

## Actualidades en regeneración y remodelación ósea craneal. Revisión de la literatura

Dra. Ana Luisa Sesman-Bernal,\* Dr. José Antonio León-Pérez,\*\* Dr. Gerardo Fernández-Sobrino\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** Hay numerosos estudios sobre materiales para sustituir hueso en patologías de adultos. En cambio poco se ha escrito sobre esto, para su uso en individuos en crecimiento. Los injertos óseos son necesarios para dar soporte, para llenar y para favorecer la reparación biológica de los defectos esqueléticos. Aun cuando el hueso autólogo es el "estándar de oro", su uso tiene muchas limitaciones, como morbilidad del área donadora, cantidad inadecuada; dificultad para moldear ciertos defectos. Esto ha originado el interés por el desarrollo de injertos óseos autólogos.

**Material y método:** Estrategias de búsqueda: Se realizó una búsqueda de la literatura indexada en los metabuscadores electrónicos: MedLine (*National Library Of. Medicine, USA*), EMBASE (*Elsevier*), Cochrane Library (*Colaboración Cochrane*), ARTEMISA 13 (CONACYT México) y LILACS (BIREME Brasil). Para Todos los metabuscadores se usó: *Cranial bone regeneration* y *cranial bone remodeling*, sin límite de edad.

**Resultados:** Los trabajos *in extenso*, fueron analizados en conjunto por los investigadores (JALP, JFGZ, CJG y ALSB) y fueron vaciados en un formato de recolección de acuerdo al nivel de evidencia según la escala del *Center for Evidence-Based Medicine, Oxford*.

**Conclusiones:** La revisión indica que aún no existe un material que sustituya al hueso en el que se conjunten las propiedades de osteoinducción, osteoconducción y osteogénesis que influyan en la actividad biológica de los osteoblastos para formar hueso normal con capacidad de crecer junto con el individuo.

**Palabras clave:** Regeneración, injertos óseos, hueso autólogo, osteoinducción, osteoconducción.

### ABSTRACT

**Bachground:** There is a large amount of studies about materials used for the substitution of bone in adult patients. However, very little has been written about its use in growing individuals. Bone grafts are necessary to give support, to refill and to favour biological repair in skeletal defects. Although autologous bone graft is the gold standard, it has many limitations, such as morbidity in the donor area, inadequate amount, difficulty to mold some defects. This has developed the interest to create autologous bone grafts.

**Material and Method:** Strategies of search: It was carried out a quantitative search of the literature index-linked in electronic pages: MedLine (National Library Of. Medicate USES), REACH BASE (Elsevier), Cochrane Library (Contribution Cochrane), ARTEMISA 13 (CONACIT Mexico) and LILACS (BIREME Brazil). For the search: "Cranial Bone Regeneration and Cranial Bone Remodelation" was used.

**Results:** The papers were analyzed by a group of research specialists (JALP, JFGZ, CJG and ALSB) and were analyzed according to the scale of the Center for Evidence-Based Medicine, Oxford.

**Conclusions:** The review of the literature, showed that there are no materials that can substitute a bone graft with its osteoinduction, osteoconduction and osteogenesis properties that influence the biological activity of the osteoblasts to create normal bone with the ability to grow with the individual

**Key words:** Regeneration, bone grafts, autologus bone, osteoinduction, osteoconduction, osteogenesis.

\* Médico Residente de Cirugía Plástica Pediátrica.

\*\* Jefe de la Subdirección de Cirugía y Profesor Titular del Curso de Cirugía Plástica Pediátrica.

\*\*\* Jefe de Servicio de Cirugía Plástica.  
Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. Ana Luisa Sesman-Bernal. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F.

Recibido: febrero, 2007. Aceptado: julio, 2007.

**R**egeneración ósea. En ausencia de hueso por defectos congénitos, por traumatismos o por problemas oncológicos, este tejido puede reconstruirse por procesos fisiológicos de remodelación o cicatrización. Sin embargo, la cicatrización no se acompaña de la capacidad de crecimiento que se requiere en niños principalmente en defectos congénitos o de otra causa. Los materiales sustitutos óseos pueden actuar sobre el hueso

huésped por tres mecanismos: osteoconducción, osteoinducción, osteogénesis o la combinación de dos o más de ellos.

**Osteoconducción.** Es el crecimiento óseo por aposición, a partir del hueso existente y sobre el mismo.

**Osteoinducción.** Un material osteoinductivo es capaz de inducir la transformación de células indiferenciadas en osteoblastos o condroblastos en una zona en la que normalmente no ocurre este fenómeno. Los materiales osteoconductivos contribuyen a la formación ósea durante el proceso de remodelación.

**Osteogénesis.** Proceso por el cual los materiales pueden formar hueso, por la presencia de células mesenquimatosas indiferenciadas. Los materiales de injerto osteógenos están formados por células óseas vivas, que inducen los factores de crecimiento para el hueso, como las proteínas óseas morfogenéticas o el aspirado de médula ósea en los que una de cada 100,000 células del aspirado corresponde a una célula progenitora.<sup>14</sup>

## OBJETIVO

El único material con capacidad osteoinductiva, osteoconductiva y osteogénica es el propio hueso de un individuo. Ningún material biocompatible, absorbible o no, que genere la formación de células indiferenciadas en osteoblastos o que contengan proteína ósea morfogénica tiene las tres propiedades. Esto justifica el desarrollo de una Unidad Osteogénica donde se obtengan de manera simultánea. Se hizo una revisión de la literatura en busca de informes sobre algún material con las propiedades señaladas que pudieran influir en la actividad biológica de los osteoblastos para formar hueso “normal” con capacidad de crecimiento; saber qué se está usando actualmente para cubrir defectos óseos en el cráneo y si hay limitaciones tales como la incapacidad de crecer o el retraso en el crecimiento de tejido adyacente, lo que causa deformidades secundarias, como se ha observado en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) o como retraso en la reparación.

## MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de Estudio: Revisión Cuali-Cuantitativa de la Literatura. Se realizó una búsqueda cuantitativa de

la literatura indexada en los metabuscadores electrónicos: MedLine (Nacional Library Of. Medicine USA), EMBASE (Elsevier), COCHRANE LIBRARY (Colaboración Cochrane), ARTEMISA 13 (CONACIT México) y LILACS (BIREME Brasil). Se revisó el tema REGENERACION Y/O REMODELACION OSEA CRANEOAL en los últimos 20 años. Se hallaron 108 artículos. Se obtuvieron 67 de los cuales 48 abordaban los temas de regeneración y remodelación ósea craneal. Sólo 35 hacían referencia a la inducción regeneración y remodelación ósea craneal en individuos en etapa de crecimiento. Los informes pertinentes fueron vaciados en un formato de recolección de acuerdo al nivel de evidencia con la escala del Center for Evidence-Based Medicine, Oxford.

## RESULTADOS

### Autoinjertos y aloinjertos óseos

La cirugía craneofacial frecuentemente requiere el uso de injertos óseos; los autoinjertos son el procedimiento estándar para este fin. Sin embargo, no siempre es posible obtener el injerto por los riesgos que esto conlleva. El uso de aloinjertos es una alternativa razonable. El aloinjerto deshidratado se usó para la reconstrucción de deformidades craneofaciales en 24 pacientes entre 1988 y 2002.<sup>31</sup> La resorción de los aloinjertos y el resultado de la intervención quirúrgica fueron evaluados radiográficamente y con TAC tridimensional un año después de la cirugía en 21 pacientes; 71% no mostró reabsorción con fusión total o parcial del aloinjerto; un paciente sufrió pérdida total del injerto y los restantes cinco tuvieron 10 a 25% de reabsorción. La fijación rígida del aloinjerto, el contacto del aloinjerto con la duramadre y el periostio y evitar que queden espacios muertos (vacíos) alrededor del aloinjerto son los factores más importantes para tener resultados satisfactorios; por lo tanto este método puede utilizarse con buenos resultados en casos seleccionados (figura 1).

### Implantes

Barbos<sup>8</sup> publicó tres casos en los que hubo resorción y formación de tejido óseo alrededor de una prótesis de “medpore”, en defectos óseos femorales de diferentes causas. En el implante de la superficie de “medpore”

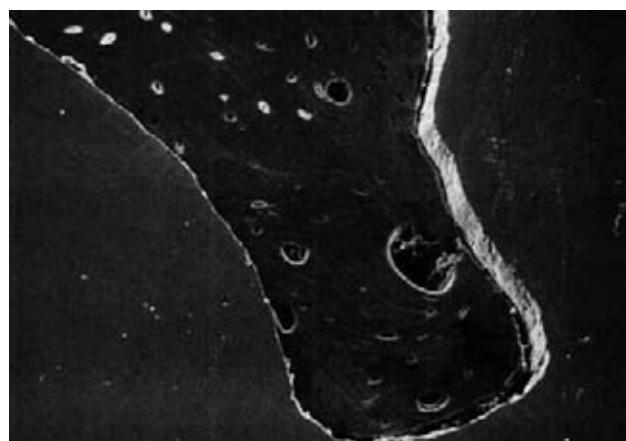


**Figura 1.** Autoinjertos. A. Injerto costal. B. Injerto de cresta ilíaca. C. Injerto de calota.

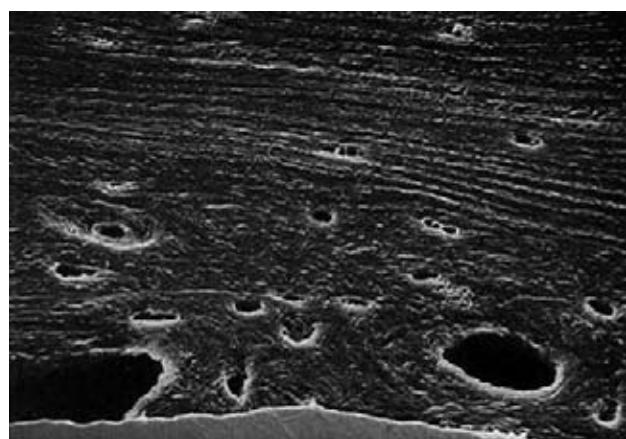
no hubo crecimiento óseo después de 40 días; se observó una amplia zona de interfase sin hueso trabecular; la porción media e inferior estaban rodeadas de hueso cortical y de una gran área de contacto con el hueso, pero sin datos de aposición ósea, ni resorción ósea del fémur.

En el implante de 11 meses la superficie de “medpore” de la prótesis de fémur había aposición y crecimiento óseo; el hueso cortical mostraba mayor grado de osteoporosis que la pieza de 40 días. El implante de 2.5 años se encontraba completamente cubierto en el tercio inferior de la superficie de “medpore”<sup>28</sup> (figuras 2 y 3).

Las placas y los tornillos dan estabilidad para la fijación craneofacial, así como flexibilidad; los resul-



**Figura 2.** Tejido óseo en la capa no biológica.



**Figura 3.** Hueso entre la cortical y la prótesis.

tados cosméticos son aceptables para procedimientos de reconstrucción (figura 4). Algunas de las técnicas modernas de fijación retardan el crecimiento del cráneo principalmente en niños.<sup>13</sup> Las placas y tornillos absorbibles, no causan complicaciones en el sitio del implante, tales como infecciones, colapso o reabsorción ósea alrededor de la placa. Las radiografías mostraron que el hueso crece alrededor de la placa (figuras 5 y 6) .



Figura 4. Placas y tornillos para reconstrucción.

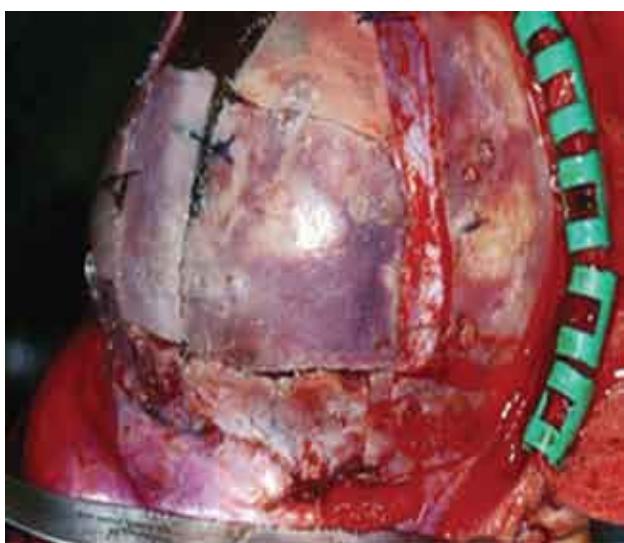


Figura 5. Osteosíntesis en craneoplastias.



Figura 6. Osteosíntesis en craneoplastias.

#### Hidroxiapatita

Ha habido gran avance en el desarrollo y uso clínico de la hidroxiapatita, material que en combinación con hueso autólogo, con aloinjerto de hueso o con hueso desmineralizado se ha usado para la reconstrucción esquelética del cuerpo y para aumento de volumen en la cara o en otras partes del cuerpo. En ciertas situaciones tiene grandes ventajas sobre otras opciones. Sin embargo, la hidroxiapatita no es osteoconductiva, lo que limita su uso en algunos tipos de reconstrucción. Se requieren más estudios sobre su durabilidad a largo plazo en relación al aumento óseo facial o a la reconstrucción<sup>22</sup> (figuras 7 y 8).

#### Angiogénesis

Murphy estudió el efecto del factor de crecimiento endotelial vascular liberado en los vasos sanguíneos en el crecimiento en un modelo de defecto óseo:<sup>20</sup> Implantó algunos andamios en los defectos de tamaño crítico (defecto de tamaño tal que imposibilita el crecimiento espontáneo de tejido óseo y de reparación sin usar material que estimule su crecimiento) en el cráneo de ratas. La densidad de los vasos sanguíneos en los andamios de polilácticocoglicólido (PLG)-1 los mineralizados de PLG-2 y los mineralizados con factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)-3 se midieron dos semanas después de implantados. Los



Figura 7. Hidroxiapatita.

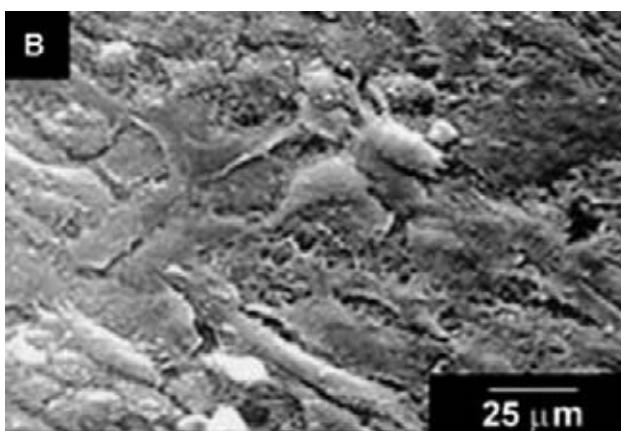


Figura 8. Hidroxiapatita porosa.

cortes histológicos mostraron poco flujo sanguíneo en los grupos 1 y 2. En el grupo 3 hubo gran desarrollo de vasos sanguíneos. En contraste, un defecto no tratado mostró mínima regeneración aposicional con una delgada capa de tejido fibroso. Los defectos tratados con andamios mineralizados y factor de crecimiento endotelial se hallaban completamente cubiertos con tejido. Histológicamente se observaron pequeñas regiones de matriz osteoide en el interior de los andamios control y gran cantidad de tejido osteoide en cada grupo experimental, lo que indica que la angiogénesis permite una mineralización más completa para regenerar el tejido del área afectada

(figura 9). La prevascularización de los poros de tejidos óseos por medio de un canal arteriovenoso aumenta significativamente el número de osteoblastos injertados en estudios preliminares<sup>3</sup> (figura 10).

#### Regeneración tisular guiada

Hernández y cols.<sup>7</sup> colocaron un implante cubierto por una membrana de teflón en varios pacientes. Cinco meses después de la primera fase quirúrgica, se descubrió el implante y se retiraron las membranas; se observó que existía tejido óseo neoformado (figuras 11 y 12).

#### Ingeniería tisular

Tuan y cols.<sup>6</sup> emplearon células mesenquimatosas multipotenciales (MSC) (figura 13) que tienen potencial para diferenciarse en condrocitos, osteoblastos,

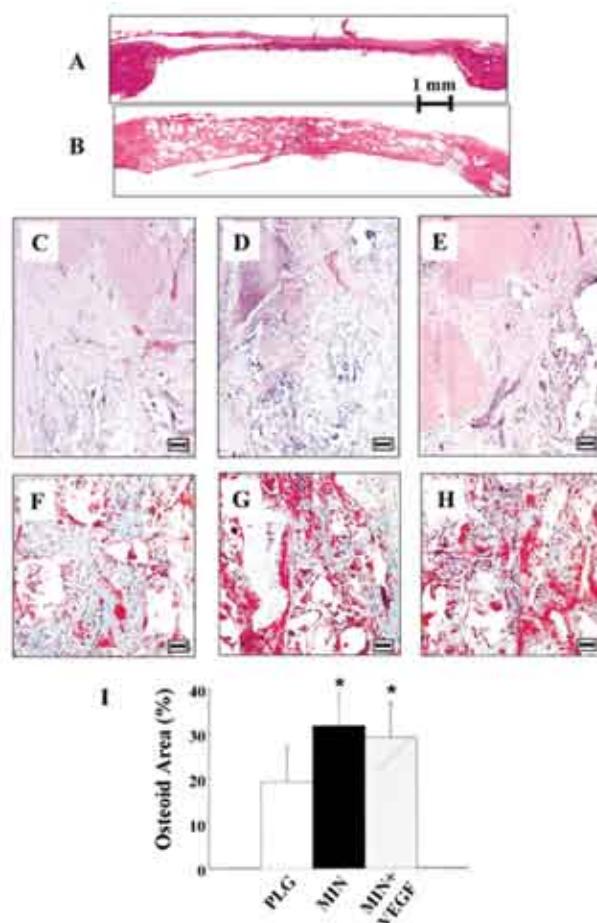


Figura 9. Sostén para el neotejido.

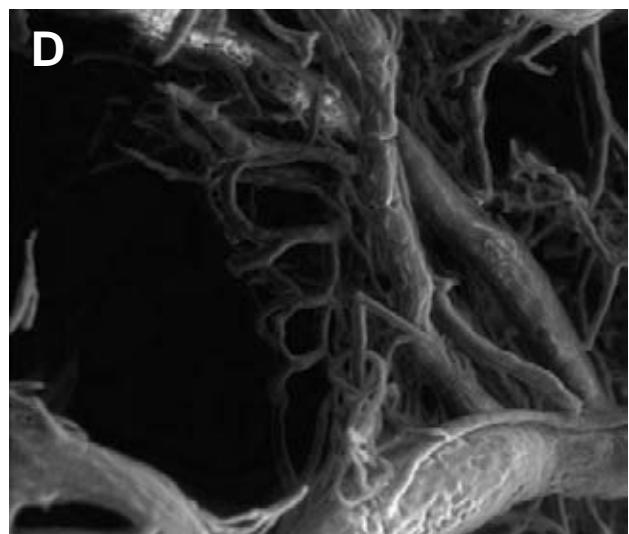
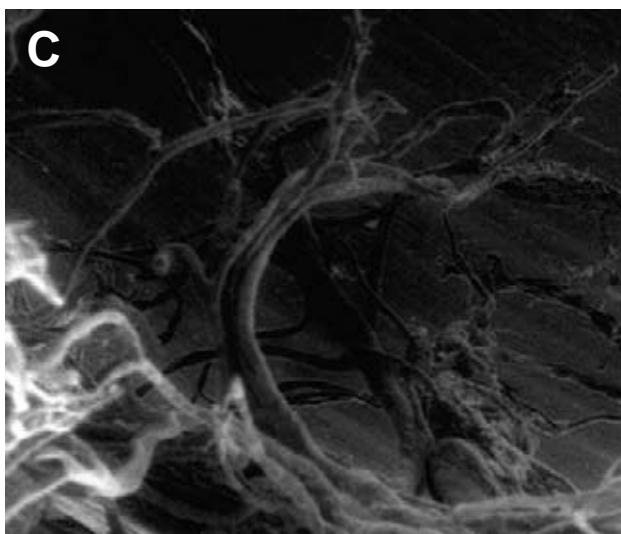


Figura 10. C, D. Vascularización ósea por fistula arteriovenosa.



Figura 11. Colocación de hueso desmineralizado con membranas de teflón.



Figura 12. Presencia de neotejido e implantes.

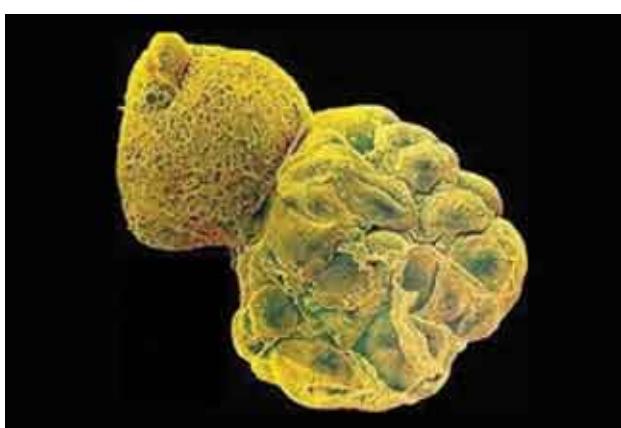


Figura 13. Células madre mesenquimatosas.

adipocitos, fibroblastos, estroma de médula ósea y otros tejidos de origen mesenquimatoso. Estas células son huéspedes de diversos sitios en el organismo adulto y poseen la capacidad de “regeneración” para el tipo específico de células de ese tejido incluyendo tejido adiposo, periostio, membrana sinovial, músculo, dermis, sangre, médula ósea e incluso hueso trabecular. Groeneveled y cols.<sup>12</sup> produjeron regeneración ósea con proteína morfogenética (PMG) en animales. En humanos se ha observado gran variabilidad en la respuesta individual. La concentración de PMG, los factores de crecimiento, las hormonas y la presencia de algunas células han mostrado efectos en la actividad

de PMG en estudios animales y en experimentos *in vitro*. Los resultados clínicos sugieren que la concentración necesaria de PMG en humanos depende de las condiciones del sitio del injerto, de los factores de crecimiento locales y sistémicos, de la presencia de algunas hormonas y de células en crecimiento. Por ejemplo, la tibia está rodeada de tejido muscular y tiene buen flujo sanguíneo. En cinco de seis pacientes con un defecto en la tibia tratados con PMG 2 se obtuvo formación excesiva de hueso.<sup>12</sup>

El seno maxilar está rodeado por hueso maxilar atrófico y mucosa oral, pero sin tejido muscular. Su desarrollo anatómico es posible aunque la inducción ósea se dificulta por la menor irrigación comparada con áreas cubiertas por músculo, como en cualquier otro tipo de hueso. Con el uso de PMG 2 en este sitio hay poca o ninguna inducción de hueso según se vio en dos de tres pacientes tratados. Los efectos de las PMG dependen de su concentración; su concentración local también puede aumentarse administrándola por vía endovenosa. El colágeno agregado se ha usado clínicamente, pero puede causar formación excesiva de hueso si existe una irrigación adecuada. Un injerto óseo autólogo puede reducir la dosis que se requiere para la inducción ósea (figura 14).

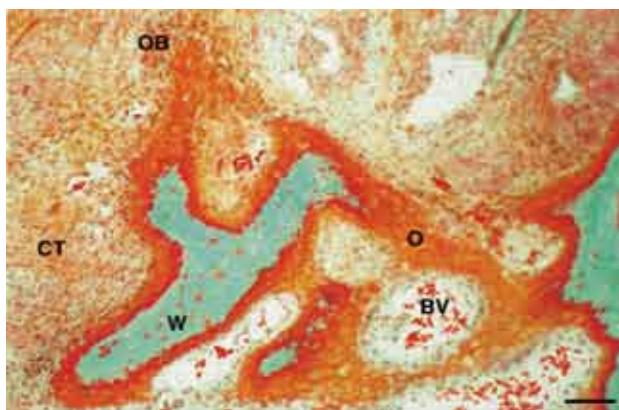


Figura 14. Inducción de hueso entre las trabéculas.

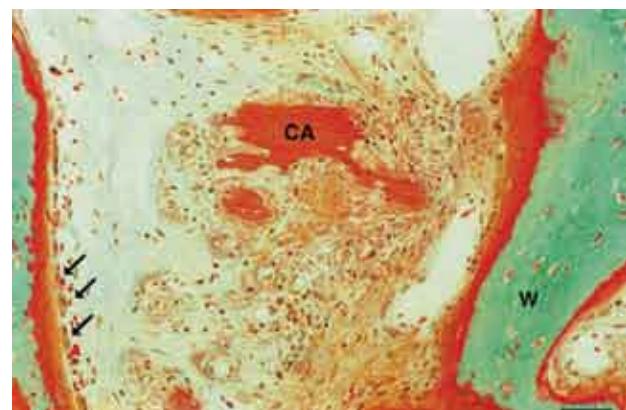
#### El papel de la duramadre en la osteogénesis

Spector y cols.<sup>25</sup> han explorado la capacidad de los infantes de reosificar grandes defectos craneales, aplicando duramadre sobre los osteoblastos. Usaron un sistema *in vitro* que imita la relación anatómica de la duramadre sobre los osteoblastos. Se hizo un

cultivo primario de osteoblastos de ratas de dos días de edad en seis placas cultivando células de la duramadre inmadura que no estaban en contacto con alguna sutura del cráneo. Este sistema permite que dos poblaciones celulares en crecimiento permanezcan en contacto (figura 15) Determinaron la manera en que la duramadre inmadura influye en la actividad biológica de los osteoblastos; estos proliferaron en dos días de co-cultivo y en cuatro días en cultivo de osteoblastos solos. Luego de 30 días, el co-cultivo de osteoblastos produjo nódulos óseos que fueron mucho más numerosos y con área total mayor que los osteoblastos solos.

#### El papel del periostio

Breitbart y cols.<sup>30</sup> demostraron que el periostio tiene células condroprogenitoras y osteoprogenitoras, capaces de formar cartílago y hueso en condiciones apropiadas. Retiraron el periostio y cultivaron sus células que se usaron para reparar defectos de gran tamaño en la calota de conejos. Se aisló el periostio de la calota de conejos blancos y se hicieron cultivos celulares con los análogos de timidina (tinción de bromodeoxiuridina) para después identificarlas histológicamente; después se colocaron en una matriz (medio de culti-



vo) de ácido poliglicólico absorbible. Treinta conejos adultos se dividieron en tres grupos. En todos se hizo una trepanación de 15 mm de diámetro en el cráneo. En el grupo I los defectos se cubrieron con una placa reabsorbible de ácido poliglicólico provista de células de periostio. En el grupo II el defecto se cubrió con

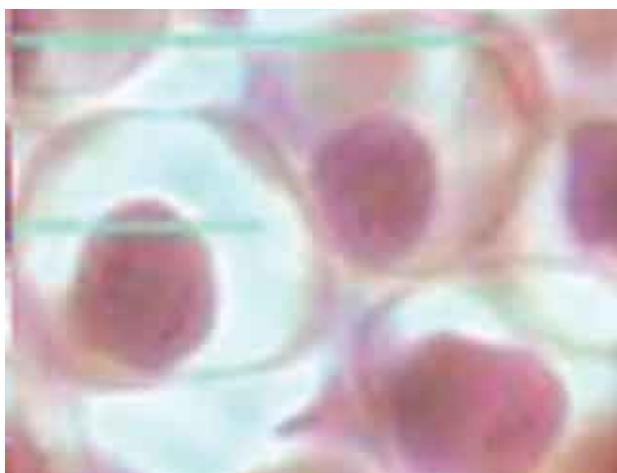


Figura 15. Proliferación de osteoblastos.

un implante de ácido poliglicólico no tratado. En el grupo III el defecto no fue tratado. Se sacrificaron los conejos a las 4 y 12 semanas. El sitio del defecto fue estudiado histológicamente, biológicamente y radiológicamente. En el análisis *in vitro* del cultivo de células de periorbitario se observó un fenotipo osteoblástico, con producción de osteocalcina inducida por vitamina D. *In vivo* los resultados a las cuatro semanas mostraron islas de hueso en los defectos con implante de ácido poliglicólico cubierto con células de periorbitario (grupo I) (figuras 16 y 17); en los defectos reparados con implantes de ácido poliglicólico no tratados (grupo II), sólo se encontró tejido fibroso.

## CONCLUSIONES

**Autoinjertos y aloinjertos óseos.** El factor más importante del aloinjerto es su contacto con la duramadre, el periorbitario y los bordes del hueso nativo,<sup>31</sup> lo que permite que haya flujo sanguíneo y actividad osteogénica. Una vez lograda la revascularización, la reabsorción y el reemplazo del aloinjerto por osteoblastos son fenómenos característicos de osteoconductividad.

**Implantes.** Los resultados de este método sugieren que existe adaptación y remodelación ósea en las placas de medpore;<sup>8</sup> que la relación de reabsorción y formación ósea se relaciona con el tiempo que transcurre después de colocado el implante. La formación de hueso nuevo se encuentra cerca de la superficie del medpore.



Figura 16. Trabéculas en diferente proceso de maduración.



Figura 17. Trabéculas en diferente proceso de maduración.

**Placas absorbibles.** La experiencia con múltiples pacientes mostró que las placas de ácido poliglicólico poliláctico y los tornillos de fijación reabsorbibles son tan seguros y eficaces como el metal, sin riesgos de infección o inestabilidad.<sup>10,13</sup> Esto evita recurrir a un procedimiento secundario; la frecuencia de reacción a cuerpo extraño es baja, ya que el material es metabolizado y reabsorbido por el cuerpo. Las placas de polímero, son seguras y eficaces para aplicaciones craneofaciales pediátricas. El desarrollo de microtornillos reabsorbibles puede ser el estándar para la fijación rígida en hueso craneofacial inmaduro.

**Hidroxiapatita.** La combinación de hueso con factores de crecimiento e hidroxiapatita sintética es un implante sintético ideal para reconstrucción ósea.<sup>22</sup> Se requieren más estudios sobre la compatibilidad, la degradación y la relación dosis/respuesta.

**Angiogénesis.** Murphy y cols.<sup>20</sup> señalan que la angiogénesis permite la diferenciación y la maduración de los osteoblastos que se infiltran, así como de las células precursoras de osteoblastos durante el desarrollo de hueso nuevo lo que sugiere que probablemente hay liberación de citocinas con propiedades osteoconductivas. Los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial observados en este estudio indican que este factor es muy importante porque induce la angiogénesis en la osificación endocondral.

**Regeneración tisular guiada.** Hernández y cols.<sup>7</sup> mostraron resultados favorables con esta técnica en la formación ósea sobre la dehiscencia y fenestración de los implantes. La cobertura completa de la membrana de teflón (que sirve de base para el crecimiento óseo), durante la cicatrización es fundamental para el éxito de la regeneración ósea guiada.

**Ingeniería tisular.** Groeneveld y cols.<sup>12</sup> indican que la capacidad de la proteína morfogenética para inducir formación ósea es bien conocida en animales de experimentación y recientemente se ha confirmado en humanos; no obstante, sigue habiendo cambios y variaciones en sus aplicaciones. En estudios futuros se deberá observar las propiedades mecánicas del material aplicado a fin de realizar la cirugía idónea y vigilar el desarrollo de la proteína morfogénica (PMF).

**Papel de la duramadre en la osteogénesis.** Spector y cols.<sup>25</sup> demostraron en el sistema de co-cultivo que los osteoblastos proliferan más rápidamente con duramadre inmadura; también maduran más rápidamente que los osteoblastos cultivados en forma aislada. Se confirmó que a través del factor de crecimiento B-1 y el factor de crecimiento 2 de la duramadre inmadura, sin uso de suturas puede influir en la actividad biológica de los osteoblastos. Además, las citocinas derivadas de la duramadre pueden explicar por qué los animales inmaduros y los niños en los primeros 24 meses de vida, logran reosificar grandes defectos de calota con duramadre intacta.

**Papel del periostio.** Breitbart y cols.<sup>30</sup> han descrito el potencial de cultivo de células de periostio en la reconstrucción craneofacial, en ortopedia y en defectos dentoalveolares; por lo tanto es posible que pequeños restos de periostio autógeno puedan usarse para reconstrucción ósea con mínimas secuelas, expandirse en cultivo celular y usarse para reparar defectos óseos.

Sin embargo, en la actualidad los cultivos de diferentes tejidos suplementados con factores de crecimiento óseo y otros moduladores de la osteogénesis se usan en diferentes sitios anatómicos: hueso membranoso o endocondral, del periostio y de los sitios receptores de defecto óseo. En la actualidad se investiga a largo plazo la fuerza biomecánica y la ingeniería tisular con cultivo de células de periostio.

## DISCUSIÓN

Existe un continuo interés en el desarrollo de materiales que sustituyen a los injertos óseos para la reparación de defectos craneales de espesor total, especialmente para corrección de defectos congénitos y los causados por traumatismos. La limitación principal del injerto autólogo es que frecuentemente es insuficiente para reparar grandes defectos óseos, principalmente en niños. Por ello se justifica el desarrollo de una Unidad Osteogénica para estudiar la osteoconducción, la osteoinducción y la osteogénesis en la reparación biológica de los defectos.

De acuerdo a la revisión extensa de la literatura, aún no existe un material que reúna las propiedades de osteoinducción, osteoconducción y osteogénesis que influyan en la actividad biológica de los osteoblastos; para formar hueso prácticamente normal que tenga la capacidad de crecer al mismo tiempo que el individuo. Los problemas de los materiales son la incapacidad de crecer o incluso el retraso en el crecimiento de tejido adyacente y la consecuente deformidad secundaria.

Las citocinas derivadas de la duramadre pueden explicar que los animales inmaduros y los niños en los primeros 24 meses de edad que reciben injerto de duramadre intacta pueden reosificar grandes defectos de la calota. Aun así el éxito en la cobertura de un defecto óseo craneal con capacidad de crecimiento requiere un material con las tres características del hueso: osteoinducción, osteoconducción y osteogénesis. Se requieren investigaciones a largo plazo sobre fuerza biomecánica e ingeniería tisular.

## REFERENCIAS

1. Bidic DS, Calvert DH, Marra ME. Rabbit calvarian wound healing by means of seeded capotite scaffolds. J Dent Res 2003;82(2):131-5.

2. Carvalho A, Rosim JK, Gama AV. Tratamiento no farmacológico de la estimulación de la osteogénesis. *Rev Saude Publica Sao Paulo* 2002;36:124-30.
3. Kneser MP, Schaefer AL. Polykondrintis, horch tissue engineering of bone: The reconstructive surgeon's point of view. *J Cell Mol Med* 2006;10(1):310-12.
4. Asland LE, Sims JI, Dayi RA. Guide bone regeneration (GBR) on healing bone defects: A histological study in rabbits. *J Contemp Dent Prac* 2004;5(2):423-8.
5. Okii NK, Nishimura KT, Kurisu TO. In vivo histological changes occurring in hydroxyapatite cranial reconstruction. *Neurol Med Chir* 2001;41(3):100-4.
6. Tuan BJ, Boland MA, Tuli JV. Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering. *Arthr Res Ther* 2004;5(1):167-72
7. Hernández J, López F. Regeneración ósea guiada simultánea a la colocación de implantes: Presentación de un caso clínico. *Rev Oncol Mex* 2004;2(7):256-60.
8. Barbos ME. Bone ingrow into madreporic prostheses. *J Bone Joint Surg (Br)* 1988;85 (8):550-4.
9. Sclafani HG, Romo MD, Ukrainsky JL. Modulation of wound response and soft tissue ingrow in synthetic and allogenic implants with platelet concentrate. *Arch Facial Plast Surg* 2005;7(3):163-9.
10. Eppley ML, Morales HS, Wood ZL y cols. Resorbable PLLA-PGA plate and screw fixation in pediatric craniofacial surgery: Clinical experience in 1883 patients. *Plast Reconstruct Surg* 2004;114(4 ):378-84.
11. Taub CF, Rudkin G, Clearihue MS, Millar W. Prefabricated alloplastic implants for cranial defects. *Plast Reconstruct Surg* 2003;111( 3):567-73.
12. Groeneveld B, Berger MD. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. *Eur J Endocrinol* 2005;142(1):9-21.
13. Eppley ML, Sadove RG, Havlik P. Resorbable plate fixation in pediatric craniofacial surgery. *Plast Reconstruct Surg* 1997;100(1):567-75.
14. Gosain SS. Biomaterials for reconstruction of the cranial vault. *Plast Reconstruct Surg* 2005;116(32):470-5.
15. Soto JMT. Injertos óseos. Una alternativa efectiva y actual para la reconstrucción del complejo cráneo-facial. *Rev FES Zaragoza México* 2000;4;30(1):32-40.
16. Needleman AH, Worthington EJ, Giedrys BZ, Tucker OH. Regeneración tisular guiada para los defectos periodontales infraóseos. *Biblioteca Cochrane Oxford Plus* 2006.
17. Springer TR, Kuchenbecker UY, Bolte DA, Warnke FG. Bone graft vs. BMP-7 in a critical size defect. *Cranioplasty in a growing infant model. J Bone* 2005;37(5):124-34.
18. Algenstaedt BC, Joscheck PR, Wolfram BG. Sequential chan-
- ges in vessel formation and microvascular function during bone repair. *J Dent Res* 2005; 83(3): 654-60.
19. Gurevitch CM, Gowda KF, Kurkalli WQ, Prigozina PU. Reconstruction of cartilage bone and hematopoietic microenvironment with demineralized bone matrix and bone marrow cells. *Stem Cells* 2003;21(2):987-94.
20. Murphy J, Simmons HE, Kaigler QN, Money G. Bone regeneration via a mineral substrate and induced angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;1(1):437-42.
21. Lorenz MC, Marc T, Hedrick LS. The impact of biomolecular medicine and tissue engineering on plastic surgery in the XXI century. *Plast Reconstruct Surg* 2000;5(7):321-8.
22. Robert GU, Havlik D. Safety and efficacy report of hydroxyapatite. *Plast Reconstruct Surg* 2002;110(4):564-71.
23. Yu CH, McClintock W, Gannon GT. Regional differences of dura osteoinduction: squamous dura induces osteogenesis, sutural dura induces chondrogenesis and osteogenesis. *Plast Reconstruct Surg* 1997;100(1):158-63.
24. Hobart P, Hunt KJ, Antrobus YG. Assessment of the effects on growth of porous hydroxyapatite granule cranioplasty in the immature Guinea Pig craniofacial skeleton. *Plast Reconstruct Surg* 2003;111(5):258-68.
25. Spector Z, Greenwald O, Warren LF, Bouletrau G, Crisera RT. Co-culture of osteoblast with immature dural cells causes an increased rate and degree of osteoblast differentiation. *Plast Reconstruct Surg* 2002;109(2):124-32.
26. Concannon BP, Boschert J. Bone induction using demineralized bone in the rabbit femur: A long term study. *Plast Reconstruct Surg* 1997;99(7):256-64.
27. Gosain SS, Santoro CL, Song R, Capel M. Osteogenesis in calvarian defects: Contribution of the dura, the pericranium and the surrounding bone in adult vs infant animals. *Plast Reconstruct Surg* 2003;12(2):358-62.
28. Sherman R, Wong CH, Inoue CC. Fixation of the craniofacial skeleton with butyl-2-cyanoacrylate and its effects on histotoxicity and healing. *Plast Reconstruct Surg* 1998;102:(2):138-45.
29. Spector Z, Greenwald O, Warren LF, Bouletrau G. Duramater biology: Autocrine and paracrine effects of fibroblast growth factor 2. *Plast Reconstruct Surg* 2002;109:(2):986-94.
30. Breitbart V, Grande AP, Kessler I, Ryaby SH, Fitzsimmons G. Tissue engineered bone repair of calvarial defects using cultured periosteal cells. *Plast Reconstruct Surg* 1998;101(3):1143-50.
31. Vargel TM, Cila RB. Solvent-dehydrated calvarial allografts in craniofacial surgery. *Plast Reconstruct Surg* 2004;114(2):674-81.
32. Rosenthal QS, Buchmann LA. Volume maintenance of inlay bone grafts in the craniofacial skeleton. *Plast Reconstruct Surg* 2003;112(3):1567-73.