



Asociación Mexicana de
Cirugía Bucal y Maxilofacial,
Colegio Mexicano de Cirugía
Bucal y Maxilofacial, A.C.

Vol. 12, Núm. 3 • Septiembre-Diciembre 2016 • pp. 99-106

Alternativas de reconstrucción de los defectos óseos mandibulares

Francisco Javier De la Peña-Brambila,* Alejandra Guillermina Miranda-Díaz**

RESUMEN

Objetivo: Describir las ventajas y desventajas de las diferentes técnicas y materiales útiles para la reconstrucción de los defectos óseos mandibulares, tanto osteoinductores, osteoconductores, osteogénicos, aloplásticos y andamiajes utilizados para la regeneración ósea mandibular. **Material y métodos:** Se realizó el análisis de la literatura científica publicada online a través de Scielo y PubMed, centrándose en los estudios de seguimiento a corto y largo plazos. Se incluyeron estudios en modelos animales y en reportes clínicos; además modelos de reconstrucción estereolitográficos para mejorar la precisión de la calidad del diagnóstico y la reconstrucción quirúrgica, así como la utilidad de la aplicación de células bioactivas. **Resultado:** En la reconstrucción ósea de defectos mandibulares existen muchas opciones de acuerdo con las necesidades de cada paciente en particular; sin embargo, las investigaciones y los avances tecnológicos apuntan a que los mejores resultados se obtendrán a través del trabajo multidisciplinario, mediante la medicina regenerativa, que incluye la aplicación de andamios, impresión 3D y la terapia celular. **Conclusión:** La terapia celular regenerativa es una alternativa novedosa reciente. Sin embargo, se

SUMMARY

Objective: To describe the advantages and disadvantages of the different techniques and materials; osteoinductives, osteoconductives, osteogenics, alloplastics and the scaffolding utilized for mandibular bone regeneration. **Material and methods:** This analysis was done through current scientific literature published online at Scielo and PubMed, with a focus on the short and long-term follow-up studies, research on model animals and clinical reports. Reconstruction of stereolithography models was included to add precision to the quality of the diagnosis and the surgical reconstruction, in addition to the utility of the application of bioactive cells. **Result:** There exists a variety of options for the reconstruction of mandibular bone defects according to the needs of each particular patient; however, research and technological advances suggest that the best results will be reached through multidisciplinary work, called regenerative medicine, which includes application of scaffolds, 3D prints and cellular therapy. **Conclusion:** Regenerative cellular therapy is a novel alternative that has recently begun; however, important advances have been obtained, and although further studies have yet to be carried out,

* Cirujano Dentista, Cirujano Maxilofacial, Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde». Guadalajara, Jalisco, México.

** Profesor Investigador, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:

Dr. en C. Alejandra Guillermina Miranda-Díaz
Av. La Paz Núm. 2758, Col. Arcos Sur, 44150,
Guadalajara, Jalisco, México.
Tel: +52 33 1058 5200, ext. 33 658.
Fax: +52 33 3617 3499
Cel: 04433 3440 6775
E-mail: kindalex1@outlook.com

han obtenido avances importantes y aunque faltan más estudios al respecto, al momento, los resultados son esperanzadores, con amplias ventajas sobre las técnicas ya existentes.

Palabras clave: Reconstrucción mandibular, defectos mandibulares, regeneración ósea, biomateriales.

to this moment the results are encouraging, with ample advantages regarding existing techniques.

Key words: Mandibular reconstruction, bone regeneration, biomaterials.

INTRODUCCIÓN

En la sala de emergencias con frecuencia se reciben pacientes con fracturas faciales solas o en combinación con otras lesiones graves. Las fracturas maxilofaciales en hombres de 20-30 años de edad son frecuentes y se deben principalmente a caídas y accidentes de tráfico. Las fracturas maxilofaciales más frecuentes se producen en los huesos nasales y mandibulares.¹ La anatomía craneofacial es compleja; por tal motivo, las fracturas mandibulares a menudo pasan desapercibidas, se mal diagnostican o se tratan inadecuadamente.² La integridad de la mandíbula se puede afectar por diversas causas, entre las que se encuentran: infecciones, neoplasias benignas y malignas, osteorradionecrosis y traumatismos faciales. La restauración de la integridad de la forma y la función mandibular es fundamental, ya que se debe proporcionar la altura ósea y posicionar el aparato dental adecuado.³ Los defectos mandibulares constituyen un reto terapéutico debido a que precisan de la reconstrucción que garantice el correcto resultado funcional y estético. Es fundamental que los cirujanos que manejan este tipo de lesiones se familiaricen con las alternativas de manejo y las complicaciones que puedan surgir, ya que identificar tempranamente las complicaciones puede evitar resultados desfavorables.⁴

Por lo anterior, el objetivo de la presente revisión se basa en describir las características de los diferentes sustitutos óseos que permiten reparar los defectos óseos mandibulares y sugerir el o los más idóneos que causen menores inconvenientes para cada paciente individual y obtener, así, la correcta reconstrucción ósea.

REGENERACIÓN ÓSEA

La regeneración tisular es la respuesta que consigue la restitución integral del tejido después de un traumatismo. La reparación del tejido se caracteriza por la formación de tejido cicatricial. En este sentido, el hueso es un único tejido del organismo a

excepción del tejido embrionario, que se restituye totalmente tras una lesión.⁵

Biocompatibilidad

Se caracteriza por la tolerancia biológica de determinado material; se manifiesta por ausencia de respuesta inflamatoria aguda o crónica durante el periodo de tiempo tras su implantación, además de tener la ventaja de ausencia de efectos deletéreos en los tejidos distantes del lugar de la implantación. El material biocompatible puede presentar degradación variable con ruptura gradual del material aplicado, mediado por los sistemas biológicos.⁶

La *osteogénesis* consiste en la formación y desarrollo de hueso nuevo. Los materiales osteogénicos se derivan o se encuentran formados por el tejido implicado en el crecimiento y reparación. Es un proceso similar a la aplicación de hueso autólogo. La *osteoconducción* es el proceso por el cual el material inorgánico implantado ofrece una matriz para el crecimiento de las células óseas progenitoras desde los márgenes del defecto. Este material puede ser permanente o reabsorbible. El material osteoconductor puro no forma hueso de forma intrínseca, la osificación no es endocondral debido a que la formación de hueso siempre comienza en la periferia.⁷ En la *osteoinducción*, las células mesenquimatosas que provienen del lecho receptor se ponen en contacto con la matriz ósea trasplantada con la capacidad de ser diferenciadas en células formadoras de hueso. Este proceso es regulado por un polipéptido morfogénico insoluble (proteína morfogénica ósea), enzimas específicas y enzimas inhibidoras.⁸ El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es el principal inductor de la producción de colágena que se conoce en cultivos celulares de fibroblastos *in vivo*.⁹ El TGF- β aumenta la producción de los componentes óseos y cartilaginosos, tales como las colágenas tipos I, II, III, V, VI y X, fibronecina, osteopontina, osteonectina, trombospondina, proteoglicanos y fosfatasa alcalina.⁸

TIPOS DE INJERTO

Autoinjerto (injerto autólogo)

Cresta iliaca

La cresta iliaca es uno de los sitios más comunes para obtener tejido cortical, medular y córtico-medular. Estos injertos se han utilizado durante décadas. Lindemann, en 1915, describió la toma de hueso de la cresta iliaca anterior para reconstruir defectos mandibulares causados por heridas por armas de fuego. La cresta iliaca anterior es más accesible que la posterior para conseguir hueso y realizar injertos bicorticales, además de que se pueden preparar los dos campos quirúrgicos del donante y receptor al mismo tiempo. Dick empleaba la cresta iliaca posterior en cirugía ortopédica.¹⁰⁻¹³ En la *figura 1* se muestra un ejemplo gráfico de la reconstrucción mandibular con injerto de cresta iliaca anterior.

Ventajas del autoinjerto de cresta iliaca

- Osteoinductividad y osteoconductividad.
- El hueso córtico-esponjoso autólogo representa el material reconstructivo ideal.
- Aporta biocompatibilidad total.
- Elevado potencial osteogénico.
- Gran resistencia mecánica.
- Resistencia a la infección.
- Asegura la rápida consolidación del tejido.

Desventajas del autoinjerto de cresta iliaca

- Obtención insuficiente del volumen de hueso.
- Mayor tiempo quirúrgico.
- Se produce trauma del contenido abdominal.
- Dolor crónico.
- Pérdida sensorial del área donadora, riesgo de hematoma o seroma.
- Defecto del contorno.
- Capaz de producir alteraciones de la marcha, hernias y fracturas.

Colgajo microquirúrgico del hueso peroné

El peroné es un hueso largo y delgado, con capacidad de soportar carga. Es fuerte y con potencialidad de ser transferido.¹⁴ Tiene una sección tubular constante en toda su longitud con cortical gruesa (66% de la sección).¹⁵ Proporciona aproximadamente 25 cm de hueso, lo que permite reconstruir cualquier defecto mandibular.^{16,17} El colgajo micro-

quirúrgico fue descrito por Taylor, et al, en 1975, e Hidalgo fue el primero que utilizó colgajos microquirúrgicos de peroné para la reconstrucción mandibular en 1988.¹⁸ Se puede obtener también un colgajo óseo u osteocutáneo (*Figura 2*).

Ventajas del colgajo microquirúrgico del hueso peroné

- Gran longitud de hueso donador.
- Rica vascularización perióstica.
- Permite realizar múltiples osteotomías de remodelación.
- La paleta cutánea puede ser reinervada sensitivamente.
- Mínima morbilidad en la zona donante.

Desventajas del colgajo microquirúrgico del hueso peroné

- En el 15% de los hombres y en un porcentaje mayor de mujeres, las dimensiones del hueso serán inadecuadas para implantes.
- Se requieren múltiples osteotomías de remodelación.
- Numeroso material de osteosíntesis.
- Se impide la colocación inmediata de implantes.
- Hueso con poca altura para defectos segmentarios en pacientes dentados.
- Puede existir discrepancia entre la altura del colgajo y de la mandíbula remanente.
- Desfavorable relación corona protésica-implante.
- Es posible la aplicación en doble barra o la distracción secundaria vertical del hueso.

Aloinjertos (homólogo)

Se trata del material procesado para ser incorporado a sujetos de la misma especie. El hueso alogénico mezclado con matriz ósea desmineralizada produce 224% más hueso que el hueso alogénico intramembranoso solo, donde la matriz podría aumentar la capacidad de las células para producir hueso e inducir la diferenciación de precursores osteogénicos indiferenciados.¹⁹ El hueso alogénico se trata de tres formas diferentes: pasteurizado, autoclavado y congelado. Diversos autores señalan que la mayoría de los aloinjertos pasteurizados y congelados se reabsorben e incorporan completamente luego de cuatro semanas. El injerto alogénico tiene rápida osteoinducción, forma puentes sobre las zonas del defecto óseo al formar tejido nuevo endosteal, periosteal

y perivascular. Las partículas de autoclavado se encuentran aún intactas y sin reabsorción en este periodo de tiempo. El grosor osteoide y número de osteoblastos no varían considerablemente entre el hueso congelado y pasteurizado, pero son

significativamente mayores en relación al hueso autoclavado.²⁰⁻²³ En la figura 3 se muestra un ejemplo representativo de la utilización de la mezcla de hueso liofilizado adicionado con plasma rico en plaquetas en un defecto mandibular izquierdo.



Figura 1. Injerto autólogo de cresta iliaca.

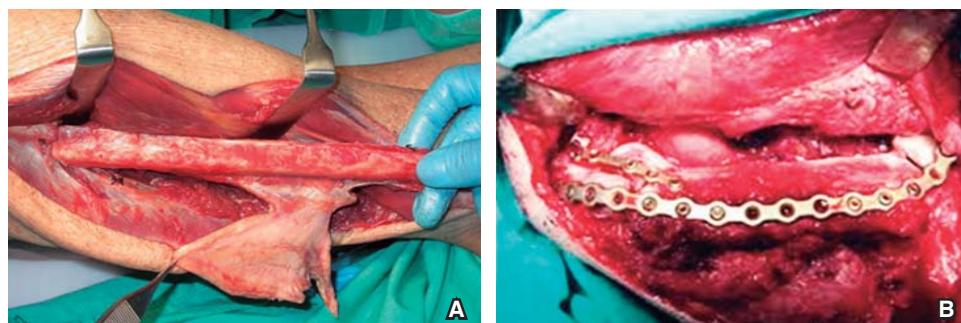


Figura 2.
Colgajo microquirúrgico de peroné.

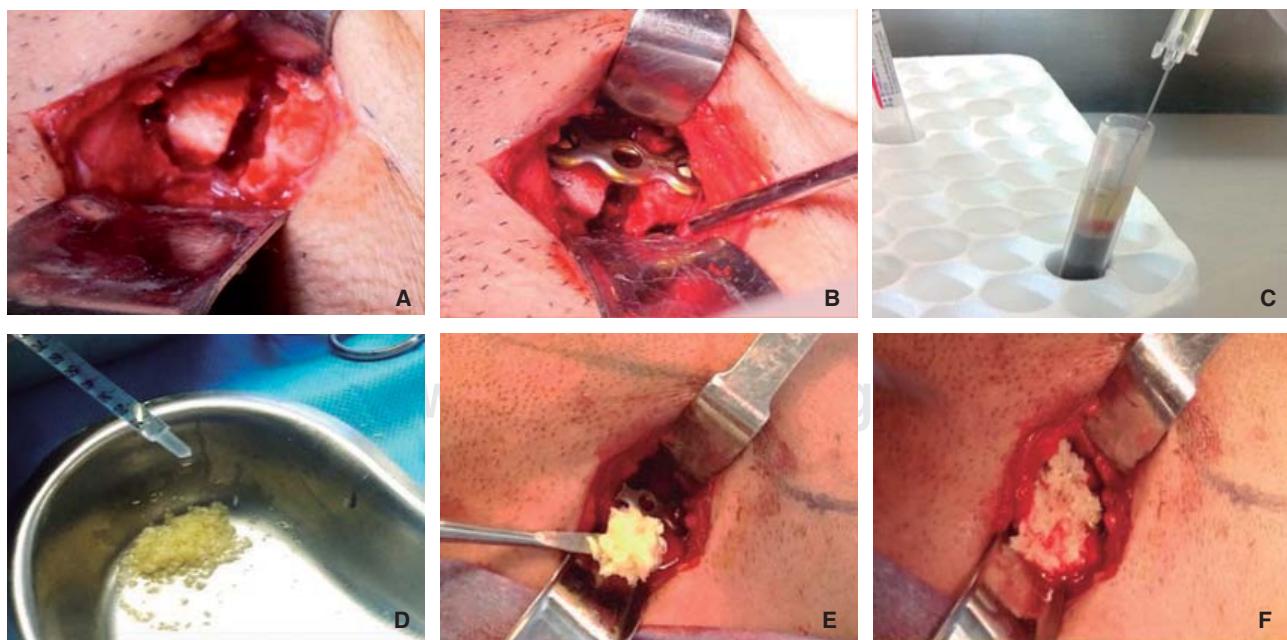


Figura 3. Injerto de hueso liofilizado más plasma rico en plaquetas.

Ventajas de aloinjertos

- La eliminación de un sitio quirúrgico donante.
- Volumen ilimitado de relleno.
- Reducción del tiempo quirúrgico y la cantidad de anestesia.

Desventajas de aloinjertos

- Tiempos de incorporación del injerto prolongado.
- Menor capacidad osteoconductiva y osteoinductiva.
- Posible transmisión de enfermedades del tejido donante.

Xenoinjertos

Los xenoinjertos se caracterizan por ser heterólogos (animales o matrices óseas). Son biomateriales que se procesan a partir de especies no humanas. El principal material utilizado es la hidroxiapatita de origen bovino (hueso bovino inorgánico desproteinizado).²⁴

Ventajas de xenoinjertos

- Material biocompatible.
- Posee 36.7% de contacto íntimo con el hueso de la superficie cercana.
- Compatibilidad y efectividad bien documentada.
- Material osteoconductivo.
- Actúa como malla o andamio.
- Favorece la formación de hueso nuevo.

Desventajas de xenoinjertos

- Útil en relleno de defectos óseos.
- Resistencia mecánica baja.
- Se debe colocar en ausencia de infección local y en lecho de hueso esponjoso bien vascularizado.
- El rechazo inmunológico es problema común y latente.

Aoplásticos (sintéticos)

Los materiales sintéticos tienen claramente definidas sus propiedades físicas, cristalográficas y las propiedades químicas (composición química y pureza). Esto permite predecir mejor las reacciones biológicas.²⁵ Entre los materiales sintéticos, el beta (β) fosfato tricálcico es un material altamente biocompatible, reabsorbible y osteoconductor que se utiliza ampliamente para la re-

paración de defectos óseos. Permite, por sus características fisicoquímicas, mantener extremadamente bien el espacio de llenado con elevado éxito en diversas áreas de la Biología, Medicina y Odontología.²⁶ El β fosfato tricálcico ha comprobado su capacidad como biomaterial en la regeneración ósea (*Figura 4*).²⁷

Ventajas de injertos aloplásticos

- No tóxicos con el medio ambiente.
- Inmunológicamente inertes.
- No cancerígenos.
- No teratogénicos.

Desventajas de injertos aloplásticos

- Bajo índice de degradación.

Células madre mesenquimales (MSCs)

Son células pluripotentes adultas con morfología fibroblastoide y plasticidad hacia diversos linajes celulares como: condrocitos, osteocitos y adipocitos, entre otros. Las células madre mesenquimales de tejido adiposo (ASCs) se pueden aislar del tejido adiposo en grandes cantidades con poca morbilidad del sitio donante del paciente, de donde se logran establecer cultivos celulares que han permitido estudiar sus propiedades funcionales y fenotípicas. La Ingeniería del Tejido Óseo representa uno de los campos emergentes más desafiantes para los médicos y los científicos. Se han cultivado ASCs de rata con andamios de ácido poliglicólico y se han implantado subcutáneamente, lo que ha conducido a la formación de hueso.²⁸ El potencial osteogénico de las ASCs en andamios se ha analizado en cultivos celulares y modelos animales. En muy pocos casos clínicos se ha reportado el uso de ASCs para la reconstrucción exitosa o curación acelerada en pacientes con defectos del cráneo y mandíbula (*Figura 5*).²⁹⁻³¹

Ventajas de células madre mesenquimales

- Cantidad abundante (millones a billones).
- Se aíslan por procedimientos mínimamente invasivos.
- Tienen capacidad de diferenciación en múltiples linajes celulares de manera regulable y reproducible.
- Son trasplantables en forma autóloga.
- Son manipulables.



Figura 4. Injerto aloplástico de quitosana y fosfato tricálcico.

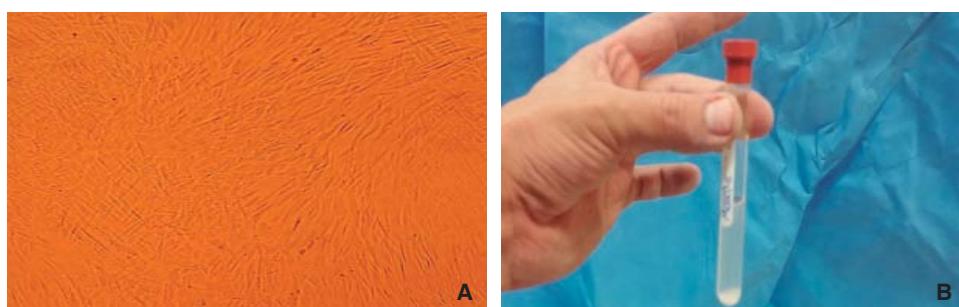


Figura 5.

Células mesenquimales de origen adiposo.

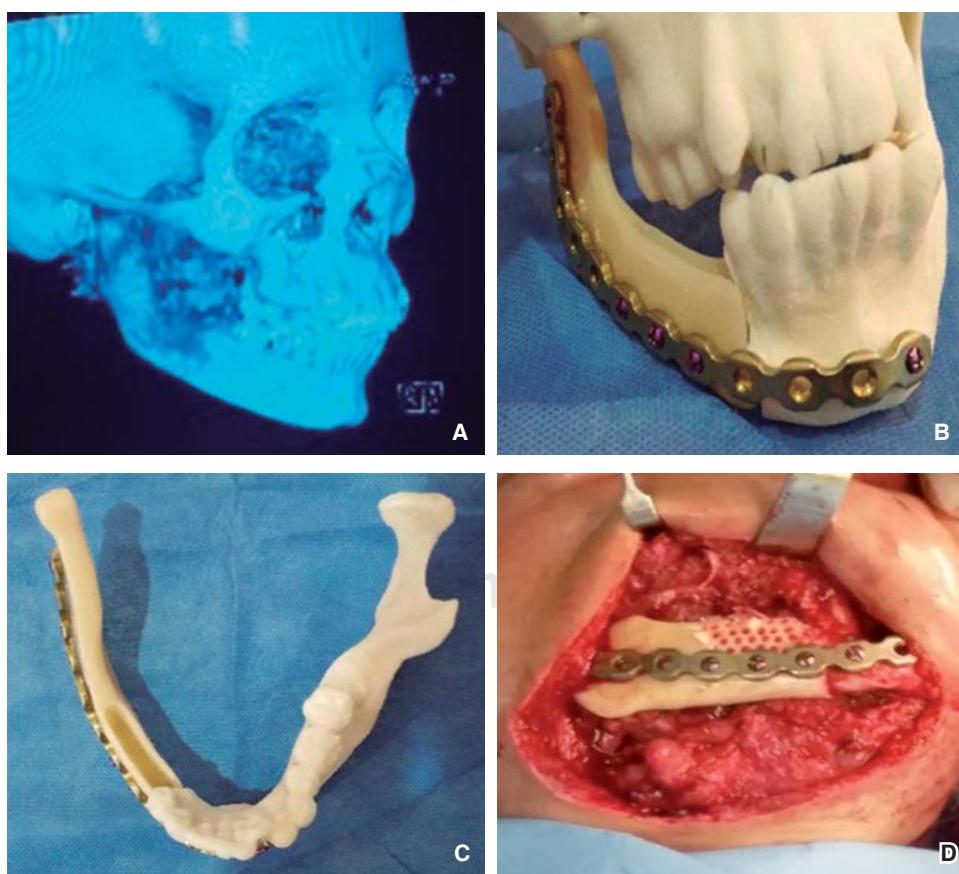


Figura 6.

Modelo estereolitográfico.

Desventajas de células madre mesenquimales

- Tienen auto renovación limitada.
- La manipulación es engorrosa y costosa.

Plasma rico en plaquetas

El plasma rico en plaquetas (PRP) es el concentrado plaquetario autólogo humano que contiene todos los factores de crecimiento. Es una fuente fácilmente accesible y económica de agentes biológicos, que acelera y modula los procesos de regeneración y reparación tisular.³² El PRP es rico en factores de crecimiento que desempeñan un papel esencial en la migración, diferenciación y proliferación celular. Los más importantes para la regeneración ósea son: el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el TGF- β , el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF).^{33,34}

Ventajas del plasma rico en plaquetas

- Económico.
- Fácil de obtener.
- Totalmente autólogo.
- Sin riesgo de enfermedades transmisibles y de reacciones inmunitarias adversas.
- Rico en fibrina autóloga.
- Gran poder hemostático.
- En pequeños defectos, se puede emplear sin sustituto óseo.
- Se evita la intervención quirúrgica.
- Mejora la absorción, consolidación y densidad ósea evaluada mediante unidades Hounsfield.
- Forma redes de fibrina que funcionan como anclados osteoconductivos.
- Proporciona matriz para el crecimiento celular.

Desventajas de plasma rico en plaquetas

- Posible relación entre el PRP y la aparición de tumores malignos.
- Las sustancias promotoras actúan sobre el aumento de la proliferación celular en los clones de células inicialmente mutadas mediante la modificación de algunos procedimientos bioquímicos celulares.
- Capacidad antiapoptótica de ciertos factores de crecimiento como el IGF y el VEGF.

Alternativas misceláneas

Modelos estereolitográficos

La estereolitografía consiste en la realización de estructuras, prototipos o modelos físicos sólidos en tres dimensiones, de tamaño real o a escala, de alta precisión y exactitud, basados en la construcción con fotopolímeros con tecnología láser y la tecnología (*computer assisted design/computer assiste manufacture*) CAD/CAM con rango de precisión de 97.7-99.12%. Estos modelos proporcionan predicción, efectividad y seguridad quirúrgica, además de la adaptación y selección del material de osteosíntesis idóneo para cada paciente, influyendo en el resultado óptimo del tratamiento, con la disminución de los tiempos quirúrgicos.³⁵ También se han encontrado publicaciones de pruebas piloto que incluyen la reconstrucción de pacientes sometidos a hemimandibulectomías colocando una prótesis interna acrílica (polimetilmetacrilato) confeccionada previamente y que permite brindar un recurso terapéutico eficaz (*Figura 6*).³⁶

CONCLUSIÓN

Aún falta mucho por resolver y lograr en relación a la correcta reconstrucción de los defectos mandibulares. Actualmente la medicina regenerativa que incluye la terapia celular (ASCs y PRP), y la ingeniería de tejidos (biomateriales), junto con los modelos estereolitográficos, constituyen la terapéutica de vanguardia, prometedora e ideal para la regeneración ósea mandibular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Latifi H. Prevalence of different kinds of maxillofacial fractures and their associated factors are surveyed in patients. Glob J Health Sci. 2014; 6: 66-73.
2. Carr MM, Freiberg A, Martin RD. Facial fractures. Can Fam Physician. 1994; 40: 519-524, 527-528.
3. Hayden RE, Mullin DP, Patel AK. Reconstruction of the segmental mandibular defect: current state of the art. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2012; 20: 231-236.
4. Mendonca D, Kenkere D. Avoiding occlusal derangement in facial fractures: An evidence based approach. Indian J Plast Surg. 2013; 46 (2): 215-220.
5. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006; 11 (1): E47-E51.
6. Sadigh PL, Chang LR, Feng KM, Jeng SF. The *in situ* molding technique: an accurate and simple way to fix resorbable plates to the facial skeleton. J Craniofac Surg. 2014; 25 (5): 1766-1768.

7. De Vicente JC, Hernández-Vallejo G, Braña-Abascal P, Peña I. Maxillary sinus augmentation with autologous bone harvested from the lateral maxillary wall combined with bovine-derived hydroxyapatite: Clinical and histologic observations. *Clin Oral Implants Res.* 2010; 21 (4): 430-438.
8. Burchardt H. Biology of bone transplantation. *Orthop Clin North Am* 1987; 18 (2): 187-196.
9. Massagué J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol* 1990; 6: 597-641.
10. Kessler P, Thorwarth M, Bloch-Birkholz A, Nkenke E, Neukam FW. Harvesting of bone from the iliac crest comparison of the anterior and posterior sites. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005; 43 (1): 51-56.
11. Dzhorov A, Romansky R, Yanev N, Nikolov V, Slavkov S. One-stage (primary) reconstructions of resection mandibular defects by means of autogene vascularised iliac and fibular transplant. *Khirurgia (Sofia)*. 2015; 81 (1): 16-25.
12. Srouji S, Rachmiel A, Blumenfeld I, Livne E. Mandibular defect repair by TGF-β and IGF-1. Released from a biodegradable osteoconductive hydrogel. *J Craniomaxillofac Surg*. 2005; 33 (2): 79-84.
13. Kalk WW, Raghoobar GM, Jansma J, Boering G. Morbidity from iliac crest bone harvesting. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996; 54 (12): 1424-1429.
14. Hidalgo DA. Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1989; 84 (1): 71-79.
15. Moscoso JF, Keller J, Genden E, Weinberg H, Biller HF, Buchbinder D et al. Vascularized bone flaps in oromandibular reconstruction. A comparative anatomic study of bone stock from various donor sites to assess suitability for enosseous dental implants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994; 120 (1): 36-43.
16. Urken ML. Composite free flaps in oromandibular reconstruction. Review of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991; 117 (7): 724-732.
17. Siciliano S, Lengelé B, Reyhler H. Distraction osteogenesis of a fibula free flap used for mandibular reconstruction: preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg*. 1998; 26 (6): 386-390.
18. Taylor GI, Miller DH, Ham FJ. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg*. 1975; 55 (5): 533-544.
19. Lu M, Rabie AB. The effect of demineralized intramembranous bone matrix and basic Fibroblast Growth factor on the healing of allogeneic intramembranous bone grafts in the rabbit. *Arch Oral Biol*. 2002; 47 (12): 831-841.
20. Zoricic S, Bobinac D, Lah B, Maric I, Cvijanovic O, Bajek S et al. Study of the healing process after transplantation of pasteurized bone grafts in rabbits. *Acta Med Okayama*. 2002; 56 (3): 121-128.
21. Lyford RH, Mills MP, Knapp CI, Scheyer ET, Mellonig JT. Clinical evaluation of freeze-dried block allografts for alveolar ridge augmentation: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2003; 23 (5): 417-425.
22. Gazdag AR, Lane JM, Glaser D, Forster RA. Alternatives to autogenous bone graft. *J Am Acad Orthop Surg*. 1995; 3 (1): 1-8.
23. Barbour SA, King W. The safe and effective use of allograft tissue-an update. *Am J Sports Med*. 2003; 31 (5): 791-797.
24. Zitzmann NU, Schäfer P, Marinello CP, Schüpbach P, Berglundh T. Alveolar ridge augmentation with bio-oss: A histologic study in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2001; 21 (3): 288-295.
25. Dorozhkin SV, Epple M. Biological and medical significance of calcium phosphates. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2002; 41 (17): 3130-3146.
26. Vaccaro AR. The role of the osteoconductive scaffold in synthetic bone graft. *Orthopedics*. 2002; 25 (5): s571-s578.
27. Jensen SS, Broggini N, Hjortring-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res*. 2006; 17 (3): 237-243.
28. Lee JA, Parrett BM, Conejero JA, Laser J, Chen J, Kogon AJ et al. Biological alchemy: engineering bone and fat from fat-derived stem cells. *Ann Plast Surg*. 2003; 50 (6): 610-617.
29. Romagnoli C, Brandi ML. Adipose mesenchymal stem cells in the field of bone tissue engineering. *World J Stem Cells*. 2014; 6 (2): 144-152.
30. Daley GQ, Goodell MA, Snyder EY. Realistic prospects for stem cell therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003: 398-418.
31. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*. 2007; 100 (9): 1249-1260.
32. Mazor Z, Peleg M, Garg AK, Luboshitz J. Platelet-rich plasma for bone graft enhancement in sinus floor augmentation with simultaneous implant placement: patient series study. *Implant Dent*. 2004; 13 (1): 65-72.
33. Kumar KA, Rao JB, Pavan Kumar B, Mohan AP, Patil K, Parimala K. A prospective study involving the use of platelet rich plasma in enhancing the uptake of bone grafts in the oral and maxillofacial region. *J Maxillofac Oral Surg*. 2013; 12 (4): 387-394.
34. Kumar NK, Shaik M, Nadella KR, Chintapalli BM. Comparative study of alveolar bone height and implant survival rate between autogenous bone mixed with platelet rich plasma. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015; 14 (2): 417-422.
35. Chopra K, Folstein MK, Manson PN, Gastman BR. Complex craniofacial reconstruction using stereolithographic modeling. *Ann Plast Surg*. 2014; 72 (1): 59-63.
36. Lee S, Goh BT, Tideman H, Stoelinga PJ. Modular endoprosthesis for mandibular reconstruction: a preliminary animal study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 37 (10): 935-942.