



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE ODONTOLOGIA**

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y MECANISMOS DE  
ACCIÓN DE LA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA  
DE INJERTOS AUTÓGENOS: REVISIÓN  
BIBLIOGRÁFICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE ODONTOLOGO**

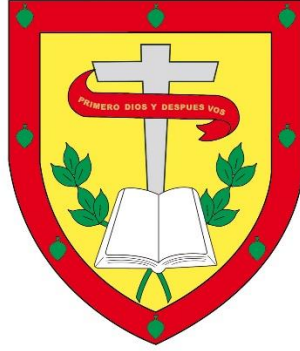
**AUTOR: AXEL SEBASTIAN BONILLA TIRADO**

**DIRECTOR: OD.ESP. FELIPE RAFAEL CALLE JARA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE ODONTOLOGA**

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE  
LA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA DE INJERTOS  
AUTÓGENOS: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE ODONTOLOGO**

**AUTOR: AXEL SEBASTIAN BONILLA TIRADO**

**DIRECTOR: OD. ESP. FELIPE RAFAEL CALLE JARA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

# " Evaluation of the Efficacy and Mechanisms of Action of Bone Morphogenetic Protein in Autogenous Grafts: A Literature Review"

Evaluación De La Eficacia Y Mecanismos De Acción De La Proteína Morfogenética Ósea De Injertos Autógenos: Revisión Bibliográfica

Axel Sebastián Bonilla

Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

[axel.bonilla@est.ucacue.edu.ec](mailto:axel.bonilla@est.ucacue.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0001-6736-3971>

Felipe Rafael Calle Jara

Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-6269-4915>

Gladys Eulalia Cabrera Cabrera

<https://orcid.org/0000-0002-1771-8719>

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) son fundamentales en la regeneración ósea, y su uso en injertos autógenos presenta desafíos y beneficios que requieren evaluación detallada. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y los mecanismos de acción de las BMP en injertos autógenos, particularmente en defectos óseos maxilares que ayuden a contribuir en el área de cirugía maxilofacial. **Métodos:** Se realizó un estudio basado en una revisión de la literatura existente, evaluando estudios clínicos y experimentales sobre la aplicación de BMP en la regeneración ósea. Se analizaron los mecanismos de acción, los beneficios y las complicaciones asociadas con su uso, incluyendo una revisión de estudios en PubMed y otras bases de datos científicas. **Resultados:** Las BMP han demostrado ser eficaces en la osteogénesis al atraer y activar células madre mesenquimales, favoreciendo su diferenciación en osteoblastos. Su aplicación clínica ha mostrado resultados positivos en la reparación de fisuras

nasoalveolares, aumento de reborde alveolar, procedimientos de elevación de seno maxilar y en injertos post-extracción. Sin embargo, también se han identificado desafíos como la variabilidad en los resultados clínicos, formación ósea ectópica, complicaciones inflamatorias y el alto costo. **Conclusión:** Aunque las BMP muestran un potencial significativo en la regeneración ósea, es necesario continuar con investigaciones adicionales para optimizar su aplicación y superar los retos actuales asociados con su uso.

**Palabras clave:** proteína morfogenética ósea, defectos óseos, osteogénesis, reconstrucción maxilar, formación ósea.

## ABSTRACT

**Background:** Bone morphogenetic proteins (BMPs) are essential in bone regeneration, and their use in autogenous grafts presents challenges and benefits that require detailed evaluation. **Objective:** To evaluate the efficacy and mechanisms of action of BMPs in autogenous grafts, particularly in maxillary bone defects, contributing to the field of maxillofacial surgery. **Methods:** A study was conducted based on a review of the existing literature, evaluating clinical and experimental studies on applying BMP in bone regeneration. The mechanisms of action, benefits, and complications associated with its use were analyzed, with a review of studies conducted in PubMed and other scientific databases. **Results:** BMPs have proven effective in osteogenesis by attracting and activating mesenchymal stem cells, promoting their differentiation into osteoblasts. Clinical applications have shown positive results in repairing nasoalveolar fissures, alveolar ridge augmentation, maxillary sinus elevation procedures, and post-extraction grafts. However, challenges such as variability in clinical outcomes, ectopic bone formation, inflammatory complications, and high costs have also been identified. **Conclusion:** Although BMPs show significant potential in bone regeneration, additional research is needed to optimize their application and overcome the current challenges associated with their use.

**Keywords:** bone morphogenetic protein, bone defects, osteogenesis, maxillary reconstruction, bone formation.

## INTRODUCCION

La regeneración ósea y la reparación de tejidos siguen siendo desafíos importantes en el campo de la medicina y la cirugía maxilofacial. En este contexto, las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), descubiertas por el Dr. Marshal Urist en 1965, han emergido como agentes clave debido a su capacidad para inducir la formación de hueso, cartílago y tejido conectivo. Las BMP, pertenecientes a la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), han demostrado ser eficaces en la osteogénesis mediante la atracción y activación de células mesenquimales pluripotenciales, iniciando así la formación de hueso localizado. Su aplicación en la práctica clínica se ha extendido

a la reparación de defectos óseos derivados de causas traumáticas y patológicas, abarcando procedimientos como la fisura nasoalveolar, el aumento del reborde alveolar, la elevación del seno maxilar y la cirugía peri-implantaria (1).

A pesar del éxito reportado en varios estudios, la efectividad de la BMP sigue siendo un tema de debate debido a la variabilidad en los resultados clínicos, los costos asociados y las complicaciones potenciales(2). Entre los principales problemas que enfrenta su aplicación está la necesidad de optimizar su dosificación y su forma de administración para mejorar los resultados clínicos y reducir los riesgos. Asimismo, es esencial mejorar la comprensión de los mecanismos moleculares y celulares activados por estas proteínas en el proceso de osteogénesis y reparación ósea.(2)

Las variables clave en este estudio incluyen la efectividad de la BMP en la regeneración ósea y su relación con factores como la seguridad y la dosificación(3). La variable dependiente es la eficacia en la formación de nuevo tejido óseo, mientras que las variables independientes son las concentraciones de BMP y los métodos de aplicación utilizados. Estos factores se fundamentan teóricamente en investigaciones previas que demuestran la capacidad osteoinductiva de la BMP y la importancia de su interacción con células mesenquimales (4).

El presente estudio busca responder la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los parámetros óptimos de dosificación y administración de la BMP que maximicen su eficacia en la regeneración ósea y minimicen los riesgos asociados? A partir de esta pregunta, se plantea la hipótesis de que una dosificación adecuada y una técnica de aplicación correcta de la BMP aumentarán significativamente su eficacia en injertos óseos, reduciendo al mismo tiempo las complicaciones y costos(5)..

El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar de manera crítica los estudios más recientes sobre el uso clínico de la BMP en la regeneración ósea, con el fin de identificar estrategias óptimas para su aplicación en injertos autógenos(4). Esta investigación ofrece una contribución actualizada al conocimiento al abordar la necesidad urgente de establecer pautas claras basadas en evidencia clínica y experimental para maximizar la efectividad de la BMP, así como para estandarizar su uso en diversos contextos quirúrgicos.

Este estudio es presenta ideas actualizadas y de gran impacto en el sentido de que realiza un análisis exhaustivo de la literatura más reciente y destaca no solo los avances, sino también las limitaciones actuales de las terapias basadas en BMP. A través de una evaluación sistemática de la seguridad y eficacia de la BMP en diversos contextos clínicos, se espera proporcionar recomendaciones claras que mejoren la práctica clínica y los resultados en pacientes que requieren reconstrucción ósea.(1)

## **MATERIALES Y METODOS**

La revisión de literatura, que emplea una metodología PRISMA rigurosa y selecciona 15 estudios de bases de datos como PubMed, Embase y Cochrane Library, muestra que la aplicación clínica de BMP en combinación con injertos autógenos ha producido resultados prometedores tanto en estudios experimentales como clínicos., el estudio destaca la necesidad de investigaciones longitudinales adicionales y ensayos clínicos bien diseñados para evaluar la seguridad a largo plazo y la eficacia definitiva de las BMP en diversos contextos quirúrgicos. La implementación exitosa de BMP en la práctica clínica puede revolucionar las técnicas de regeneración ósea, ofreciendo una herramienta poderosa para mejorar los resultados en cirugías reconstructivas y reparadoras, especialmente en la cirugía maxilofacial. Sin embargo, es crucial continuar investigando y desarrollando protocolos estandarizados para asegurar que los beneficios superen los riesgos y que

## **ESTADO DEL ARTE**

### **Uso de proteínas morfogenéticas óseas (BMP) en la rehabilitación de defectos maxilomandibulares asociados a atrofia severa y pérdida de soporte óseo**

Los defectos en el complejo maxilomandibular causados por infecciones, traumatismos, procesos neoplásicos o atrofia severa por edentulismo pueden generar serios problemas psicosociales en los pacientes, debido a su relación directa con la estética y la función facial. En particular, los casos asociados con atrofia maxilar severa presentan desafíos como la insuficiente retención protésica, la pérdida de soporte de los tejidos blandos y la disminución de la dimensión vertical, lo que limita significativamente el pronóstico de la rehabilitación convencional mediante prótesis soportadas por mucosa(6). La región posterior del maxilar es especialmente problemática para la rehabilitación con implantes oseointegrados debido a varios factores, incluyendo la reducción en la cantidad de hueso, la neumatización del seno maxilar tras la pérdida de dientes y la baja densidad ósea. En este contexto, la cirugía de elevación del seno maxilar se considera un tratamiento seguro con una baja tasa de complicaciones(5).

El hueso autógeno es el estándar de oro para los injertos; pero, por la morbilidad quirúrgica y las desventajas inherentes a la técnica, cada vez se recomienda usar injertos alogénicos y xenogénicos. La principal ventaja del hueso autógeno radica en su potencial de integración en el sitio receptor mediante mecanismos de osteogénesis, osteoinducción y osteoconducción(5). Por otro lado, el injerto alogénico posee características osteoinductivas gracias a la presencia de proteínas morfogenéticas, que permanecen activas incluso después de la congelación. Estas proteínas son responsables de la quimiotaxis de células mesenquimales indiferenciadas y de la inducción de su diferenciación en células osteoprogenitoras(6).

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), integrantes de la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), son proteínas endógenas que poseen la capacidad intrínseca de inducir la formación de hueso, cartílago y tejido conectivo (7). Estas proteínas fueron descubiertas en 1965 por el Dr. Marshal Urist, quien observó su actividad osteoinductora al implantar matriz ósea desmineralizada en modelos animales, un proceso que él denominó formación ósea por autoinducción. (7). Urist propuso que las BMP tienen la capacidad de atraer y activar células mesenquimales pluripotenciales, lo que resulta en la formación localizada de hueso(7-9).

Actualmente, se han identificado 20 tipos distintos de BMP; sin embargo, solo la BMP-2, BMP-7 y BMP-9 son capaces de promover la oste inducción. Aunque las BMP son proteínas endógenas que pueden obtenerse de tejido óseo desmineralizado, se obtienen en bajas cantidades (8), Ante esta limitación, una alternativa superior a la obtención de aloinjertos óseos procesados, es el uso de tecnología recombinante, que permite la producción en masa y el almacenamiento en medios transportadores. Un ejemplo de esto es la proteína morfogenética ósea humana recombinante tipo 2, que se genera mediante la expresión genética en clones de líneas celulares de mamíferos con alta capacidad de producción proteica(9) Esta tecnología amerita que el ADN que contiene la secuencia que codifica para la BMP2 sea colocado en un sistema vector (un plásmido) que cuente con secuencias promotoras.(10). En la actualidad, los tipos más investigados y empleados de proteínas morfogenéticas óseas recombinantes humanas (rhBMP) son la rhBMP-2 y la rhBMP-7. Avances significativos en la comprensión de la neoformación ósea incluyen la identificación de factores de crecimiento que regulan la diferenciación de tejidos óseos y cartilagosos. Los dispositivos osteogénicos BMP2 y BMP7 han sido aprobados para mejorar la curación en pacientes con defectos de huesos largos y procedimientos de fusión espinal anterior, mediante el mecanismo de acción de diferentes técnicas de purificación, clonación genética y expresión de las BMP, las cuales han sido fundamentales para los estudios sobre el desarrollo y regeneración ósea a nivel celular y molecular.(11)

La utilización de BMP en contextos clínicos ha revolucionado las técnicas tradicionales de injerto óseo, especialmente en la reconstrucción oral y maxilofacial. Los injertos óseos son los únicos que tienen la particularidad de inducir de manera natural el proceso de regeneración ósea, que ocurre a partir de mecanismos básicos como la osteoinducción, la cual se inicia por medio de la transformación de células mesenquimales indiferenciadas perivasculares de la zona receptora en células osteoformadoras en presencia de moléculas reguladoras del metabolismo óseo. Dentro de estas moléculas destacan las proteínas morfogenéticas, pero también otras implicadas en el metabolismo óseo, como el FDDBA y DFDBA(12). La fuente de estas proteínas son los injertos autólogos, el plasma rico en factores de crecimiento y las proteínas morfogenéticas óseas obtenidas mediante técnicas de ingeniería genética. La proteína morfogenética, que se deriva de la matriz mineral del injerto, es reabsorbida por los osteoclastos y actúa como mediador de la osteoinducción. Esta y otras proteínas deben ser removidas antes del inicio de esta fase, que comienza dos semanas después de la cirugía y alcanza un pico entre las seis semanas y los seis meses,

para luego decrecer progresivamente. Diferentes investigaciones han demostrado la importancia crítica de las BMP no solo en la osteogénesis post-fetal, sino también en el desarrollo embrionario, incluyendo el crecimiento de tejidos dentales y estructuras craneofaciales(13), (14).

### **Estructura y mecanismo de osteoinducción de rhBMP-2**

La comprensión del mecanismo de acción de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) es esencial para identificar las vías celulares y moleculares que median su actividad biológica en la formación ósea. La evidencia sugiere que las BMP actúan mediante la quimiotaxis de monocitos y la promoción de la proliferación y diferenciación de células mesenquimales hacia condrocitos y osteoblastos. Esto no solo destaca el papel crucial de las BMP en la inducción de la formación ósea, sino también su influencia en la velocidad y dirección de la cicatrización ósea, lo que puede tener implicaciones significativas en la práctica clínica. Además, diversos artículos mencionan que casi todas las moléculas de BMP funcionan mediante la unión a un complejo heterodimérico del receptor de quinasa Ser/Thr específico, compuesto por un receptor de tipo I y un receptor de tipo II, BMP-2 activa las vías de señalización Smad y no Smad y, en última instancia, activa los genes osteogénicos, incluido el factor de transcripción 2 relacionado con runt (RUNX2) y osterix (Osx) para la diferenciación de MSC en osteoblastos. Los osteoblastos diferenciados forman la matriz ósea y secundariamente depositan fosfato cálcico mediante la secreción de fosfatasa alcalina para formar hueso(15).

La unión de una BMP a su receptor puede verse facilitada por proteínas de la matriz extracelular, como el colágeno tipo IV y el proteoglicano de heparán sulfato, incluidos correceptores como la endoglina y la hemojuvelina. Posteriormente, el complejo ligando-receptor induce la fosforilación de proteínas SMAD1/5/8 intracelulares para mediar en la señalización posterior. Esta unión está estrechamente controlada en el microambiente específico mediante antagonistas endógenos(16,17).

Principalmente, las BMP estimulan la diferenciación de las células del periostio y de los músculos adyacentes para apoyar la curación de la fractura desde el exterior del canal medular. Por lo tanto, las BMP pueden osificar los músculos mediante la regulación negativa de genes de identificación, convirtiendo pericitos y mioblastos en células osteogénicas(17). El callo óseo se origina principalmente a partir de las células periósticas y de las células musculares circundantes que inician la formación de hueso adyacente a las superficies diafisarias laterales de los huesos largos. La estimulación de los osteoclastos dentro del eje óseo es fundamental para la reabsorción de fragmentos óseos acumulados después de una fractura dentro del canal óseo(18,19). De este modo, la osteólisis ocurre por vía endóstica, formándose hueso nuevo fuera del canal óseo, el cual

sostiene mecánicamente ambos extremos del hueso a través del callo formado por células madre periósticas y osteoprogenitoras de los tejidos adyacentes (18,19).

En resumen, las BMP no solo son esenciales para la formación ósea mediante la inducción de diferenciación celular, sino también juegan un papel vital en la curación y regeneración ósea mediante la coordinación de varios procesos celulares y moleculares. Estos mecanismos, aunque complejos, ofrecen una base prometedora para aplicaciones clínicas en la regeneración y reparación ósea(20).

### **Estudios clínicos utilizando proteínas morfogenéticas recombinantes humanas**

En el estudio clínico realizado por Fuchs T, Stolberg-Stolberg llevo a cabo el aumento del piso del seno en el maxilar posterior de 12 pacientes, en el cual se empleó una esponja de colágeno absorbible (SCA) como portador de rhBMP-2(21,22). Los resultados mostraron un aumento promedio en la altura del hueso de 8,51 mm, sin efectos adversos graves o inesperados. La dosis de rhBMP-2 utilizada, aproximadamente 0,43 mg/ml, se consideró baja en calidad ósea, según se evaluó mediante biopsia ósea central. En consecuencia, realizaron un ensayo controlado aleatorizado (ECA) en el que administraron rhBMP-2 y ACS en dos dosis diferentes (0,75 y 1,5 mg/ml) para el aumento del seno maxilar. Los resultados indicaron que ambas dosis de rhBMP-2 y ACS generaron cantidades de hueso similares a las obtenidas en el grupo de injerto óseo y mostraron un perfil de seguridad adecuado. Por ende, concluyeron que sus hallazgos respaldan el uso de rhBMP-2 y ACS en una dosis de 1,50 mg/ml en estudios futuros. (22)

Una revisión sistemática y un metaanálisis sobre el uso de rhBMP-2, demostró el aumento localizado de la cresta alveolar revelaron que, con un tamaño del efecto general de 0,56, se respalda firmemente el uso de BMP en comparación con el grupo de control en estudios de aumento de la cresta alveolar. En consecuencia, se concluyó que rhBMP-2 incrementa significativamente la altura del hueso alveolar. No obstante, es importante destacar que no se observaron diferencias en la eficacia cuando se aplicó hueso autógeno al grupo de control. En conclusión, aunque rhBMP-2 puede reducir la morbilidad del sitio donante y aumentar la altura del hueso, no proporciona un beneficio clínico sustancial en comparación con el hueso autógeno. Por consiguiente, se requieren estudios adicionales para evaluar el éxito clínico a largo plazo y los eventos adversos(22).

En otra revisión sistemática de 2020 sobre el uso de rhBMP-2 en la construcción de la hendidura alveolar, se observó que el grupo tratado con rhBMP-2 mostró mayor formación de volumen óseo promedio (61,11 %) que el grupo de control que utilizó hueso esponjoso de la cresta ilíaca (59,12 %). Sin embargo, el grupo de control presentó una

formación de altura ósea promedio superior (75,4 %) en comparación con el grupo de rhBMP-2 (61,5 %). Aunque el metanálisis sugirió que el tratamiento con rhBMP-2 podría favorecer la formación de hueso en relación con los injertos de cresta ilíaca, la evidencia se consideró de baja certeza. Por ello, se recomienda realizar ensayos clínicos controlados con más pacientes para establecer de manera concluyente el uso de rhBMP-2 en el tratamiento de la hendidura alveolar (23). En conclusión, si bien rhBMP-2 parece prometedora, se requieren estudios adicionales para confirmar su eficacia.

En estudios clínicos que emplean técnicas de diseño de injertos para optimizar la eficacia de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), se ha demostrado que estas proteínas desempeñan un papel crucial en la reparación de defectos óseos. Específicamente, solo la matriz ósea desmineralizada retiene cantidades sustanciales de proteínas osteoinductivas endógenas, tales como BMP-2, BMP-4 y BMP-7, las cuales son conocidas por promover el crecimiento y la regeneración ósea en diversos defectos faciales, alveolares, mandibulares y maxilares. Esta evidencia ofrece nuevas oportunidades para mejorar los resultados en pacientes mediante la regulación de la regeneración ósea. Aunque la disponibilidad de estas proteínas presenta desafíos, también brinda numerosas posibilidades para optimizar los tratamientos de regeneración y reconstrucción ósea.

Por consiguiente, la estructura y el mecanismo de acción de las proteínas morfogenéticas óseas constituyen un área de interés crucial para comprender su función biológica y su aplicación clínica en la regeneración y reparación ósea. La descripción de la estructura molecular de las BMP proporciona una base sólida para entender su función e interacción con otros componentes celulares y de la matriz extracelular. Según Rengachary y Carreira et al., es fundamental considerar la secuencia estable de aminoácidos y la producción localizada en el tejido óseo por diversas células, incluidas las osteoprogenitoras, osteoblastos y condrocitos.

En el contexto de la regeneración ósea maxilar, la proteína recombinante humana morfogenética ósea-2 (rhBMP-2) ha sido objeto de extensas investigaciones en estudios tanto en modelos animales como en humanos, mostrando diversas aplicaciones clínicas. Esta proteína se utiliza en la reconstrucción de defectos óseos causados por traumatismos, patologías y condiciones congénitas, incluyendo la reparación de fisuras alveolares. Además, su empleo en la cirugía dentoalveolar es significativo, facilitando procedimientos como el aumento del reborde alveolar, la elevación del seno maxilar, el injerto en el alvéolo post-extracción y diversas intervenciones periimplantarias.

Respecto a la fisura alveolar, múltiples estudios han creado quirúrgicamente estas fisuras en monos (Boyne 1998), perros (Mayer ; Kawamoto, 2002), conejos (el-Bokle 1993) y ratas (Nguyen, 2009; Nampo, 2010; Mostafa, 2014; Xu, 2015), con el fin de extrapolar los resultados para su aplicación en humanos (2).

Estos estudios han comparado la eficacia de rhBMP-2 con diversos tipos de injertos y han evaluado diferentes matrices para su administración en defectos óseos. Una serie de casos

documentó la aplicación exclusiva de rhBMP-2 en la reconstrucción de fisuras alveolares en humanos, logrando una reconstrucción ósea exitosa en 49 de 50 fisuras en pacientes de entre 6 y 14 años. Para fisuras severas, se empleó una combinación de distracción osteogénica y rhBMP-2, sin necesidad de injertos autólogos. El tejido óseo resultante mostró características clínicas normales en términos de erupción dental, movimientos ortodóncicos y propiedades histológicas(20).

En 2007, un estudio comparó el uso de rhBMP-2 en 10 fisuras alveolares con injertos de cresta ilíaca en 2 fisuras, evaluando el volumen óseo formado mediante tomografía computarizada. El volumen óseo en las fisuras reconstruidas con rhBMP-2 fue del 71.7%, mientras que en el grupo con autoinjerto fue del 78.1%. Los autores sugirieron que la menor efectividad del grupo con rhBMP-2 podría atribuirse a un seguimiento de solo 4 meses o a fallos en la técnica quirúrgica al cerrar el plano nasal. Sin embargo, concluyeron que rhBMP-2 constituye una alternativa eficaz al injerto autólogo de cresta ilíaca(24).

### **Actividad Biológica de las BMP: Estructura y Concentraciones**

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) son moléculas diméricas compuestas por aproximadamente 120 aminoácidos, cuya secuencia ha permanecido estable durante unos 600 millones de años. Todos los tipos de BMP contienen siete residuos de cisteína, cuya ubicación es idéntica en todos los miembros de la familia TGF- $\beta$ . El segmento maduro de estas proteínas se ha conservado a lo largo del tiempo en todos los organismos, con seis de los residuos de cisteína estabilizados por tres enlaces disulfuro, lo que forma una estructura molecular conocida como "nudo de cisteína". Las BMP se producen en el tejido óseo por células osteoprogenitoras, osteoblastos, condrocitos, plaquetas y células endoteliales(19). Tras su formación, las BMP se almacenan temporalmente en la matriz extracelular durante los procesos de reparación y remodelación ósea. La actividad biológica de las BMP se manifiesta a través de la generación de estímulos que inducen la formación ósea endocondral. El mecanismo de acción de las BMP implica la quimiotaxis de monocitos, que a su vez producen TGF- $\beta$ , promoviendo la quimiotaxis y proliferación de células mesenquimales. Las BMP inducen la diferenciación de estas células en condrocitos, seguida de la hipertrofia de estos condrocitos, calcificación de la matriz ósea, la diferenciación de osteoblastos y, finalmente, la formación de hueso(24).

Asimismo, se destaca la importancia de la dosis y concentración de BMP en el sitio del injerto, ya que esto puede influir en el tipo y cantidad de tejido óseo formado. La sugerencia de dosis terapéuticas específicas por Davies y Boyne, proporciona una guía práctica para la administración clínica de BMP en diferentes contextos, como la elevación del seno maxilar(2).

La calidad del tejido óseo generado con BMP es similar a la del tejido óseo formado sin BMP; no obstante, las diferencias se encuentran en la velocidad y la direccionalidad de la formación ósea. El tejido óseo formado con BMP puede sanar en un tiempo más corto. El periodo de cicatrización habitual de un individuo sano es de entre 12 y 16 semanas, mientras que el tejido óseo tratado con BMP cicatriza en un intervalo de 8 a 10 semanas. En ausencia de BMP, la formación ósea en una brecha progresa desde los márgenes hacia el centro; en cambio, cuando se utiliza BMP, la formación ósea ocurre simultáneamente en varias zonas del defecto.

Además, la interacción de las BMP con la matriz extracelular, especialmente con el colágeno de la matriz ósea, destaca el papel crítico de este entorno en la regulación de la osteogénesis y la formación ósea inducida por BMP. Esto sugiere que la formulación de BMP con componentes de la matriz extracelular puede mejorar su actividad biológica y su capacidad para promover la regeneración ósea(25).

La eficacia osteoinductiva de las BMP está directamente relacionada con la dosis administrada. Las dosis bajas tienden a generar cartílago y una cantidad limitada de tejido óseo, mientras que dosis más altas promueven una mayor formación de tejido óseo, ya sea a través de osificación directa o membranosa(24). Por lo tanto, la concentración de BMP en el sitio del injerto resulta más crucial que la dosis total administrada, con una dosis terapéutica recomendada de 1,5 mg/ml de rhBMP-2 en suero fisiológico para humanos. Esta concentración ha demostrado ser segura para procedimientos como la elevación del seno maxilar en humanos. (4)

La concentración óptima para promover el cierre de un defecto óseo esta relacionada a distintos factores. El tamaño del defecto juega un papel crucial: si los bordes del defecto están en contacto, la BMP exógena puede no ser necesaria, y la BMP endógena puede ser suficiente. En defectos óseos críticos, es indispensable añadir BMP, y la dosis debe ajustarse según el tamaño del defecto. Además, la dosis puede variar en función de la vascularización de la zona y la proximidad de células mesenquimatosas al defecto.(4)

### **Osteointegración de implantes basados en BMP**

La osteogénesis mejorada sin resorción ósea en el sitio de implantación del dispositivo osteogénico es fundamental para avanzar en el uso de BMP para acelerar la curación ósea con una formación ósea pronunciada. La formación de hueso perióstico en las proximidades del hueso y en un sitio ectópico en un entorno libre de osteoclastos es un requisito previo para la acción completa de las BMP en la reparación o la inducción óseas en un entorno ectópico de tejido blando

Las BMP por sí solas no pueden promover la formación de hueso, a menos que se administren junto con una estructura adecuada y células osteoprogenitoras en un microambiente permisivo. Hasta ahora se utilizaban colágenos de origen animal como portadores de BMP2 y BMP7 en dispositivos óseos clínicamente aprobados(11)

La combinación de rhBMP-2 con una esponja de colágeno absorbible (ECA) se utilizó para fomentar la regeneración ósea y la osteointegración de implantes dentales. Inicialmente, se redujo quirúrgicamente la altura del reborde alveolar mandibular en 5 mm, desde la unión cemento-esmalte hasta la región apical de los premolares, que luego se extrajeron. Posteriormente, se colocaron implantes de 10 mm, insertando 5 mm en el hueso y dejando expuestos los 5 mm restantes del implante. A continuación, se cubrieron los implantes con rhBMP-2/ECA en algunos casos y únicamente con ECA en la zona de control, suturando el área intervenida. A las 16 semanas, se realizaron estudios radiográficos, histológicos e histométricos en el sitio de intervención. Los resultados revelaron una formación ósea en altura de  $4.2 \pm 1.0$  mm en los implantes tratados con rhBMP-2/ECA y de  $0.5 \pm 0.3$  mm en la zona de control. La osteointegración de los implantes en el hueso inducido fue, en promedio, de  $29.1 \pm 9.8\%$  con rhBMP-2 y de  $65.3 \pm 15.3\%$  en la zona de control(18). Además, las radiografías mostraron un aumento gradual de zonas radiopacas desde la segunda semana post-cirugía hasta la decimosexta semana. El análisis histológico confirmó la regeneración ósea en los defectos tratados con rhBMP-2, observándose también una adaptación de este nuevo hueso a la superficie del implante. Se observó que la cantidad de hueso inducido por rhBMP-2 tiene una baja capacidad de osteointegración, en contraste con la zona de control, que aunque induce menos hueso, muestra una buena osteointegración con la superficie de los implantes dentales. En conclusión, estos hallazgos sugieren que, aunque la rhBMP-2 promueve la regeneración del tejido óseo, su efecto en la osteointegración de los implantes dentales aún es cuestionable.(4)

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las aplicaciones clínicas de la rhBMP-2 en odontología se centran en la rehabilitación de áreas desdentadas con implantes dentales, elevaciones de seno y aumento del reborde alveolar. Estos procedimientos han sido aprobados por la FDA después de extensas pruebas que aseguran su seguridad en humanos. Boyne y Fiorellini et al. llevaron a cabo estudios para evaluar la seguridad y eficacia de la rhBMP-2 en la elevación del seno y aumento del reborde alveolar en sitios postextracción, respectivamente. Los resultados indicaron que el uso de rhBMP-2 junto con una esponja de colágeno absorbible (ACS) es seguro, con pocos o ningún efecto adverso. Además, ambos tratamientos demostraron ser efectivos, ya que el hueso recién formado mostró condiciones óptimas para la colocación de implantes dentales.

Tabla 1. Resumen del uso clínico de rhBMP-2 en cirugía maxilofacial.

Tipo combinación intentada	de Aprobación de la Eficacia FDA
----------------------------------	-------------------------------------

<b>Seno aumento</b>	<b>maxilar</b>	rhBMP-2/ACS rhBMP-2/Bio-Oss® rhBMP-2/BCP	Aprobado	Confirmado
<b>cresta aumento</b>	<b>alveolar</b>	rhBMP-2/ACS rhBMP-2/Bio-Oss® rhBMP-2/β-TCP/HA rhBMP-2/DBM	Aprobado	Confirmado
<b>hendidura reconstrucción</b>	<b>alveolar</b>	rhBMP-2/ACS rhBMP-2/hidrogel rhBMP-2/DBM	No aprobado	Prometedor
<b>MRONJ</b>		rhBMP-2/ACS rhBMP-2/PRF	No aprobado	Prometedor
<b>Trauma maxilofacial</b>		No aplica	No aprobado	No confirmado

Tomado de Uribe, F.; Cantin, M.; Alister, JP; Vilos, C.; Farina, R. & Olate, S. (23)

Desde su introducción al mercado, la rhBMP-2 ha sido una alternativa viable a los injertos autólogos en la regeneración ósea por su capacidad para inducir la diferenciación de células mesenquimatosas en osteoblastos, formando hueso comparable al original (11). Esto elimina la necesidad de una intervención quirúrgica adicional, necesaria para obtener injertos autólogos. Sin embargo, el alto costo de la rhBMP-2 limita su uso extendido. Su empleo en la regeneración periodontal y la oseointegración todavía está en fase de investigación. Un estudio realizado por Wikesjö y colaboradores mostró que la aplicación de rhBMP-2 en defectos periodontales en modelos caninos produjo anquilosis y resorción radicular, y la regeneración del cemento radicular fue mínima. Por lo tanto, el uso de rhBMP-2 en defectos periodontales no es viable en este momento, aunque se espera que futuras investigaciones aclaren su posible aplicación en estos tratamientos(20)

Tabla 2 . Resultados eficacia de la proteína morfogenética ósea en diferentes defectos óseos maxilares

<i>Estudio</i>	<i>Contexto</i>	<i>Resultados</i>
<i>Estudio Nampo et al. (2010)</i>	Aumento del piso del seno en el maxilar posterior	Aumento promedio en la altura del hueso de 8,51 mm sin efectos adversos graves o inesperados
<i>Revisión sistemática y metanálisis</i>	Aumento localizado de la cresta alveolar	Tamaño del efecto general de 0,56; rhBMP-2 incrementa significativamente la altura del

<i>Kawamoto et al. (2002),</i>		hueso alveolar, pero no ofrece un beneficio clínico sustancial sobre el hueso autógeno
<i>Revisión sistemática y metaanálisis 2 (2020) Boyne et al.</i>	Construcción de la hendidura alveolar	Mayor formación de volumen óseo promedio en el grupo de rhBMP-2 (61,11 %) en comparación con el grupo de control (59,12 %); el grupo de control mostró una mayor formación de altura ósea promedio (75,4 %) en comparación con el grupo de rhBMP-2 (61,5 %)
<i>Estudio 2 Mostafa et al. (2014)</i>	Uso de rhBMP-2 en la región craneofacial en animales y humanos	En animales: creación de fisuras alveolares quirúrgicas y comparación con injertos. En humanos: reconstrucción exitosa en 49 de 50 fisuras sin injerto autólogo.
<i>Estudio 3 Xu et al. (2015)</i>	Comparación de rhBMP-2 con injertos de cresta ilíaca en fisuras alveolares	Volumen óseo de fisuras reconstruidas con rhBMP-2 fue del 71,7 % vs. 78,1 % en el grupo de autoinjerto

Tomado de Uribe, F.; Cantin, M.; Alister, JP; Vilos, C.; Farina, R. & Olate, S. (23)

La eficacia del rhBMPs está directamente relacionada con el tipo de vehículo utilizado para su administración, siendo importantes las características del vehículo, como el tamaño de poro y la composición (11) Aunque la rhBMP-2 comercialmente disponible se presenta en un vehículo de colágeno tipo I (ACS), otros vehículos, como el ácido poliláctico, ácido poliglicólico y el ácido poliláctico-glicólico (PLGA), también pueden ser efectivos. Estos polímeros sintéticos ofrecen ventajas sobre los naturales, eliminando el riesgo de transmisión de enfermedades y permitiendo el control de su degradación mediante la composición del polímero.

Un estudio realizado por Kawakatsu y colaboradores demostró la eficacia de la rhBMP-2 en una esponja de PLGA para el aumento vertical de defectos óseos. Sin embargo, aún no se han esclarecido completamente los efectos de las rhBMPs en la regeneración ósea y de los tejidos periodontales, ya que los resultados hasta la fecha no han demostrado claramente las ventajas sobre los injertos óseos en tratamientos de elevación de seno y aumento de reborde alveolar. Es necesario realizar más investigaciones con protocolos estandarizados para definir mejor el papel de las rhBMPs en la regeneración de los tejidos

periodontales y, en el futuro, poder aplicarlas en el tratamiento de la periodontitis y defectos óseos relacionados maxilares.(2)

## **Conclusiones**

Se puede concluir que el estudio de las propiedades y aplicaciones de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), particularmente la rhBMP-2, ha demostrado su eficacia como un agente osteoinductivo clave. Estas proteínas promueven la formación de nuevo tejido óseo al inducir la diferenciación de células mesenquimatosas en osteoblastos. La concentración de BMP en el sitio del injerto es más relevante que la cantidad total administrada, recomendándose una dosis terapéutica de 1,5 mg/ml de rhBMP-2 en solución salina para uso clínico en humanos. Esta dosis ha mostrado ser segura en procedimientos como la elevación del seno maxilar y en la corrección de diversos defectos óseos en maxilares y mandíbulas. No obstante, la eficacia del tratamiento depende de varios factores, incluyendo la dosis administrada; mientras que dosis bajas favorecen la formación de cartílago y una cantidad limitada de hueso, dosis más elevadas estimulan una mayor producción de tejido óseo mediante osificación directa o membranosa. La combinación de BMP con injertos autógenos optimiza este proceso, proporcionando una matriz osteoconductiva, células osteogénicas y factores de crecimiento necesarios para una regeneración ósea eficaz.

## **Referencias**

1. Batallas JL, Portilla FS, Vernimmen FS. Proteína morfogénica ósea en cirugía maxilofacial. Revisión bibliográfica. *MetroCiencia*. 1 de junio de 2019;27(1):39-43.
2. Kovac Z, Cabov T, Blaskovic M, Morelato L. Regeneration of Horizontal Bone Defect in Edentulous Maxilla Using the Allogenic Bone-Plate Shell Technique and a Composite Bone Graft-A Case Report. *Medicina (Kaunas)*. 2 de marzo de 2023;59(3):494.
3. 3574 Melrose dr., Wooster, Ohio, 44691, USA, Deryabin G, Grybauskas S, S'OS Orthognathic Surgery, Vytenio 22-201, Vilnius, Lithuania, Korzinskas T, Private Practice, Bokštų 9, LT-92125 Klaipeda, Lithuania. Application of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 (RhBMP-2) in the Reconstruction of Edentulous Posterior Maxilla: Clinical Protocol, Histological Analysis, and Long-

Term Implant Success and Survival Rates. SVOADE. 29 de noviembre de 2023;4(6):260-72.

4. Grassi FR, Grassi R, Vivarelli L, Dallari D, Govoni M, Nardi GM, et al. Design Techniques to Optimize the Scaffold Performance: Freeze-dried Bone Custom-made Allografts for Maxillary Alveolar Horizontal Ridge Augmentation. *Materials (Basel)*. 19 de marzo de 2020;13(6):1393.

5. Koppens MAJ, Davis H, Valbuena GN, Mulholland EJ, Nasreddin N, Colombe M, et al. Bone Morphogenetic Protein Pathway Antagonism by Grem1 Regulates Epithelial Cell Fate in Intestinal Regeneration. *Gastroenterology*. julio de 2021;161(1):239-254.e9.

6. Vukičević S, Perić M, Oppermann H, Štoković N, Ivanjko N, Erjavec I, et al. Bone morphogenetic proteins: From discovery to development of a novel autologous bone graft substitute consisting of recombinant human BMP6 delivered in autologous blood coagulum carrier. *Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti Medicinske znanosti*. 15 de diciembre de 2020;.(544 =52-53):26-41.

7. Kovac Z, Cabov T, Blaskovic M, Morelato L. Regeneration of Horizontal Bone Defect in Edentulous Maxilla Using the Allogenic Bone-Plate Shell Technique and a Composite Bone Graft—A Case Report. *Medicina*. marzo de 2023;59(3):494.

8.

EFICACIA\_Y\_ACCION\_DE\_LA\_PROTEINA\_Despues\_Modificado\_Con\_Portada.

9. Martín RÁS. Las proteínas óseas morfogenéticas. *Ciencias básicas y aplicaciones en cirugía ortopédica*.

10. Uribe F, Alister J, Vilos C, Fariña R, Olate S. Proteína Morfogenética Ósea y su Opción como Tratamiento de la Fisura Alveolar. *International Journal of Morphology*. 1 de marzo de 2017;35:310-8.

11. First Clinical Case Report of a Xenograft-Allograft Combination for Alveolar Ridge Augmentation Using a Bovine Bone Substitute Material with Hyaluronate (Cerabone® Plus) Combined with Allogeneic Bone Granules (Maxgraft®) - PubMed [Internet]. [citado 7 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37834860/>

12. Use of morphogenetic protein associated with xenogeneic graft for atrophic maxilla reconstruction: case report | Revista Uningá [Internet]. [citado 7 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://revista.uninga.br/uninga/article/view/4213>

13. Current Status of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) in Maxillofacial Surgery: Should It Be Continued? - PubMed [Internet]. [citado 7 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37760107/>
14. Durge KJ, Baliga VS, Sridhar SB, Dhadse PV, Ragit GC. Extraction socket grafting using recombinant human bone morphogenetic protein-2-clinical implications and histological observations. *BMC Res Notes*. 15 de febrero de 2021;14(1):61.
15. Hammoudeh J, Fahradyan A, Gould D, Liang F, Imahiyerobo T, Urbinelli L, et al. A Comparative Analysis of rhBMP-2/DBM vs. ICBG for Secondary Alveolar Bone Grafts in Patients with Cleft Lip and Palate: Review of 501 Cases. *Plastic and reconstructive surgery*. 31 de marzo de 2017;140.
16. Liao J, Wei Q, Zou Y, Fan J, Song D, Cui J, et al. Notch Signaling Augments BMP9-Induced Bone Formation by Promoting the Osteogenesis-Angiogenesis Coupling Process in Mesenchymal Stem Cells (MSCs). *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(5):1905-23.
17. Fisher M, Yee K, Alba B, Tanna N, Bastidas N, Bradley JP. Applications of Bone Morphogenetic Protein-2: Alternative Therapies in Craniofacial Reconstruction. *J Craniofac Surg*. octubre de 2019;30(7):1952-9.
18. Benic GI, Joo MJ, Yoon SR, Cha JK, Jung UW. Primary ridge augmentation with collagenated xenogenic block bone substitute in combination with collagen membrane and rhBMP-2: a pilot histological investigation. *Clin Oral Implants Res*. diciembre de 2017;28(12):1543-52.
19. Thoma DS, Bienz SP, Payer M, Hüsler J, Schmidlin PR, Hämmerle CHF, et al. Randomized clinical study using xenograft blocks loaded with bone morphogenetic protein-2 or autogenous bone blocks for ridge augmentation - A three-dimensional analysis. *Clin Oral Implants Res*. septiembre de 2019;30(9):872-81.
20. Fuchs T, Stolberg-Stolberg J, Michel PA, Garcia P, Amler S, Wähnert D, et al. Effect of Bone Morphogenetic Protein-2 in the Treatment of Long Bone Non-Unions. *J Clin Med*. 6 de octubre de 2021;10(19):4597.
21. Kim NH, Jung SK, Lee J, Chang PS, Kang SH. Modulation of osteogenic differentiation by Escherichia coli-derived recombinant bone morphogenetic protein-2. *AMB Express*. 10 de agosto de 2022;12(1):106.
22. Son HJ, Lee MN, Kim Y, Choi H, Jeong BC, Oh SH, et al. Bone Generation Following Repeated Administration of Recombinant Bone Morphogenetic Protein 2. *Tissue Eng Regen Med*. febrero de 2021;18(1):155-64.

23. Dietz N, Sharma M, Kelly M, Ugiliweneza B, Wang D, Osorio J, et al. Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Use in Adult Spinal Deformity Surgery: Comparative Analysis and Healthcare Utilization at 24 Months' Follow-up. *Global Spine J.* enero de 2022;12(1):92-101.
24. Lee J, Jang J, Cha SR, Lee SB, Hong SH, Bae HS, et al. Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Priming of Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Acute Lung Injury by Inducing Regulatory T Cells. *Immune Netw.* diciembre de 2023;23(6):e48.
25. Effects of Bone Morphogenetic Protein-2 on Neovascularization During Large Bone Defect Regeneration - PubMed [Internet]. [citado 7 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30973074/>