.

En 1972, un estudio preliminar en humanos demostró la viabilidad del injerto óseo autógeno realizado simultáneamente con un implante subperióstico.<sup>7</sup> Unos años más tarde, los mismos autores mostraron en un Macaca mulata mono que el injerto de la mandíbula atrófica con hueso autógeno e hidroxiapatita, mientras se coloca simultáneamente un implante subperióstico, condujo a una formación ósea estable debajo del implante en el seguimiento de 6 meses.<sup>8</sup>

Durante el mismo período de tiempo, estudios similares mostraron resultados alentadores.<sup>9</sup> La justificación de utilizar un injerto óseo debajo de un implante subperióstico se basó en la posibilidad de obtener una cresta alveolar más resistente a la reabsorción,<sup>2</sup> permitiendo la osteointegración del implante,<sup>2</sup> y protegiendo el nervio alveolar que, en estos casos, suele ser dehiscente.<sup>7</sup> Sin embargo, a principios de la década de 1980, la utilidad de los injertos óseos realizados junto con los implantes subperiósticos seguía siendo cuestionable, ya que los resultados a largo plazo no habían mostrado diferencias sustanciales entre las mandíbulas injertadas y no injertadas después de la colocación del implante.<sup>6</sup>

En los últimos años, el interés por las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) ha aumentado considerablemente. Hueso

<sup>1</sup> Práctica privada, Londres, Reino Unido.

<sup>2</sup> Facultad de Odontología de la Universidad de Loma Linda, Loma Linda, California.

\* Autor correspondiente, correo electrónico: cosimo.loperfido@g mail.com DOI: 10.1563 / AAID-JOI-D-12-00132

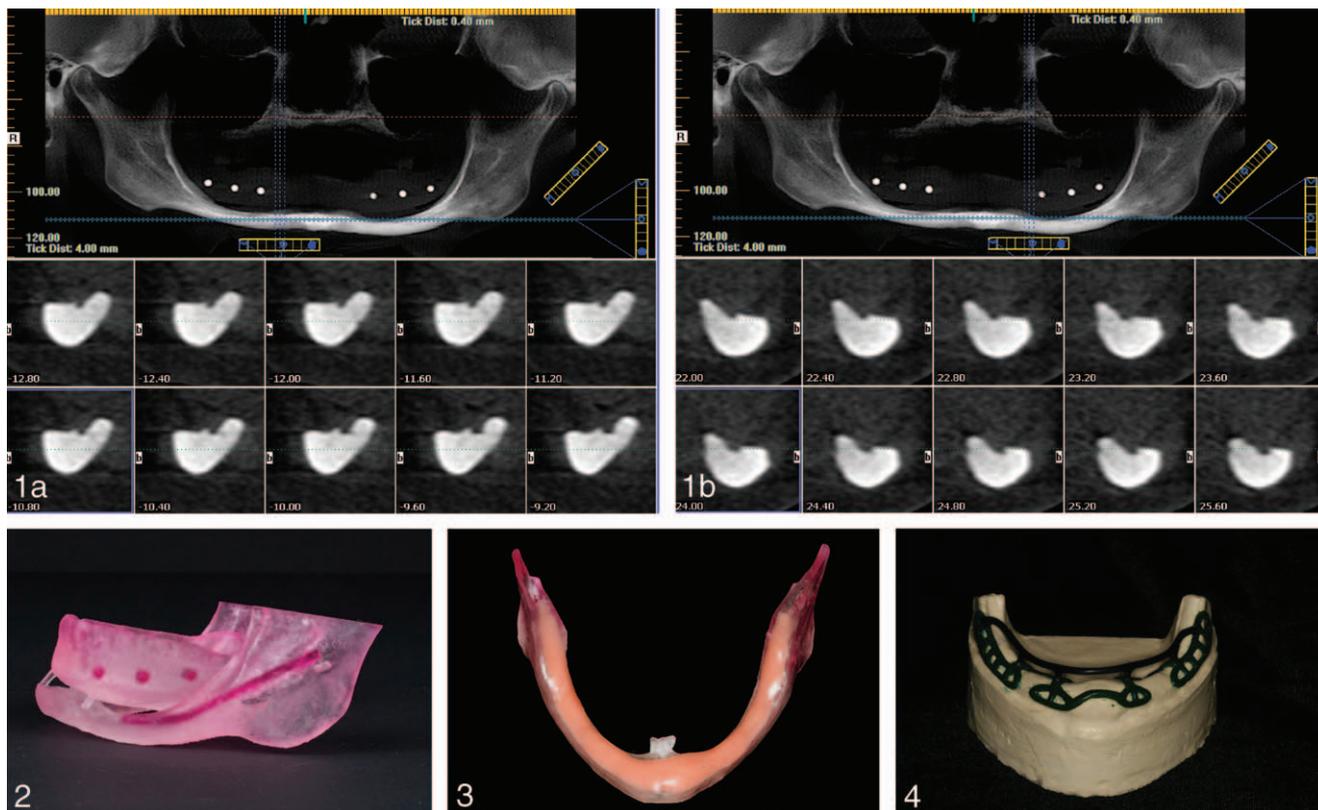


FIGURE 1. (a) mandíbula derecha CBCT preoperatoria. (b) mandíbula izquierda CBCT preoperatoria. FIGURE 2. Modelo estereolitográfico de la mandíbula y la dentadura completa del paciente. FIGURE 3. Reconstrucción de la anatomía mandibular hasta la dimensión alveolar deseada. FIGURE 4. Modelo de piedra refractaria con el implante subperióstico creado en cera.

Las proteínas morfogenéticas son proteínas multifuncionales con una amplia gama de actividades biológicas, que involucran una variedad de tipos de células. Las proteínas morfogenéticas óseas pertenecen a la superfamilia del factor de crecimiento transformante. B. 10 Las BMP se unen a receptores específicos a una variedad de diferentes tipos de células, incluidas las células madre mesenquimales, los osteoblastos y los osteoclastos. Posteriormente, estos receptores activan sistemas de segundos mensajeros dentro del citoplasma celular, lo que, a su vez, conduce a la formación de hueso intramembranoso cuando está presente una alta concentración de BMP. 11 Aunque se han descubierto más de 20 BMP, solo BMP 2,

4, 6, 7 y 9 han demostrado ser capaces de conducir células multipotentes a un cultivo de fenotipo osteoblástico. 12,13

El objetivo de este artículo es presentar un caso en el que una mandíbula severamente atrofada fue tratada con éxito con un implante subperióstico recubierto de hidroxiapatita de titanio (HA) derivado de un modelo 3D e injerto simultáneo con rhBMP-2 / aloinjerto mineralizado.

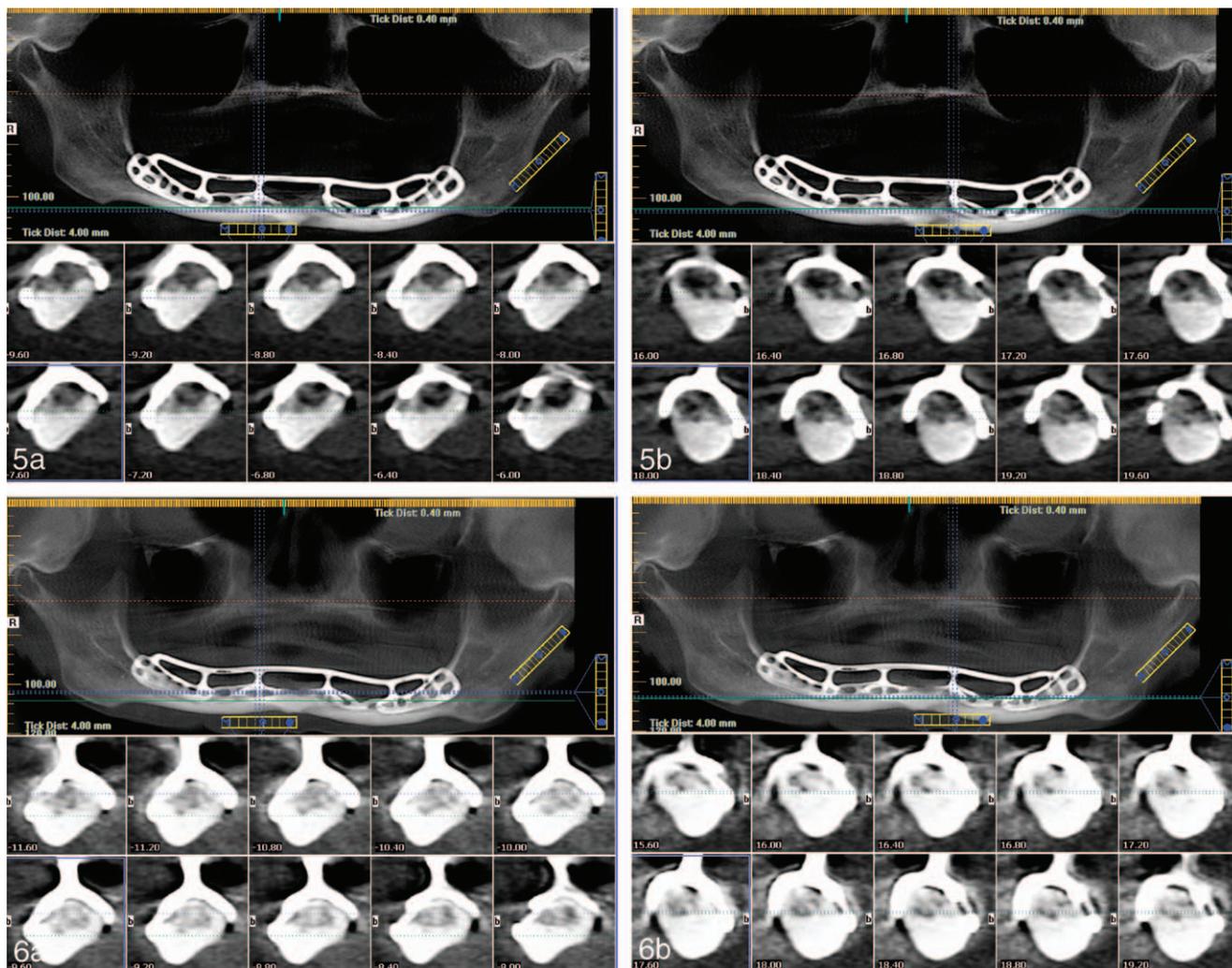
C Plaza bursátil norteamericana R REPORT

Una paciente de 71 años sana se presentó para tratamiento con implantes para su edentulismo mandibular en el Center for Implant Dentistry, Loma Linda University, California, EE. UU.

La tomografía computarizada de haz cónico (CBCT) preoperatoria mostró una reabsorción ósea severa que incluyó no solo todo el hueso alveolar, sino también parte del hueso basal (Figura 1a y b).

Debido a la reabsorción ósea severa y al propio deseo del paciente de evitar un injerto óseo extenso, se planeó la colocación de un implante subperióstico.

El implante subperióstico se fabricó utilizando una modificación de la técnica descrita anteriormente por Truitt. 14 Brevemente, se fabricó un modelo estereolitográfico (Figura 2) basado en la información de imágenes digitales y comunicación en medicina (DICOM) adquirida por una adquisición CBCT (I-cat Classic, Imaging Sciences International, Hatfield, Penn). El modelo estereolitográfico que reproduce la anatomía mandibular del paciente se construyó hasta



FIGURAS 5 Y 6. FIGURE 5. (a) Seguimiento posoperatorio inmediato de CBCT mandibular derecha. (b) Seguimiento posoperatorio inmediato de CBCT en la mandíbula izquierda. FIGURE 6. (a) Mandíbula derecha de seguimiento CBCT de 32 meses. (b) Mandíbula izquierda de seguimiento CBCT de 32 meses.

dimensiones alveolares deseadas, utilizando un material gingival artificial moldeable (GI-Mask, Coltène Whaledent, Suiza; Figura 3). Después de lograr el contorno ideal, se tomó una impresión del modelo estereolitográfico y se creó un modelo de piedra refractaria. Posteriormente, se creó el diseño del futuro implante subperióstico en cera (Figura 4) y luego se fundió en una aleación de titanio y se recubre con partículas de HA.

El tratamiento quirúrgico se realizó con anestesia local. Después de una incisión crestal desde el área retromolar al retromolar, se elevó el colgajo y se insertó el implante subperióstico recubierto de hidroxiapatita de titanio tipo IV (Implantlab, San Diego, California).

Después de la inserción del implante, el portador de esponja de colágeno absorbible (ACS) se cortó en trozos pequeños y se

empapado con rhBMP-2 (Infundir injerto óseo, Medtronic, Minneapolis, Minn). Posteriormente, las piezas se mezclaron con aloinjerto óseo mineralizado (aloinjerto Puros, Zimmer Dental, Carlsbad, California) y la mezcla resultante se utilizó para injertar el implante subperióstico. El cierre primario se logró con suturas GORE-TEX.

La curación transcurrió sin incidentes y las suturas se retiraron después de 15 días. El implante se cargó 3 meses después. La CBCT se tomó inmediatamente después de la cirugía (Figuras 5a y b) ya los 32 meses después de la inserción del implante (Figuras 6a y b). El seguimiento CBCT de 32 meses mostró maduración del injerto óseo y ganancia ósea vertical (Figuras 6a y b). En el seguimiento de 32 meses, el implante en oclusión completamente funcional era clínicamente estable (Figuras 7 y 8).



FIGURAS 7 Y 8. FIGURE 7. Vista oclusal del paciente de seguimiento de 32 meses. FIGURE 8. Sonrisa del paciente de seguimiento a los 32 meses.

#### DISCUSIÓN

Este informe es el primer caso documentado en el que rhBMP2 (Medtronic) y aloinjerto mineralizado (Zimmer Dental) se utilizaron con la intención de promover la regeneración ósea debajo de un implante subperióstico y la osteointegración del propio implante. La forma de nuestro implante siguió las pautas propuestas por James.<sup>15,16</sup> El implante se apoyó principalmente en áreas que tienden a resistir la reabsorción del reborde alveolar: el tubérculo genial y los dos retromolares. Esta distribución uniforme de fuerzas puede resultar en un buen mantenimiento del hueso alveolar. Además, el diseño del implante permitió injertar en aquellas zonas que suelen ser deficientes en hueso, como la zona parasinfisaria y molar / premolar. El implante se recubre con HA para favorecer una posible osteointegración. La literatura disponible sobre implantes subperiósticos colocados simultáneamente junto con injertos óseos es limitada y controvertida. Si bien diferentes autores coincidieron en la utilidad del injerto óseo,<sup>2,7-9</sup> En el único estudio a largo plazo disponible sobre el tema, el autor concluyó que no hubo resultados clínicos significativos, en términos de tasa de falla y complicaciones, al comparar implantes subperiósticos de cromo-cobalto colocados con o sin injerto óseo autógeno extraído del ilion.<sup>6</sup> El mismo artículo también señaló que algo de ganancia ósea era evidente en las radiografías panorámicas posoperatorias de 1 año, pero aún así la tasa de éxito del implante fue de alrededor del 68% en el seguimiento de 5 años. Un estudio retrospectivo más reciente<sup>17</sup>

En el mismo estudio, los implantes subperiósticos contruidos con un modelo 3D mostraron una tasa de éxito del 100% hasta el seguimiento de 9 años. En nuestro caso, también utilizamos un implante de titanio recubierto de HA derivado de un modelo 3D. El seguimiento CBCT de 32 meses mostró una extensa formación de hueso. El fenómeno de crecimiento óseo en mandíbulas severamente reabsorbidas se ha documentado previamente en un gran número de casos en los que se utilizaron sistemas de implantes transmandibulares.<sup>18-20</sup> Sin embargo, esos estudios se basaron en imágenes panorámicas y no se implementó ninguna técnica de estandarización para evitar posibles errores de medición.<sup>21,22</sup> También se informó sobre el crecimiento óseo de los implantes de marco ramificado.<sup>23</sup> Fish informó de un caso de crecimiento óseo después de usar un implante subperióstico.<sup>24</sup> En este caso, un implante subperióstico trípode recubierto de HA colocado en 1985 mostró crecimiento óseo por encima del canal mandibular en una radiografía panorámica tomada 14 años después. El crecimiento óseo también se confirmó en el reingreso clínico. Todos los informes previos de crecimiento óseo en mandíbulas severamente reabsorbidas especulaban que la inserción y la carga de esos diferentes implantes pueden haber inducido un microesfuerzo fisiológico "positivo" en el hueso, que, con el tiempo y de acuerdo con la ley de Wolff,<sup>25</sup> promovió la aposición ósea. En nuestro caso, como en el caso descrito por Fish,<sup>24</sup> el recubrimiento HA del implante puede haber jugado un papel importante en la aposición ósea; presumiblemente, la aposición ósea podría haber ocurrido con el tiempo sin el uso adicional de rhBMP-2 y aloinjerto mineralizado, pero es muy probable que estos promovieran activamente la formación de hueso.<sup>26-30</sup> Se utilizaron RhBMP-2 (injerto óseo por infusión) "off-label" en el intento de lograr una formación ósea extensa

mostró que los implantes subperiósticos recubiertos de HA colocados durante un período de 10 años tenían una tasa de éxito del 91%. Sin embargo, durante esos 10 años, el 36% de los implantes necesitaron intervenciones correctivas adicionales.

sin recurrir al hueso autógeno "osteoaductivo". La razón para combinarlos con un aloinjerto mineralizado fue integrar un material osteoaductivo (BMP) con un material osteoaductor (aloinjerto) para posiblemente mejorar la regeneración ósea. Un estudio histomorfométrico, clínico, aleatorizado y controlado en humanos mostró que la combinación de BMP-2 con un material sustituto óseo osteoaductor (xenoinjerto) en el grupo de prueba mejoró el proceso de maduración de la regeneración ósea y aumentó el contacto injerto-hueso, en comparación con los controles, donde se utilizó el mismo material solo.<sup>31</sup> En un modelo de calvario de conejo sobre regeneración ósea guiada verticalmente, el uso de rhBMP-2 / ACS combinado con materiales sustitutos óseos osteoaductores resultó en una mayor cantidad de formación ósea que la producida con los materiales sustitutos óseos osteoaductores solos o rhBMP-2 / ACS y coágulo de sangre.<sup>32</sup> Además, en un reporte de caso donde se injertó un seno maxilar con los mismos materiales de injerto utilizados en nuestro caso (injerto óseo Infuse y aloinjerto Puros), la biopsia de núcleo óseo mostró formación de hueso nuevo en contacto directo con el hueso alogénico, que parecía tener actuó como andamio.<sup>33</sup> También se utilizó una combinación de injerto óseo Infuse y aloinjerto Puros para lograr una regeneración ósea satisfactoria en un paciente con paladar hendido alveolar.<sup>34</sup> En nuestro informe de caso, no se utilizó ninguna plantilla para estandarizar las imágenes i-CAT. Sin embargo, intentamos ser lo más precisos posible. Utilizamos como referencias de referencia el área inmediatamente distal a la imagen radiográfica de las fosas digástricas (para las imágenes preoperatoria y postoperatoria i-CAT) y los pilares caninos del implante subperióstico (para la i-CAT posoperatoria sigue -hasta). Las imágenes transversales se aproximaron mucho al área correspondiente a la posición canina. Los autores son plenamente conscientes del hecho de que las imágenes presentadas en este artículo no son totalmente superponibles; por lo tanto, decidieron no incluir ninguna medición lineal en este informe. Sin embargo, a pesar de que pueden existir algunos márgenes de error, el preoperatorio, Las imágenes posoperatorias inmediatas y posoperatorias a los 32 meses muestran claramente la evidencia visual de la cantidad de regeneración ósea lograda, así como del estado del nivel óseo preoperatorio. La formación ósea postoperatoria parece ser el resultado de un proceso regenerativo, más que una simple adaptación del hueso bajo el estímulo de la carga del implante. Con toda probabilidad, el subperióstico

El marco del implante actuó como una barrera rígida, lo que permitió la regeneración ósea. Por tanto, la forma del implante subperióstico también puede jugar un papel importante en este tipo de casos.

En nuestro caso clínico, el seguimiento postoperatorio transcurrió sin incidentes y el paciente no experimentó ningún evento adverso. Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia con los procedimientos de injerto de hueso autógeno o de BMP son principalmente dolor, edema oral, edema facial y eritema oral. En ciertos casos, el edema puede tener una relevancia clínica importante. La evaluación de estudios que compararon el edema facial como evento adverso después de procedimientos de injerto con hueso autógeno o BMP para aplicaciones orales y maxilofaciales mostró una mayor incidencia, aunque no estadísticamente significativa, de edema facial cuando se utilizaron BMP.<sup>35</sup> Vale la pena señalar que los datos colectivos de los mismos estudios mencionados anteriormente, mostraron que el grupo de BMP tuvo menos eventos adversos que el grupo de injerto óseo autógeno.<sup>35</sup> Las BMP inducen el reclutamiento de células y líquidos inflamatorios y pueden potencialmente causar una inflamación grave de los tejidos blandos. Este edema, como se muestra en un modelo de rata, depende de la dosis.<sup>36</sup> Según el conocimiento de los autores, en la literatura dental no hay casos documentados de inflamación peligrosa después del uso de BMP. Sin embargo, la bibliografía reciente sobre cirugía ortopédica y pediátrica informa sobre una inflamación adversa de los tejidos blandos, que a menudo se asocia con un uso "no autorizado" de las BMP, lo que provoca complicaciones graves.<sup>37-42</sup> Se cree que el edema es la razón por la que las BMP están aprobadas solo para la cirugía de la columna lumbar y no para la cirugía de la columna cervical. Como en nuestro caso, siempre que se utilicen grandes cantidades de BMP "off-label" en la mandíbula, se debe tener en cuenta un edema potencial del piso de la boca, que puede ocurrir pocos días después de la cirugía, antes de planificar tal procedimiento, con el fin de prepararse para posibles complicaciones.

#### C ONCLUSIÓN

El injerto de la mandíbula atrofica con aloinjerto mineralizado y rh-BMP-2 en el momento de la inserción del implante subperióstico puede conducir a una formación sustancial de hueso.

Se necesitan estudios adicionales para evaluar hasta qué punto el aloinjerto rhBMP-2 / mineralizado puede ser útil cuando se usa junto con implantes subperiósticos, y si esta técnica puede



- GM. Implantología y mandíbula desdentada severamente reabsorbida. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004; 15: 240–248.
22. Batenburg RH, Stellingsma K, Rahoebar GM, Vissink A. Bone mediciones de altura en radiografías panorámicas: el efecto de la forma y posición de las mandíbulas edéntulas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod.* 1997; 84: 430–435.
23. Roberts RA. Un estudio retrospectivo de 24 años sobre el crecimiento óseo después de la colocación del implante. *J Implantol oral* 2005; 31: 98–103.
24. Fish JM, Misch CE. Crecimiento del hueso mandibular inducido por un Implante subperióstico recubierto de hidroxiapatita: reporte de un caso. *J Oral Implantol.* 2000; 26: 267–275.
25. Wolff J. *La ley de remodelación ósea.* Nueva York: Springer; 1986.
26. Minichetti C, D'Amore JC, Hong AY, et al. Histológico humano análisis de la colocación del aloinjerto óseo mineralizado (Puros) antes de la cirugía de implante. *J Oral Implantol.* 2004; 30: 74–82.
27. Noubissi SS, Lozada JL, Boyne PJ, et al. Clínica, histológica, y evaluación histomorfométrica de aloinjerto óseo deshidratado con disolvente mineralizado (Puros) en injertos de seno maxilar humano. *J Oral Implantol.* 2005; 31: 171–179.
28. Keith JD, Salama MA. Preservación y aumento de crestas utilización de materiales regenerativos para mejorar la previsibilidad y la estética del implante. *Compendio* 2007; 28: 614–623.
29. Misch CM. Aumento óseo de la parte posterior atrofica mandíbula para implantes dentales con rhBMP-2 y malla de titanio: técnica clínica y primeros resultados. *Int J Dentón restaurador de periodoncia.* 2011; 31: 581–589.
30. Cicciù M, Herford AS, Stoffella E, Cervino G, Cicciù D. Regeneración ósea guiada señalizada por proteínas usando malla de titanio y rh-bmp2 en cirugía oral: reporte de un caso que involucra reconstrucción mandibular izquierda después de resección tumoral. *Abra Dent J.* 2012; 6: 51–55.
31. Jung RE, Glauser R, Hämmerle CH Sailer HF, Weber FE. Efecto de rh-BMP-2 sobre la regeneración ósea guiada en humanos. *Clin Oral Implants Res.* 2003; 14: 556–568.
32. Polo CL, Oliviera Lima JL, De Lucca L, et al. Efecto de proteína morfogenética de hueso humano recombinante 2 asociada con una variedad de sustituto óseo en la regeneración ósea vertical en el calvario de conejo. *J Periodontol.* 2013; 84: 360–370.
33. Whitesides LM, Radwan A, Sharawy M. Sinus floor aumento mediante injerto compuesto de proteína morfogenética 2 ósea y hueso esponjoso alogénico (Puros): reporte de caso. *J Oral Implantol.* 2006; 32: 259–264.
34. Le BT, Woo I. Reparación de la hendidura alveolar en adultos con regeneración ósea con aloinjerto mineralizado para el desarrollo del lecho de implantes dentales. Un reporte de 2 casos. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67: 1716–1722.
35. Administración de Alimentos y Medicamentos de 2007. Resumen de seguridad y datos de efectividad. [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdfs/P050053b.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdfs/P050053b.pdf). Consultado el 1 de septiembre de 2014.
36. Lee KB, Taghavi CE, Murray S, Song KI, Keorochana G, Wang JC. Inflamación inducida por BMP: una comparación de rh-BMP-7 y rhBMP-2. *J Orthop Res.* 2012; 30: 1985–1994.
37. Shields LBE, Raque GH, Glassman SD, et al. Efectos adversos asociado con el uso de la proteína morfogenética 2 ósea humana recombinante en dosis altas en la fusión de la columna cervical anterior. *Columna vertebral.* 2006; 31: 542–547.
38. Smucker JD, Rhee JM, Singh K y col. Aumento de la hinchazón complicaciones asociadas con el uso no indicado en la etiqueta de rhBMP-2 en la columna cervical anterior. *Columna vertebral.* 2006; 31: 2813–2819.
39. Perri B, Cooper M, Laurysen C, Anand N. Inflamación adversa asociado con el uso de rh-BMP-2 en discotomía y fusión cervical anterior: un estudio de caso. *Columna J.* 2007; 7: 235–239.
40. Shah MM, Smyth MD, Woo AS. Edema facial adverso asociado con el uso no autorizado de hueso humano recombinante proteínas morfogenéticas-2 para la reconstrucción craneal de la craneosinostosis. *J Neurosurg Pediatr.* 2008; 1: 255–257.
41. Tumialan LM, Rodts GE. Inflamación adversa asociada con uso de rh-BMP-2 en discotomía y fusión cervical anterior. *Columna J.* 2007; 7: 509–510.
42. Carragee EJ, Hurwitz EL, Weiner BK. Una revisión crítica de Ensayos de proteína 2 morfogenética ósea humana recombinante en cirugía de columna: problemas de seguridad emergentes y lecciones aprendidas. *Columna J.* 2011; 11: 471–491.
43. Smith DM, Cooper GM, Mooney MP, Marra KG, Losee JE. Terapia con proteína morfogenética ósea 2 para cirugía craneofacial. *J Craniofac Surg.* 2008; 19: 1244–1259.
44. Boden SD, Martin GJ, Wall N, et al. Hueso. Posterolateral Artrodesis de columna lumbar intertransversa con proteína morfogenética ósea humana recombinante-2 / hidroxiapatita-fosfato tricálcico después de laminectomía en el no humano: un informe preliminar. *Columna vertebral.* 1999; 24: 1179–1186.
45. Boyne PJ, Marx RE, Nevis M, et al. Un estudio de viabilidad evaluación de rhBMP-2 / esponja de colágeno absorbible para el aumento del piso del seno maxilar. *Dent restaurador de periodoncia Int J* 1997; 17: 1–25.
46. Cochran SD, Baffets GC, Wolfe MW, Sanpath TK, Rueger DC, Whitecloud TS 3er. El efecto de la proteína osteogénica humana recombinante-1 sobre la curación de grandes defectos óseos segmentarios. *J Bone Joint Surg Am.* 1994; 76: 872–838.
47. Kleeman TJ, Ahn UM, Talbot-Kleemans A. Laparoscopic fusión intersomática lumbar anterior con rh-BMP-2: un estudio prospectivo de resultados clínicos y radiográficos. *Columna vertebral.* 2001; 26: 2751–2756.
48. McKay W, Medtronic Sofamore Danek. Comunicaciones personales nicación. Estudio archivado en la FDA, Rockville, MD, 2001.
49. Lindholm TC, Lindholm TS, Marttinen y col. Hueso bovino Reparación inducida por proteína morfogenética (bBMP / NCP) de defectos de trefina del cráneo en cerdos. *Clin. Orthop Relat Res.* 1994: 263–270.
50. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Proteínas morfogenéticas óseas. Factores de crecimiento. 2004; 22: 233–241.
51. Machingo QJ, Fritz A, Shur BD. Un beta 1,4-galactosiltrans-Se requiere ferase para el patrón dependiente de BMP2 del eje dorsoventral durante la embriogénesis del pez cebra. *Desarrollo.* 2006; 133: 2223–2241.
52. Ebendal T, Bengtsson H, Soderstrom S. Morphoge óseo-proteínas netic y sus receptores: funciones potenciales en el cerebro. *J Neurosci Res.* 1998; 51: 139–146.
53. Kanzler B, Foreman RK, Labosky PA, Mallo M. BMP señalización es esencial para el desarrollo de la cresta neural craneal esqueletogénica y neurogénica. *Desarrollo.* 2000; 127: 1095–1104.
54. Piscitone TD, Yager TD, Gupta IR, et al. BMP y OP-1 ejercen efectos directos y opuestos sobre la morfogénesis de ramificación renal. *Am J Physiol.* 1997; 273: F961 – F975.
55. Springer IN, Acil Y, Kuchenbecker S, et al. Injerto óseo versus BMP-7 en un modelo de craneoplastia-defecto de tamaño crítico en lactante en crecimiento. *Hueso.* 2005; 37: 563–569.
56. Laitinen M, Jortikka L, Haltunnen T, et al. Medida de concentración de proteína morfogenética ósea total y local en tumores óseos. *Int Orthop.* 1997; 21: 188–193.
57. Yoshikawa H, Retting WJ, Lane JM. Inmunohistoquímico detección de proteína morfogenética ósea en sarcomas de huesos y tejidos blandos. *Cáncer.* 1994; 74: 842–847.
58. Kleeff J, Maruyama H, Ishiwata T. Bone morphogenetic La proteína 2 ejerce diversos efectos sobre el crecimiento celular in vitro y se expresa en el cáncer de páncreas humano. *Gastroenterol.* 1999; 116: 1202–1216.
59. Poynton AR, Lane JM. Perfil de seguridad para uso clínico de hueso proteína morfogenética en la columna vertebral. *Columna vertebral.* 2002; 27: 40–48.