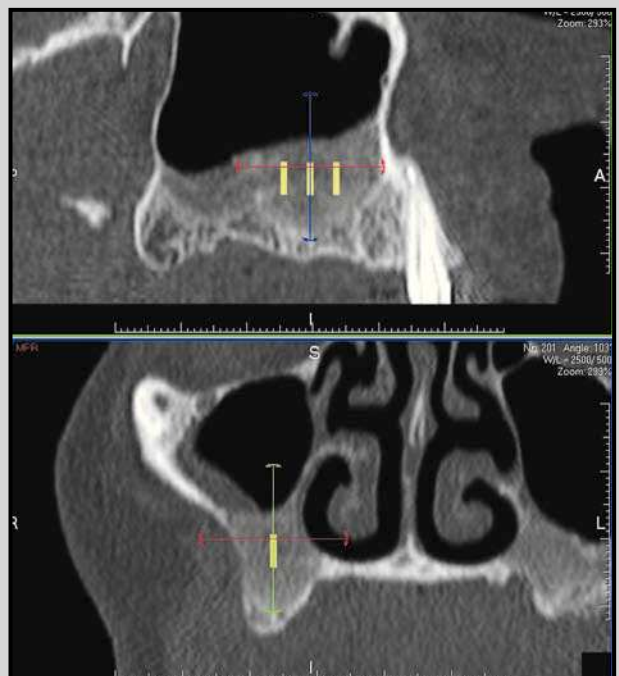
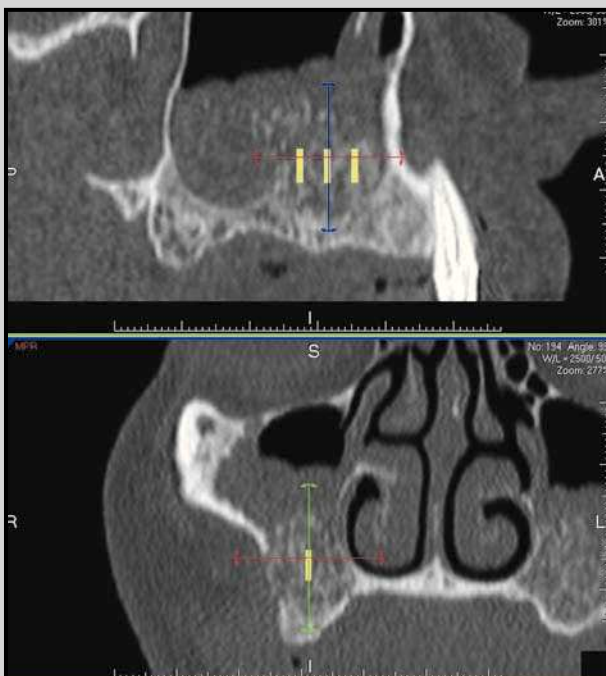
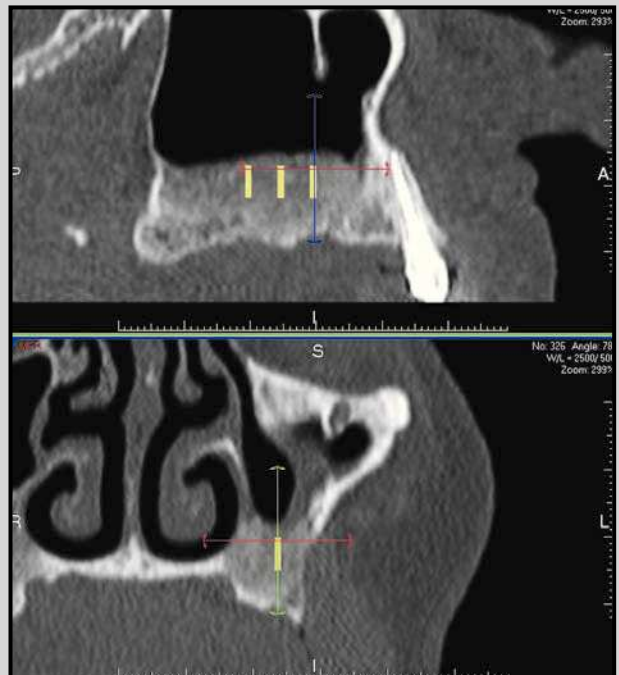
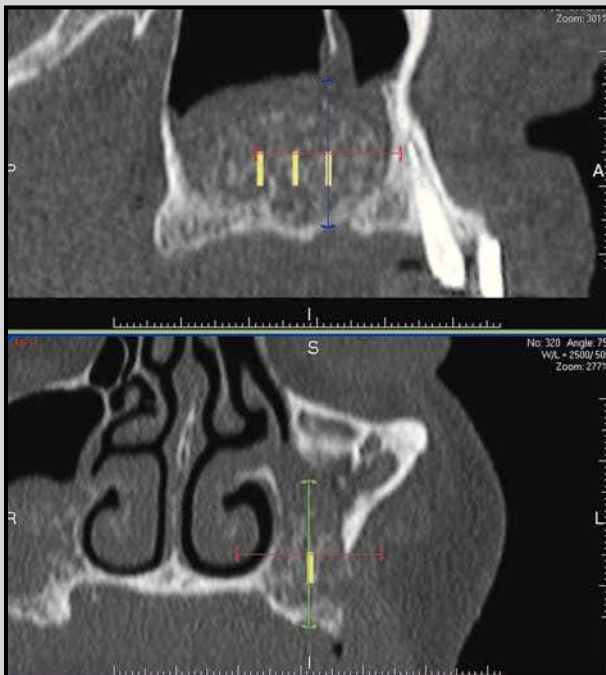
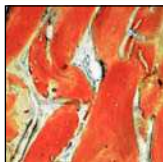




Aumento del seno maxilar utilizando la proteína morfogenética ósea recombinante 2 impregnada en una esponja de colágeno acelular en combinación con un injerto óseo de sustitución mineralizado: informe de 3 casos



Dennis P. Tarnow, DDS¹/Stephen S. Wallace, DDS²/
Stuart J. Froum, DDS¹/Alessandro Motroni, MS⁴/
Hari S. Prasad, BS, MDT⁵/Tiziano Testori, MD, DDS, FICD³

El objetivo de este informe de casos fue valorar si pueden añadirse injertos óseos de sustitución (xenoinjertos y aloinjertos) a una proteína morfogenética ósea 2 impregnada en una esponja de colágeno acelular (rhBMP-2/ACS) de forma eficaz para: 1) reducir el encogimiento del injerto observado al utilizar rhBMP-2/ACS sola, 2) reducir el volumen y la dosis necesaria de rhBMP-2, y 3) preservar la osteoinductividad demostrada por rhBMP-2/ACS cuando se utiliza sola. Los criterios de valoración primarios fueron el análisis histomorfométrico de la producción de hueso vital y el análisis de las tomografías computarizadas seriadas para determinar las variaciones en la densidad y estabilidad del injerto óseo. A lo largo de los 6 meses que duró esta investigación, la densidad de los injertos óseos tendió a aumentar (en mayor grado con los xenoinjertos que con los aloinjertos). El aumento de la densidad con los aloinjertos probablemente fue consecuencia de la compresión del injerto óseo de sustitución mineralizado y de la formación de hueso vital, observada histológicamente. La pérdida de volumen fue mayor con la dosis de 4 esponjas que con la de 2 esponjas debido a la compresión y reabsorción de las mismas. La formación de hueso vital en los casos de aloinjerto osciló entre el 36 y el 53 %, pero, dado el tamaño reducido de la muestra, no fue posible determinar ninguna diferencia significativa entre la dosis de 5,6 ml (4 esponjas) y la de 2,8 ml (2 esponjas). La histología mostró hueso esponjoso sólido de nueva formación con solamente restos mínimos de aloinjerto residual, que parecieron haber sufrido una remodelación o una reabsorción acelerada mediada por la rhBMP-2. (Rev Int Odontol Restaur Period 2010;14:136-147.)

¹Private Practice, New York, New York, USA.

²Private Practice, Waterbury, Connecticut, USA.

³Head, Section of Implant Dentistry and Oral Rehabilitation, Department of Odontology, Galeazzi Institute, IRCCS, University of Milan, Milan, Italy.

⁴Director, Applied Medical Imaging Research Group, Milan, Italy.

⁵Senior Research Scientist, Hard Tissue Research Laboratory, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA.

Correspondencia: Dr Stephen S. Wallace, 140 Grandview Avenue, Waterbury, CT 06708; fax: 203-573-0773; e-mail: sswdds.sinus@sbcglobal.net.

El aumento del seno maxilar ha demostrado ser una forma predecible para corregir deficiencias en la altura del hueso alveolar y permite colocar implantes con una buena predictibilidad. Las revisiones basadas en la evidencia han demostrado resultados positivos utilizando una amplia variedad de materiales de injerto, como el hueso autólogo, los aloinjertos y los xenoinjertos¹⁻⁴.

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) constituyen una familia de proteínas osteoinductores capaces de estimular las células mesenquimatosas del hospedador para formar hueso nuevo. Descubiertas⁵ y nombradas⁶ por Marshal Urist, y posteriormente purificadas y clonadas⁷⁻⁹, en la actualidad se conocen de 15 a 20 BMP humanas. Como mínimo 6 de ellas (BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7 y BMP-9) son osteoinductores. Por el momento, solamente se dispone de la BMP-2 en su forma recombinante y está autorizada para el aumento de seno.

En 2007 se comercializó la BMP-2 recombinante humana (rhBMP-2) para su aplicación clínica en cirugía oral. El injerto óseo autó-

logo de sustitución Infuse Bone Graft (Medtronic) ha sido autorizado para su uso en el aumento sinusal y en los aumentos localizados de cresta alveolar asociados a los alveolos de extracción. Está formado por rhBMP-2 a una concentración de 1,5 mg/ml combinada con una esponja de colágeno reabsorbible (ACS; Heliostat). La dosis total de tratamiento está determinada por el número de esponjas utilizadas, dado que existe una dosis máxima que puede ser absorbida por las ACS de 1 x 3 pulgadas proporcionadas.

Un ensayo clínico de dosificación multicéntrico, aleatorizado y controlado realizado por Boyne y cols.¹⁰ y un estudio fundamental de 160 pacientes realizado por Triplett¹¹ han demostrado resultados positivos al utilizar Infused Bone Graft en casos de aumento del seno maxilar. Los estudios citados, sin embargo, indican que se requiere un amplio aumento de la membrana sinusal para colocar un volumen suficiente de injertos rhBMP-2/ACS. Los resultados indican, además, que se produce un considerable encogimiento del injerto, se obtiene una baja densidad inicial de injerto, y el coste es elevado cuando se utiliza un injerto óseo autólogo de sustitución como único material de injerto para el aumento sinusal.

Los objetivos de los siguientes informes de casos clínicos fueron determinar un método adecuado de incorporación de un injerto óseo de sustitución mineralizado al Infuse Bone Graft y comparar dos dosis diferentes de esta combinación. Se presentan los resultados clínicos e histológicos conseguidos tras el uso

no aprobado del injerto óseo Infuse combinado con un xenoinjerto o un aloinjerto. Los autores proponen un método para reducir la contracción del injerto, mejorar su densidad, y reducir el coste del procedimiento a la vez que se mantiene una formación de hueso vital excelente.

Materiales y métodos

Tres pacientes con un hueso crestral residual menor de 4 mm que requerían un aumento de seno bilateral para la colocación de un implante fueron tratados en dos clínicas privadas utilizando la misma técnica quirúrgica aunque difirió la forma de injertar los senos. Antes del tratamiento se obtuvo el consentimiento informado y se realizaron estudios de imagen tridimensionales para el diagnóstico y para documentar el estado prequirúrgico. Los senos de todos los pacientes estaban sanos, ninguno de ellos era fumador y no presentaban contraindicaciones frente a la intervención de injerto sinusal.

Tras levantar un colgajo mucoperióstico de grosor total para exponer la pared sinusal lateral, se utilizó piezocirugía para poder penetrar lateralmente en el seno. Se realizó una osteotomía completa y se retiró el hueso de la ventana lateral. Se logró liberar inicialmente la membrana sinusal con un elevador piezoeléctrico y posteriormente se extendió hacia la pared medial del seno mediante elevadores manuales. No se observaron perforaciones. La preparación de la rhBMP-2/ACS comenzó aproximadamente 30 min antes



Figuras 1a (izquierda) y 1b (derecha)
Esponja de colágeno con el xenoinjerto enrollado en un cilindro y colocado en el seno.



Figuras 1c (izquierda) y 1d (derecha)
Esponja de colágeno (recortada) con el xenoinjerto en forma de composite y colocado en el seno.



de su uso clínico. Esto permitió disponer de los 15 min obligatorios para que la rhBMP-2 se uniese a la esponja de colágeno. Posteriormente se injertaron los senos con injerto sustitutivo de hueso Infuse combinado con un xenoinjerto (paciente 1) o un aloinjerto (pacientes 2 y 3), como se describe en los siguientes informes de los casos. No se utilizaron membranas de barrera en la ventana lateral. Las tomografías computerizadas (TC) de seguimiento se realizaron 1 semana después de la intervención (todos los pacientes), 3 meses después de la intervención (paciente 1) y 6 meses después de la misma (todos los pacientes).

Paciente 1

El tratamiento de este paciente se planificó para comprobar dos combinaciones diferentes de Infuse

Bone Graft a una concentración de 1,5 mg/ml/ACS con un xenoinjerto (Bio-Oss, Osteohealth). La mitad de las partículas medían 0,5 a 1 mm y la otra mitad 1 a 2 mm. El lado derecho se trató con 3 esponjas recubiertas con el xenoinjerto y luego enrolladas en forma de cilindro (figuras 1a y 1b). En el lado izquierdo las 3 esponjas se cortaron en tiras y se mezclaron con el xenoinjerto como un injerto composite (figuras 1c y 1d). Obsérvese que el volumen total de la rhBMP-2 fue el mismo en cada lado, y solamente difirió el método de formulación del injerto.

Pacientes 2 y 3

El tratamiento de estos pacientes se planificó para comprobar dos volúmenes diferentes de Infuse Bone Graft a una concentración de 1,5 mg/ml/esponja de ACS combi-

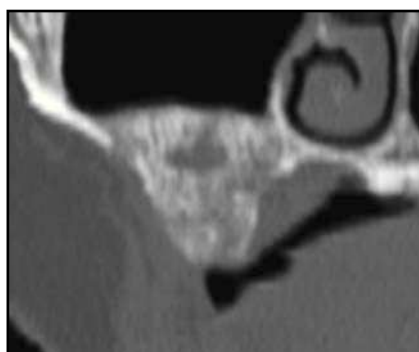
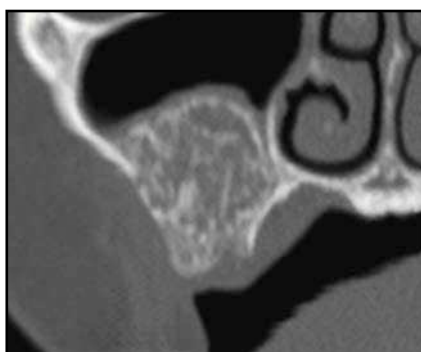
nado con un aloinjerto mineralizado (Allosource, Community Tissue Services) utilizando el protocolo del composite del paciente 1. De nuevo, la mitad de las partículas medían de 0,5 a 1 mm y la otra mitad de 1 a 2 mm. Si bien la concentración de rhBMP-2 fue la misma en cada esponja (1,5 mg/ml), el volumen total de rhBMP-2/ACS en el lado derecho, de cuatro esponjas, fue el doble que en el lado izquierdo con dos esponjas (5,6 ml frente a 2,8 ml). En el paciente 2, las esponjas se colocaron poco compactadas y en el caso 3 se comprimieron tras un período de unión de 15 min para retirar el exceso de agua.

Seguimiento

En los pacientes 2 y 3 se realizaron TC una semana después de la cirugía y 6 meses después del injerto. A los 6 meses de la cirugía se obtu-



Figuras 1e a 1g Paciente 1: TC paraaxiales del seno derecho (técnica del cilindro) realizadas (izquierda) inmediatamente después de la cirugía, (centro) 3 meses después de la cirugía, y (derecha) 6 meses después de la cirugía.



Figuras 1h a 1j Paciente 1: TC paraaxiales del seno izquierdo (técnica composite) realizadas (izquierda) inmediatamente después de la cirugía, (centro) 3 meses después de la cirugía, y (derecha) 6 meses después de la cirugía.

vieron muestras histológicas bilaterales de 3 x 10 mm del aspecto distal superior de la ventana lateral mediante un trépano en ambos pacientes. Las muestras se colocaron en formalina con tampón neutro y se enviaron al Hard Tissue Research Laboratory donde se prepararon los núcleos no descalcificados según la técnica de corte-pulido de Donath y Breuner¹² y Rohrer y Schubert¹³. Se realizó el análisis histomorfométrico como en anteriores artículos del mismo grupo de autores¹⁴ para deter-

minar los porcentajes de hueso vital, material residual del injerto y tejido conjuntivo y médula ósea. Las mediciones del aumento de altura del hueso se obtuvieron a partir de proyecciones paraaxiales idénticas de las TC realizadas 1 semana y 6 meses después de la cirugía. Los registros de la densidad del injerto óseo obtenidos de las TC se expresaron en unidades Hounsfield (UH).

En el paciente 1, se obtuvieron TC al cabo de 1 semana y 3 y 6 meses de la cirugía. Se realizaron las

mismas mediciones de ganancia de altura y densidad ósea en los pacientes 2 y 3 que en el paciente 1.

Resultados

Paciente 1

Las figuras 1e a 1j presentan las proyecciones paraaxiales de las TC de esta situación bilateral injertada con Infuse Bone Graft y un xenoinjerto en configuraciones cilíndrica y

Tabla 1 Paciente 1: densidad del injerto (UH) y altura del hueso crestral (mm)

	Densidad (derecha, cilindro)	Densidad (izquierda, composite)	Ganancia de altura (cilindro)	Ganancia de altura (composite)
Inmediatamente postcirugía	194	352	22,7	23,7
3 meses postcirugía	452	705	17,8	19,4
6 meses postcirugía	538	950	15,1	18,8

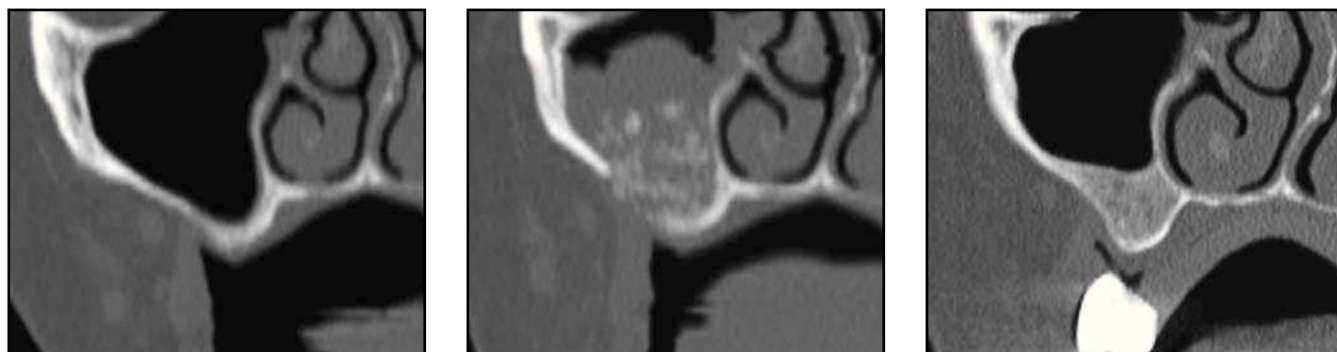
composite. Se evidencia una contracción moderada en el intervalo existente entre la finalización de la cirugía y los 3 meses. La contracción entre los 3 y los 6 meses se produjo en un menor grado. La densidad inicial obtenida con la técnica composite fue mayor que la obtenida con la técnica del cilindro (352 frente a 194 UH). La densidad final del injerto también fue mayor (950 frente a 538 UH) y la cantidad de contracción del injerto fue menor en el grupo composite (4,9 frente a 7,6 mm). La tabla 1 presenta la densidad del injerto en 3 intervalos de tiempo y el aumento de la altura del hueso crestral en esos mismos intervalos.

Paciente 2

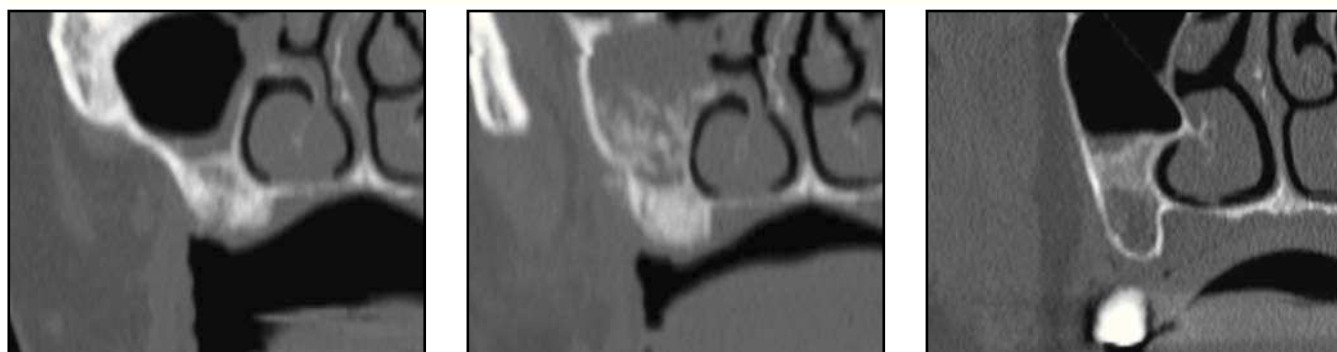
Las figuras 2a a 2f muestran proyecciones paraaxiales representativas de un caso bilateral injertado con Infuse Bone Graft y aloinjerto en las configuraciones de cuatro esponjas (figuras 2a a 2c, lado derecho) y dos esponjas (figuras 2d a 2f, lado

izquierdo). Se produjo una amplia contracción y reabsorción en ambos lados a los 6 meses. Se logró una densidad elevada inicial cuando se utilizaron menos esponjas (menor volumen) para injertar el seno (315 frente a 295 UH) y este aumento de la densidad se mantuvo a los 6 meses (399 frente a 295 UH). La contracción del injerto durante el período de 6 meses fue mucho mayor en el injerto de cuatro esponjas que en el de dos (6 frente a 2,4 mm) (tabla 2).

Las figuras 2g a 2l presentan las muestras histológicas representativas del paciente 2. Estas muestras fueron similares en los dos lados, siendo el porcentaje de hueso vital del 46 y el 53 % en los lados de las cuatro y las dos esponjas, respectivamente. El hueso vital maduro e inmaduro predominó en la porción mineralizada de las muestras. Se evidenciaron numerosos vasos sanguíneos y muchas superficies presentaron actividad osteoblástica con formación de osteoides. Apenas existieron indicios de aloinjerto residual.



Figuras 2a a 2c Paciente 2: TC paraaxiales del seno derecho (4 esponjas) realizadas (izquierda) antes de la cirugía, (centro) inmediatamente después de la cirugía, y (derecha) 6 meses después de la cirugía.



Figuras 2d a 2f Paciente 2: TC paraaxiales del seno izquierdo (2 esponjas) realizadas (izquierda) antes de la cirugía, (centro) inmediatamente después de la cirugía, y (derecha) 6 meses después de la cirugía.

Tabla 2 Pacientes 2 y 3: densidad del injerto (UH) y ganancia de altura del hueso (mm)				
	Densidad (derecha, 4-esponjas)	Densidad (izquierda, 2-esponjas)	Ganancia de altura (4-esponjas)	Ganancia de altura (2-esponjas)
Paciente 2				
Inmediatamente postcirugía	229	315	17,4	19,0
6 meses postcirugía	295	399	11,4	16,6
Paciente 3				
Inmediatamente postcirugía	189	233,4	17,2	15,2
6 meses postcirugía	213	185,7	12,4	13,6



Figuras 2g y 2h Biopsia ósea del paciente 2. Se observa hueso maduro vital con trabéculas bien formadas y predominantemente hueso esponjoso rodeado de tejido conjuntivo (azul de Sevenel y picrofucsina de van Gieson; 20× [izquierda] y 40× [derecha]).

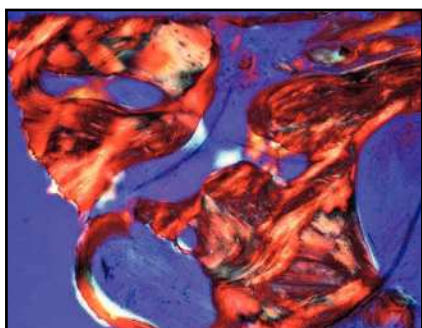
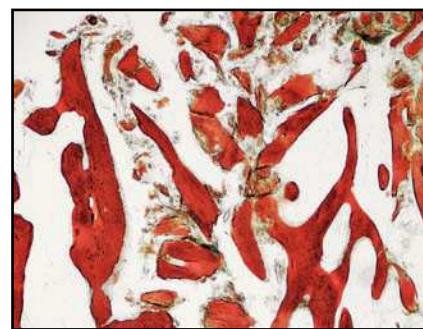


Figura 2i (izquierda) Imagen a aumento medio del paciente 2. La imagen polarizada muestra que la mayoría del hueso es laminar y presenta varias fases de mineralización (azul de Sevenel y picrofucsina de van Gieson; 100×).

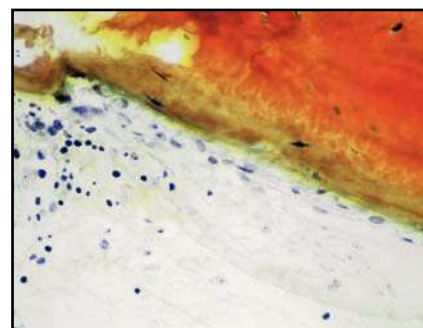


Figura 2j (derecha) Imagen a gran aumento que muestra el hueso de reciente formación (rojo), el osteoide (amarillo/verde) y los osteoblastos adyacentes (azul de Sevenel y picrofucsina de van Gieson; 200×).

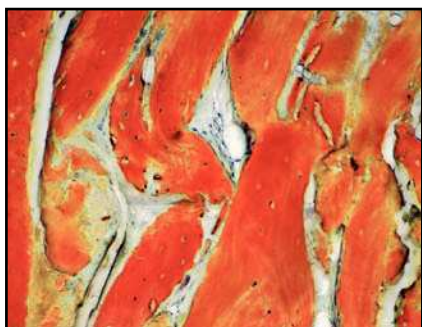


Figura 2k (izquierda) Hueso de reciente formación y hueso vital mineralizado con osteocitos visibles en lagunas. Obsérvese la presencia de múltiples vasos sanguíneos (azul de Sevenel y picrofucsina de van Gieson; 200×).

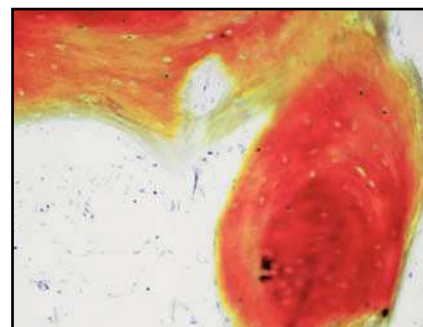


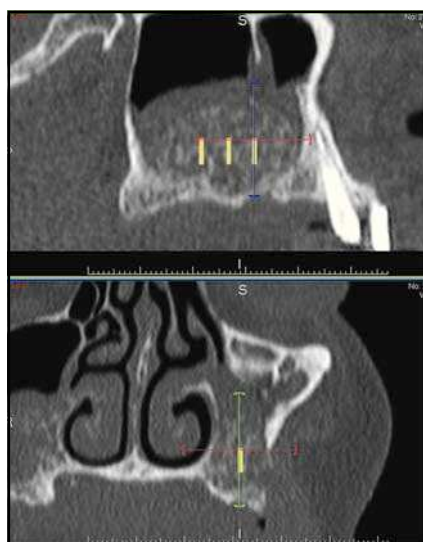
Figura 2l (derecha) Hueso de reciente formación en diferentes fases de mineralización. Se observa principalmente hueso maduro (rojo oscuro), hueso inmaduro (rojo claro) y osteoides (amarillo). La zona superior muestra un hallazgo raro de una partícula de aloinjerto remineralizada (azul de Sevenel y picrofucsina de van Gieson; 200×).

Paciente 3

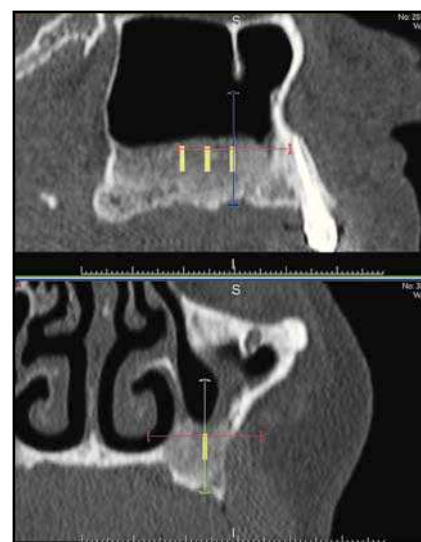
En este paciente se midió de forma exacta la contracción volumétrica utilizando una técnica computerizada que segmenta de forma tridimensional el volumen sinusal mediante variaciones en la densidad, determinadas en UH (Materialise Mimics versión 12-11).

Esta técnica permitió diferenciar entre el volumen ocupado por el injerto óseo y la amplia respuesta inflamatoria observada en el seno. Esta inflamación se había resuelto en la TC realizada a los 6 meses de la cirugía sin necesidad de intervención. El análisis volumétrico reveló un encogimiento similar en los lados de las cuatro y las dos esponjas (10,1

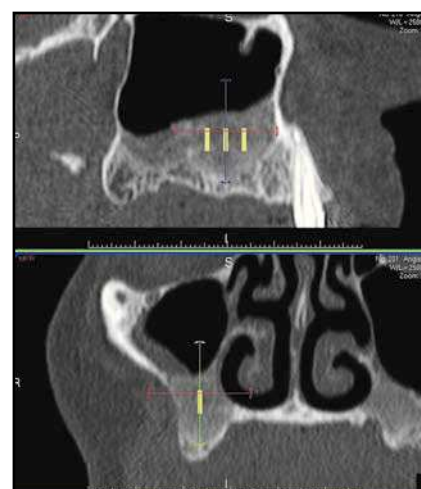
y 9,8 %, respectivamente). El porcentaje de hueso vital en estos senos no pareció verse afectado de forma adversa por el proceso de compresión en los lados de las cuatro y las dos esponjas (36 y 45,5 %, respectivamente). Las figuras 3a, 3b, 3c y 3d muestran los senos derecho e izquierdo, respectivamente inmediatamente tras la cirugía y a



Figuras 3a y 3b Paciente 3: TC paraaxiales del seno derecho (4 esponjas) realizadas (izquierda) inmediatamente después de la cirugía, y (derecha) 6 meses después de la cirugía. Obsérvese la pérdida del volumen del injerto y la resolución de la inflamación a los 6 meses.



Figuras 3c y 3d Paciente 3: TC paraaxiales del seno izquierdo (2 esponjas) realizadas (izquierda) inmediatamente después de la cirugía, y (derecha) 6 meses después de la cirugía. Obsérvese la pérdida del volumen del injerto y la resolución de la inflamación a los 6 meses.



los 6 meses de la intervención. Las «sondas» utilizadas para las mediciones de la densidad pueden apreciarse en el injerto. La densidad no aumentó de forma significativa durante el período de 6 meses como consecuencia de la reabsorción completa del aloinjerto.

La tabla 2 presenta la densidad del injerto de los pacientes 2 y 3 en dos intervalos de tiempo después

de la intervención y el aumento de la altura ósea en esos mismos intervalos. El análisis histomorfométrico de los pacientes 2 y 3 se presenta en la tabla 3.

Discusión

Otros estudios que han utilizado la rhBMP-2/ACS para el aumento del

seno incluyen uno sobre su seguridad, eficacia y viabilidad clínica realizado por Nevins y cols. en un modelo caprino¹⁵; un estudio piloto realizado en seres humanos por Boyne y cols. sobre seguridad y eficacia¹⁶; y un ensayo clínico aleatorizado y controlado realizado por Boyne y cols.¹⁰. Si bien el criterio de valoración final de la supervivencia del implante en el ensayo controla-

Tabla 3 Análisis histomorfométrico (6 meses) de Infuse Bone Graft + aloinjerto en los pacientes 2 y 3

	% hueso vital	% injerto residual	% médula
Paciente 2			
Derecha (4 esponjas)	46	0	54
Izquierda (2 esponjas)	53	0	47
Paciente 3			
Derecha (4 esponjas)	36	0	64
Izquierda (2 esponjas)	46	0	55

do de Boyne fue bastante positivo¹⁰, el resultado postoperatorio con respecto a la formación ósea requiere una consideración adicional. A pesar de que todos los pacientes excepto uno formaron hueso nuevo, en el 15 % de los casos no existió un volumen o densidad suficientes para la inserción del implante en su momento. Además, los aumentos de seno en este estudio con Infuse Bone Graft como único material de injerto utilizaron una dosis total promedio de 8,9 mg (cohorte de 0,75 mg/ml) y 20,8 mg (cohorte de 1,50 mg/ml), con un volumen total de injerto de las esponjas ACS de 11,9 y 13,8 ml, respectivamente.

Es probable que la pérdida de volumen del injerto y la baja densidad temprana estuvieran relacionadas con el encogimiento, la compresión o la reabsorción del material transportador del colágeno antes de la formación de hueso nuevo. Esta pérdida de volumen posiblemente pueda prevenirse añadiendo una matriz de soporte mineralizada. Además, es posible aumentar tanto

la densidad como la velocidad de formación de hueso vital gracias a la adición de una matriz mineralizada osteoconductora.

Los xenoinjertos, cuando se utilizan solos en injertos de seno, han demostrado mantener la altura conseguida en el momento de la colocación del injerto y también han demostrado ser muy osteoconductores¹⁷. Se han demostrado resultados similares pero peor documentados con los aloinjertos mineralizados¹⁸.

La esponja transportadora de colágeno no puede sencillamente ser retirada y sustituida por un injerto óseo mineralizado ya que es esencial para la dinámica de liberación de la rhBMP-2 y, por tanto, para su eficacia. Si no se permite que la rhBMP-2 se una a la esponja, será eliminada rápidamente a través de la circulación sistémica. La esponja de colágeno une el 95 % de la rhBMP-2 a la zona y la va liberando durante un período de 10 a 14 días. Además, esta unión permanece intacta, incluso tras manejos bruscos de la esponja de colágeno durante su colocación¹⁹.

La contracción de estos injertos debido a la reabsorción de la esponja debe tenerse en cuenta en el momento de la colocación del injerto. Para asegurar que se formará una cantidad de hueso suficiente, el injerto debe colocarse más elevado de lo requerido para la colocación definitiva del implante.

En el paciente 1 de este estudio, la densidad observada en la TC realizada inmediatamente tras la cirugía fue el resultado solamente de la presencia del xenoinjerto y fue más uniforme cuando los materiales se mezclaron como injerto composite (lado izquierdo). El aumento de la densidad en los períodos de tiempo de 3 y 6 meses pudo deberse en parte a la formación de hueso nuevo, pero probablemente influyó más la compresión del xenoinjerto causada por la contracción y la reabsorción de las esponjas.

En los pacientes 2 y 3 se utilizaron cuatro esponjas en el lado derecho (volumen de 5,6 ml) y dos esponjas en el lado izquierdo (volumen de 2,8 ml). El contenido de aloinjerto

fue mayor en el lado izquierdo que en el derecho ya que el volumen ocupado por las esponjas fue menor. En el paciente 2 los injertos de los lados de las cuatro y las dos esponjas presentaron un volumen similar en la radiografía realizada inmediatamente tras la cirugía. A los 6 meses se observó una sinifivicativa contracción en ambos lados, siendo más amplia en el lado de las cuatro esponjas que en el de las dos esponjas. En el paciente 3 la cotraccción fue mínima (aproximadamente del 10 %) y similar en ambos lados. La única diferencia entre los pacientes 2 y 3 fue la compactación de las esponjas en el momento de la colocación del injerto en el paciente 3. Se observó la presencia de hueso vital maduro e inmaduro, al igual que una amplia red vascular. La casi completa ausencia de aloinjerto residual en ambos pacientes sugiere un proceso de remodelación acelerado o una reabsorción del aloinjerto mediada por la rhBMP-2.

Conclusiones

Dado que estos resultados proceden de solamente 3 pacientes, se observó lo siguiente:

- Cabe esperar una contracción del injerto a pesar de la adición de un xenoinjerto o un aloinjerto.
- La técnica composite dio lugar a una mayor densidad y a una menor contracción que la técnica del cilindro.
- La contracción fue menor y la densidad mayor con un xenoinjerto en comparación con un aloinjerto.
- La contracción pareció estar correlacionado de forma positiva con el número de esponjas presentes.
- La contracción fue menor cuando las esponjas se comprimieron tras la unión de la rhBMP-2.
- La formación de hueso vital fue similar con los dos volúmenes estudiados de rhBMP-2/ACS.

Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados y controlados adicionales para hallar protocolos que aumenten a la densidad del injerto y favorezcan el mantenimiento del volumen injertado a la vez que se genera una cantidad aceptable de hueso vital. En este momento se desconocen los efectos de la adición de injertos óseos de sustitución mineralizados y de los diferentes volúmenes de rhBMP-2/ACS combinados con injertos mineralizados en la supervivencia del implante.

Bibliografía

1. Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:328–343.
2. Del Fabbro, Testori T, Francetti L, Weinstein R. Systematic review of survival rates for implants placed in the grafted maxillary sinus. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24:565–577.
3. Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22 suppl:49–70 [erratum 2008;23:56].
4. Pjetursson BE, Tan WC, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. *J Clin Periodontol* 2008;35(8 suppl):216–240.

5. Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. *Science* 1965;150:893–899.
6. Urist MR, Mikulski AJ, Nakagawa M, Yen K. A bone matrix calcification-initiator non-collagenous protein. *Am J Physiol* 1977; 232:C115–127.
7. Wang EA, Rosen V, Cordes P, et al. Purification and characterization of other distinct bone-inducing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:9489–9488.
8. Wang EA, Rosen V, D'Alessandro JS, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:2220–2224.
9. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, et al. Novel regulators of bone formation: Molecular clones and activities. *Science* 1988;242:1528–1534.
10. Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, et al. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1693–1707.
11. Triplett RG. Bone augmentation of the maxillary sinus floor with rh-BMP-2. In Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Wisner-Lynch LA (eds). *Tissue Engineering*, ed 2. Chicago: Quintessence, 2008:186–202.
12. Donath K, Breuner G. A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. The Säge-Schliff (sawing and grinding) technique. *J Oral Pathol* 1982;11:318–326.
13. Rohrer MD, Schubert CC. The cutting-grinding technique for histologic preparation of undecalcified bone and bone-anchored implants. Improvements in instrumentation and procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:73–78.
14. Froum SJ, Tarnow DP, Wallace SS, Rohrer MD, Cho SC. Sinus floor elevation using anorganic bovine bone matrix (Osteo-Graf/N) with and without autogenous bone: A clinical, histologic, radiographic, and histomorphometric analysis—Part 2 of an ongoing prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18: 528–543.
15. Nevins M, Kirker-Head C, Nevins M, Wozney JA, Palmer R, Graham D. Bone formation in the goat maxillary sinus induced by absorbable collagen sponge implants impregnated with recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996;16: 8–19.
16. Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997;17:11–25.
17. Iezzi G, Scarano A, Mangano C, Cirotti B, Piattelli A. Histologic results from a human implant retrieved due to fracture 5 years after insertion in a sinus augmented with anorganic bovine bone. *J Periodontol* 2008;79:192–198.
18. Froum SJ, Wallace SS, Elian N, Cho SC, Tarnow DP. Comparison of mineralized cancellous bone allograft (Puros) to anorganic bovine bone matrix (Bio-Oss) for sinus augmentation: Histomorphometry at 26 to 32 weeks after grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:543–554.
19. Hsu HP, Zanella JM, Peckham SM, Spector M. Comparing ectopic bone growth induced by rhBMP-2 on an absorbable collagen sponge in rat and rabbit models. *J Orthop Res* 2006;24:1660–1669.