

DISTRACCIÓN ÓSEA DEL TERCIO MEDIO FACIAL EN MALFORMACIONES CRÁNEO-MAXILOFACIALES

MIDFACE BONE DISTRACTION IN CRANIOMAXILOFACIAL DISORDERS

DR. CRISTIÁN ERAZO C.(1), DR. MARCO RÍOS V. (1), DRA. EKATERINA TRONCOSO O. (1), DR. GUILLERMO QUEZADA R. (2)

(1) División de Cirugía Plástica, Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

(2) División de Cirugía de Cabeza, Cuello y Plástica Máxilo-Facial, Departamento de Cirugía Campus Sur, Universidad de Chile, Hospital Barros Luco Trudeau. Santiago, Chile.

Email: crerazo@hotmail.com

RESUMEN

El presente artículo pretende describir los principios fisiológicos, biomecánicos y clínicos en los que se basa la distracción del esqueleto facial, centrándonos en el tercio medio. Se mostrarán sus principales indicaciones y aplicaciones, además de las diferentes alternativas quirúrgicas y dispositivos de distracción y mencionando sus principales complicaciones.

Palabras clave: Distracción osteogénica, distractor, cirugía craneofacial, tercio medio facial.

SUMMARY

This article aims to describe the physiological, biomechanical and clinical principles on which the distraction of facial skeleton is based, focusing on the midface, specifying its main indications and applications, showing different surgical alternatives and distraction devices and mentioning its major complications.

Key words: Osteogenic distraction, distractor, craniofacial surgery, midface.

INTRODUCCIÓN

El empleo de fuerzas mecánicas como: tracción y tensión ha sido descrito en distintos campos de la cirugía plástica para obtener una hiperplasia de tejidos (1). Esta estrategia es considerada por algunos como una de las primeras formas de aplicación clínica de la ingeniería tisular y ha sido clave para el desarrollo de distintos dispositivos para dirigir dichas fuerzas como: expansores cutáneos, distractores óseos o sistemas de presión negativa, siendo el más reciente de ellos el BRAVA (2). El principio de distracción osteogénica fue inicialmente descrito por Codivilla en 1905 para cirugía ortopédica (3), sin embargo, es Ilizarov quien mediante meticulosos experimentos en huesos largos, a lo largo de 35 años de estudios clínicos, sistematiza los efectos del crecimiento e hiperplasia ósea en respuesta a la tensión (4, 5).

El primero en llevar los principios de distracción a la cara y específicamente a la mandíbula fue McCarthy en 1992, describiendo técnicas que se ocupan ampliamente hasta el día de hoy en los distintos segmentos del macizo facial (6, 7). Los principios de distracción osteogénica se basan en tres fases: latencia, activación y consolidación. La **latencia** se define

como el periodo inmediatamente posterior a la osteotomía, que permite el desarrollo del callo blando, generalmente considerado entre 5 a 7 días. Se caracteriza por la formación de un hematoma, sobre el que se produce una invasión de células inflamatorias, seguida de la aparición de células osteoprogenitoras y de la formación de neovasculatura. Los fibroblastos proliferan y producen colágeno. Posteriormente, se continúa con la fase de **activación**, en la cual se manipula el dispositivo de distracción, generando mediante una tracción secuencial y progresiva, el movimiento deseado, generalmente a la velocidad de 1 mm al día, hasta lograr la distancia requerida. La tercera y última fase es la **consolidación**, que se caracteriza por la mantención de la separación entre ambos segmentos de la osteotomía para permitir que el tejido óseo neoformado entre ellos adquiera madurez histológica y mecánica. En esta fase el callo óseo se mineraliza, osifica y es reemplazado por hueso nuevo. Típicamente, la fase de consolidación contempla el doble de tiempo requerido para la activación. Las tres fases anteriores constituyen el protocolo de Ilizarov diseñado para el alargamiento de huesos endocondrales de la extremidad inferior (4, 5).

En el esqueleto craneofacial el protocolo óptimo de distracción no está totalmente definido (8, 9), existiendo múltiples dispositivos que se ocupan con protocolos de distracción distintos (10). El presente artículo pretende revisar los principios fisiológicos, biomecánicos y clínicos en los cuales se basa la distracción del esqueleto facial, mostrar un ejemplo y mencionar sus principales complicaciones.

PRINCIPIOS BIOMECÁNICOS

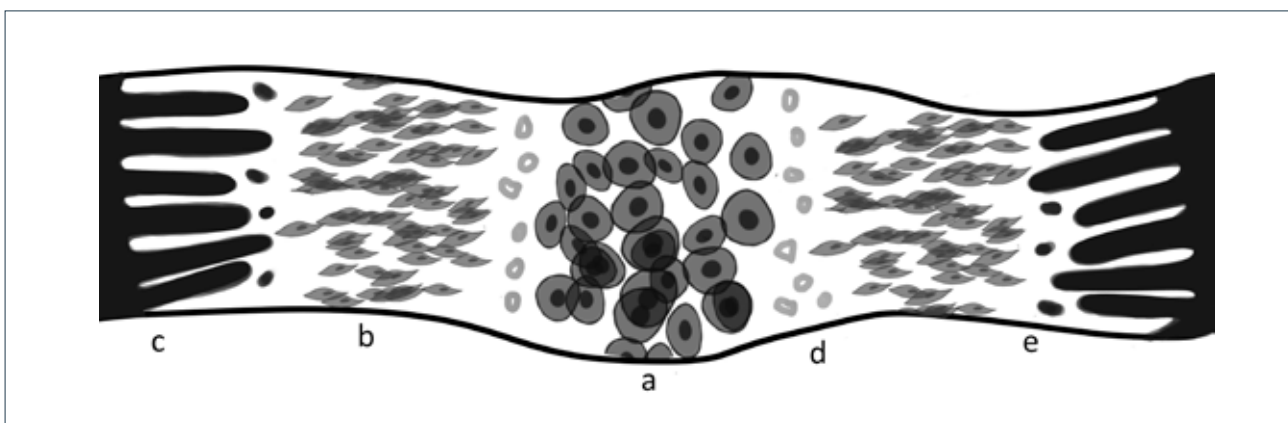
La distracción ósea se basa en el uso de fuerzas mecánicas, aportadas por un instrumento denominado distractor, sobre una osteotomía o fractura ósea controlada, para inducir la

formación de hueso nuevo. A diferencia de la distracción de tejidos blandos, una vez producida, este no se contrae, ya que el hueso tiene una estructura rígida y responde a las fuerzas de tracción y compresión a las cuales está sometido (11, 12). Este proceso se conoce como distracción osteogénica y se acompaña de una expansión simultánea de los tejidos blandos circundantes (incluidos vasos, nervios, músculo, piel, mucosa, fascia, ligamentos, cartílago y periostio), denominado histogénesis por distracción (13).

Para lograr este crecimiento óseo, el distractor empleado debe transmitir fuerzas de tracción sobre el callo óseo en desarrollo para que este se elongue (14). La relación entre el diámetro elongado y el diámetro del callo inicial se conoce como *tensile strain* (TS). En la mayoría de los casos una osteotomía genera un rasgo de fractura de 1 mm donde se forma el callo óseo inicial. A su vez los protocolos clásicos de distracción generan un avance de 0,25 mm, 4 veces al día, o sea 1 mm/día. Esto genera el día 1 de distracción un 100% de TS (1 mm de distracción a un callo de 1 mm); el día 2, un 50% de TS (1mm de distracción a un callo de 2 mm); el día 3, un 33% de TS (1 mm de distracción a un callo de 3 mm); y así sucesivamente hasta alcanzar una TS de un 1 a 2% (*ultimate tensile strain*) (15), rango en el cual fisiológicamente se puede osificar el callo como parte de la cicatrización normal del hueso, esto se da aproximadamente a la 4 semana de distracción (16).

Sin la tracción mecánica, en la zona osteotomizada se produciría la transición de callo blando a callo duro, con la posterior osificación con formación de trabéculas que se calcificarían y la remodelación ósea definitiva. La activación interrumpe esta secuencia lógica de tal forma que del punto de vista histológico, el callo óseo elongado consta de 5 zonas y 4 áreas de transición (17-21) (Figura 1):

FIGURA 1. DIAGRAMA DE 5 ZONAS Y 4 ÁREAS DE TRANSICIÓN DEL CALLO ÓSEO EN ELONGACIÓN



a) Zona central b) zona paracentral c) zona proximal-distal, d) área de vasculogénesis, e) frentes de mineralización.

Zonas:

1. Zona central de fibrosis: zona de proliferación mesenquimal, de alta actividad metabólica compuesta por fibroblastos ahusados y haces de colágeno alineados paralelos al eje de distracción.

2. Dos zonas paracentrales o zonas de transición a cada lado (con zonas de apoptosis).

3. Dos zonas proximales - distales de remodelación cada lado.

Áreas de transición:

1. Área de angiogénesis.

2. Frentes de mineralización (donde existe la mayor tasa de división celular en la fase de activación).

El hueso trabecular es el primer tipo en aparecer, siendo frágil en un comienzo. Dependiendo de las fuerzas de tracción y carga a la cual se somete este hueso, se genera una reorientación de las trabéculas para dar paso finalmente a un hueso más resistente.

El incremento de la actividad osteoformadora que resulta de la distracción se atribuye al efecto estimulador de la tensión mecánica sobre la formación de vasos sanguíneos y sobre células osteoformadoras. El resultado es la formación rápida de hueso y la estabilización de los dos segmentos óseos (4, 5, 22).

PRINCIPIOS FISIOLÓGICOS

La distracción osteogénica comparte muchos elementos fisiológicos con la cicatrización normal de una fractura traumática (23), sin embargo, difiere de esta en dos aspectos importantes: se produce por medio de un microtrauma controlado, sometiendo posteriormente al callo óseo a fuerzas de estiramiento (tensión); y el mecanismo de osificación predominante es de tipo membranoso y no endocondral, gracias a la importante contribución del periostio y de la neovascularización local (24, 25).

Inmediatamente después de la osteotomía se forma un hematoma y un infiltrado inflamatorio en el segmento interfragmentario. Hay una baja en la presión parcial de oxígeno y una caída del pH local, asociada a la secreción de factores de crecimiento y citoquinas. La secreción del mRNA del factor de crecimiento transformante b1 (TGF- β 1) aumenta 2,5 veces 3 días después de la osteotomía y triplica sus valores normales durante la fase de activación, al igual que la expresión de las proteínas morfogénicas óseas (BMP), el factor de crecimiento análogo de la insulina (IGF) y los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF). Todos estos elementos disminuyen e incluso se normalizan en la

fase de consolidación (26). La distracción también estimula la expresión de factores asociados a la angiogénesis, como el factor inducido por la hipoxia 1^a (Hif-1^a), la neuropilina 1 (NRP-1) y el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEG-A), que aumentan inmediatamente tras cada activación (27). Al quinto día este espacio se encuentra reemplazado por tejido de granulación, con células mesenquimales, fibroblastos, colágeno, una matriz rica en fibrina y vasos de neoformación. La orientación de estas estructuras es desordenada. De iniciarse la fase de activación inmediatamente después de la osteotomía, sin latencia, se produce un callo escaso y de mala calidad, con muy poca invasión vascular para desarrollo de hueso de calidad; por otro lado si se deja por un periodo muy prolongado de latencia, el callo pierde flexibilidad, generando mayores focos de apoptosis (28). La importancia del periodo de latencia en la región craneofacial es aún tema de debate, especulándose que sería de menor trascendencia en este territorio por la rica vascularización de los huesos del macizo facial. Por el momento este concepto es sólo válido en niños (29).

La elongación del callo por mecanismos de distracción induce respuestas biológicas de regeneración ósea, que se acompañan de una cascada de procesos biológicos que pueden incluir la diferenciación de tejidos pluripotenciales, la angiogénesis, la mineralización y la remodelación. La tensión mecánica mantiene el proceso de regeneración ósea por el mantenimiento del estado de proliferación de osteoprogenitores en la zona central del callo (19); con niveles menores de tensión, las células evolucionan a un estado más diferenciado (30). Además, la tensión genera que las células del callo se elonguen y que las fibras de colágeno que sintetizan se orienten paralelas al vector de distracción (22). La tensión sobre el periostio provoca su diferenciación a osteoblastos (31). Cuando se aplican fuerzas hiperfisiológicas sobre el callo, los vasos se rompen y se forman microhematomas. El proceso de curación se interrumpe. Este traumatismo provocado por la brusca activación del distractor, se minimiza cuando la frecuencia de distracción es alta y la tensión es baja, generando hueso de mejor calidad. Existe una correlación positiva entre una alta frecuencia de tracción mecánica y el aumento de expresión génica de los factores osteogénicos y los mediadores angiogénicos, lo que contribuye a la formación acelerada de masa ósea (32, 33).

Finalmente, en la fase de consolidación, madura el callo blando, osificándose y formando la nueva cortical ósea. En esta remodelación toman protagonismo los osteoclastos, cuya actividad aumenta notablemente en el periodo de consolidación temprano. En el territorio craneofacial, este periodo dura aproximadamente 2 a 4 veces el tiempo de activación (34).

DISTRACCIÓN Y DISTRACTORES

Existen tres tipos de distracción osteogénica: **monofocal**, **bifocal** y **trifocal**. La **distracción monofocal** consiste en una osteotomía con tracción de ambos segmentos y generación de hueso en el espacio interfragmentario. Este es el enfoque convencional para el avance del maxilar o del tercio medio facial y el cráneo. En la **distracción bifocal** la osteotomía moviliza un segmento óseo anexo a un defecto a cubrir y es generalmente utilizado tras pérdida ósea por resección tumoral o trauma. Finalmente la **distracción trifocal** crea simultáneamente dos segmentos óseos anexos a un defecto a cubrir, uno a cada lado del defecto, los que se movilizan con el distractor hasta entrar en contacto, generalmente es utilizada en grandes defectos (35-37).

Todos los distractores tienen básicamente 3 elementos: un **componente intraóseo** que transmite la fuerza al callo óseo a distraer, un **elemento de anclaje** para empujar o traccionar (dependiendo del tipo de distractor) y finalmente un **tornillo axial**, que al girar genera el desplazamiento de los dos elementos previamente mencionados.

Los distractores, a su vez, se clasifican en **internos** y **externos**, existiendo una diferencia esencial en la forma en la cual ejercen tensión sobre los segmentos óseos. Mientras más próximo se encuentre el tornillo axial al callo óseo en elongación y al eje central de la fuerza, más efectiva es la tracción. Los distractores internos cuentan con este beneficio por sobre los distractores externos, sin embargo, la morbilidad local del dispositivo interno es considerablemente mayor al momento de su retiro. Remover el distractor externo toma menos tiempo y dificultad quirúrgica, además de permitir un mejor ajuste en la dirección de la distracción durante la misma. En la distracción de tercio medio facial, el distractor interno se debe fijar con un vector de distracción que no se modificará durante todo el proceso de distracción, en cambio, el distractor externo nos permite distraer en 3 planos, pudiéndose modificar la dirección del vector a medida que se va realizando la distracción. Este hecho incluso permite ajustar relaciones dentarias oclusales previo a la fase de consolidación.

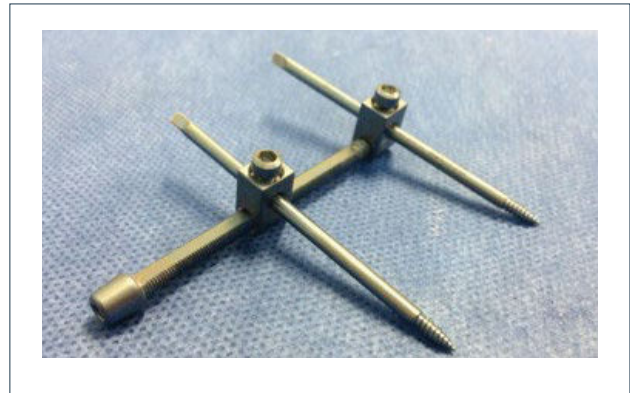
Otra ventaja del uso de un distractor externo en el tercio medio facial es que permite rangos de distracción total mayores a un distractor interno. Un distractor externo permite 40 mm o más de distancia avanzada de forma segura, a diferencia de los 25 mm como máximo que se pueden obtener en promedio con un distractor interno. La principal desventaja de los distractores externos es que generan cicatrices faciales, las que serán más o menos evidentes dependiendo de la orientación del vector de tracción con la superficie de la piel.

Por lo general se preferirá el distractor interno en casos en que se requieran avances más moderados y en un solo eje, con la mínima secuela estética posible (Figura 2 y Figura 3).

FIGURA 2. DISTRACTOR INTERNO



FIGURA 3. DISTRACTOR EXTERNO



Además los distractores se subdividen en distintos tipos según sea su vector de distracción único y múltiple. Por no ser la finalidad de este artículo sólo se mencionan:

Distractores externos:

- Distracción externa unidireccional (6, 38).
- Distracción externa bidireccional (39, 40).
- Distracción multiplanar (41).

Distractores internos:

- Distractores internos o sumergidos (42).
- Dispositivos de distracción dentosoportados (43).

DISTRACCIÓN DEL TERCIO MEDIO FACIAL

La distracción osteogénica del tercio medio facial se ensayó por primera vez en animales empleando distractores externos en 1995 por Rachmiel y cols (44). Ellos realizaron un avance total de 36 mm en la unión nasofrontal y hasta 43 mm en la parte lateral del maxilar a una tasa de activación de 2 mm/día y consolidación de 6 meses. En 1997, John Polley desarrolla un sistema de fijación rígida externa (*Rigid External Distraction - RED*) (45) para el avance del maxilar superior, estableciendo su uso en los casos de hipoplasia maxilar severa en que precisan grandes avances, y en fisuras faciales congénitas importantes. Este dispositivo una vez completada la osteotomía se fija

de forma simétrica al cráneo mediante 2 a 3 tornillos. Así mismo se instalan 4 alambres de tracción desde el maxilar hasta la barra horizontal del distractor. Esta barra puede subir o bajar para conseguir una distracción multiplanar. La activación de estableció en 1 mm/día con un período de consolidación de 2-3 semanas.

Se han diseñado diversos distractores internos para la distracción del maxilar superior aunque los principales problemas para su uso son: la dificultad para controlar la dirección de distracción, especialmente en relación a la oclusión; y la imposibilidad de modificar el vector de distracción durante la misma.

En el siguiente caso clínico podemos ver una paciente de género

femenino, 17 años, con síndrome de Apert diagnosticado en la infancia. Había sido intervenida con múltiples cirugías reconstructivas, dentro de las cuales destacaba un avance fronto-orbitario realizado a los 2 años de vida. Además, en el periodo de los 12 a 13 años de edad, refería el antecedente de haber usado una máscara facial en dos oportunidades, con una evidente recidiva de la retrusión (Figura 4), y cantopexia medial con reconstrucción del nasion con injerto óseo de calota. Se objetiva al examen físico una importante retrusión del tercio medio facial asociado a una nariz inestética, lo que lleva a su estigmatización del punto de vista social. Se realiza planificación prequirúrgica con cefalometría (Figura 5) y reconstrucción 3D mediante tomografía computada de macizo facial recreando osteotomía a realizar (Figura 6).

FIGURA 4. FOTOGRAFÍAS PREOPERATORIAS



FIGURA 5. CEFALOMETRÍA PREQUIRÚRGICA

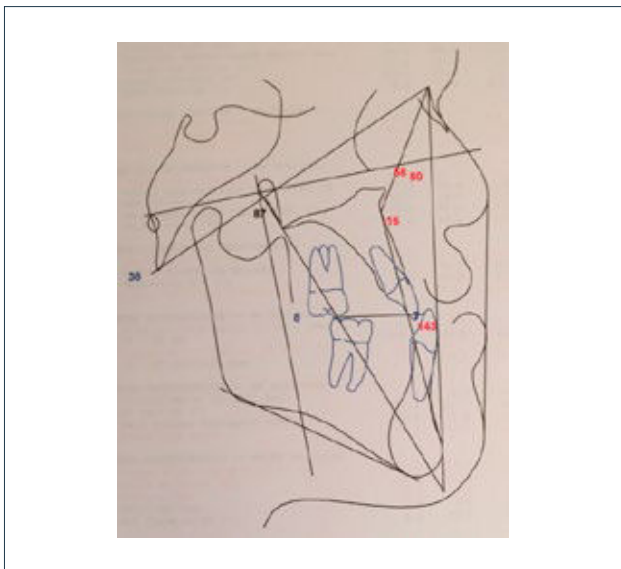
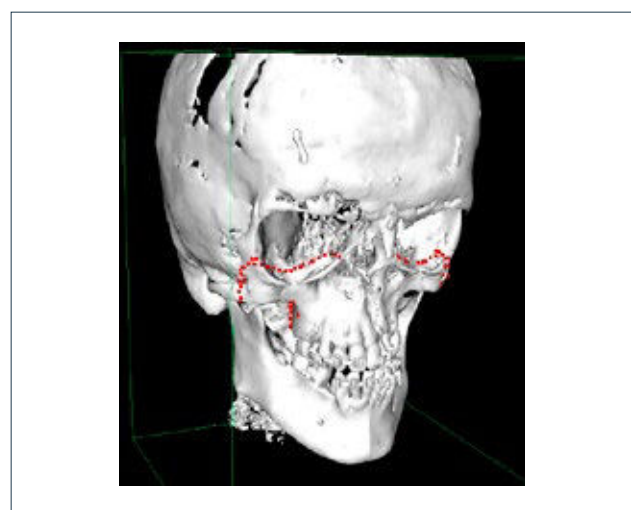


FIGURA 6. TOMOGRAFÍA COMPUTADA DE MACIZO FACIAL CON RECONSTRUCCIÓN 3D



En línea punteada osteotomía planificada.

Se plantea cirugía por etapas realizando la distracción del tercio medio facial con RED en la primera intervención con un protocolo de latencia de 7 días, activación de 1mm/día y consolidación de 6 semanas, con un avance total de 30 mm (Figura 7) quedando con una sobrecorrección esperada

y una oclusión clase II de Angle a corregir mediante ortodoncia.

Al cabo de 3 meses del retiro del distractor se procede a realizar rinoplastia con injerto de costilla (Figura 8).

FIGURA 7. FOTOGRAFÍAS DE DISTRACCIÓN DEL TERCIO MEDIO FACIAL CON RED

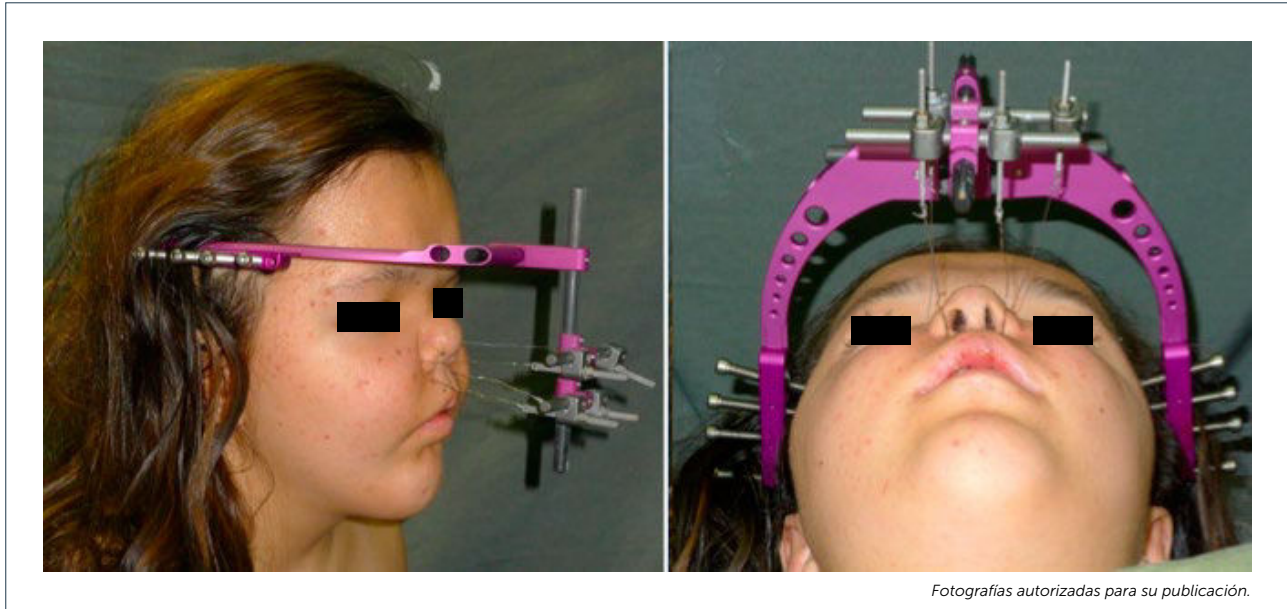


FIGURA 8. RESULTADO DESPUÉS DEL RETIRO DEL DISTRACTOR Y RINOPLASTÍA



DISCUSIÓN

La distracción osteogénica en el territorio maxilofacial es una técnica quirúrgica vigente y en desarrollo en cirugía plástica. Cuenta con ventajas importantes en comparación a otras técnicas, tales como generar tejido similar al que rodea al hueso transportado, de buena calidad, carece de zona donante y sus respectivas secuelas (colgajos óseos microvascularizados), es un proceso repetible y eventualmente posibilita el cierre de comunicaciones oroantrales. Su desarrollo inicial fue principalmente en relación a hipoplasias mandibulares de diversa severidad tales como en los síndromes de Goldenhar, de Treacher Collins, de Nager, escoliosis craneofacial, secuencia de Pierre Robin y la microsomía hemifacial (38, 46). Sin embargo, su aplicación al territorio maxilar superior fue precoz, encontrando su indicación principalmente en hipoplasias maxilares o maxilomandibulares, fisuras labiopalatinas, síndromes congénitos como Apert y Crouzon, y patologías neoplásicas con grandes defectos residuales del tercio medio (47, 48). Sus inconvenientes son relativos al tiempo que demora el proceso completo de planificación, cefalometría, ortodoncia preoperatoria, proceso completo de distracción y ortodoncia postoperatoria, con eventuales procedimientos de retoque, por lo que se debe transmitir al paciente que es un proceso

lento que llevará varios meses, pero que brinda gran fiabilidad en sus resultados. Sus principales complicaciones radican en problemas oclusales secundarios a una mala planificación o a una alteración del vector de distracción que no siempre se debe a falla técnica, sino a la presencia de un hueso poco resistente o de la gran resistencia al movimiento que ofrecen las partes blandas en pacientes multi operados (pacientes fisurados). Por otra parte, se pueden presentar recidivas o retrocesos maxilares principalmente relacionados a una incorrecta aplicación del protocolo de distracción o a fenómenos de isquemia ósea. También se describen casos de insuficiencia velopalatina con alteración de la fonación producto de un avance excesivo, injuria nerviosa, infección de tejidos blandos o dolor relacionados a los elementos de fijación craneal (pins), disfagia, o incluso perforación craneal por un pin (49).

CONCLUSIÓN

La distracción ósea del territorio cráneo-maxilofacial es un tema apasionante, de manejo multidisciplinario con un enfoque a largo plazo. Sus resultados impactan al paciente y a su familia ofreciendo reintegración social y mejor calidad de vida con buenos resultados estéticos y funcionales.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.
Las imágenes de este artículo han sido autorizadas por el paciente o sus padres para su publicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gillespie PG, Walker RG. Molecular basis of mechanosensory transduction. *Nature*. 2001 Sep 13;413(6852):194-202.
- Smith CJ, Khouri RK, Baker TJ. Initial experience with the Brava nonsurgical system of breast enhancement. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Nov;110(6):1593-5; author reply 1595-8.
- Codivilla A. On the means of lengthening, in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. 1904. *Clin Orthop*. 1994 Apr;(301):4-9.
- Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clin Orthop*. 1989 Jan;(238):249-81.
- Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clin Orthop*. 1989 Feb;(239):263-85.
- McCarthy JG, Schreiber J, Karp N, Thorne CH, Grayson BH. Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plast Reconstr Surg*. 1992 Jan;89(1):1-8; discussion 9-10.
- McCarthy JG, Stelnicki EJ, Grayson BH. Distraction osteogenesis of the mandible: a ten-year experience. *Semin Orthod*. 1999 Mar;5(1):3-8.
- Meyer U, Meyer T, Wiesmann HP, Stratmann U, Kruse-Lösler B, Maas H, et al. The effect of magnitude and frequency of interfragmentary strain on the tissue response to distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 1999 Nov;57(11):1331-9; discussion 1340-1.
- Weinzig J, Baker SB, Mackay GJ, Whitaker LA, Bartlett SP. Immediate versus delayed midface distraction in a primate model using a new intraoral internal device. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Apr 15;109(5):1600-10.
- McCarthy JG, Stelnicki EJ, Mehrara BJ, Longaker MT. Distraction osteogenesis of the craniofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg*. 2001 Jun;107(7):1812-27.
- Karaharju EO, Aalto K, Kahri A, Lindberg LA, Kallio T, Karaharju-Suvanto T, et al. Distraction bone healing. *Clin Orthop*. 1993 Dec;(297):38-43.
- Turner CH, Robling AG, Duncan RL, Burr DB. Do bone cells behave like a neuronal network? *Calcif Tissue Int*. 2002 Jun;70(6):435-42.
- Swennen G, Schliephake H, Dempf R, Schierle H, Malevez C. Craniofacial distraction osteogenesis: a review of the literature: Part 1: clinical studies. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Apr;30(2):89-103.

14. Waanders NA, Richards M, Steen H, Kuhn JL, Goldstein SA, Goulet JA. Evaluation of the mechanical environment during distraction osteogenesis. *Clin Orthop*. 1998 Apr;(349):225-34.
15. Richards M, Waanders NA, Weiss JA, Bhatia V, Senunas LE, Schaffler MB, et al. Reduced gap strains induce changes in bone regeneration during distraction. *J Biomech Eng*. 1999 Jun;121(3):348-55.
16. Cope JB, Samchukov ML. Mineralization dynamics of regenerate bone during mandibular osteodistraction. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Jun;30(3):234-42.
17. Rachmiel A, Rozen N, Peled M, Lewinson D. Characterization of midface maxillary membranous bone formation during distraction osteogenesis. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Apr 15;109(5):1611-20.
18. Vauhkonen M, Peltonen J, Karaharju E, Aalto K, Alitalo I. Collagen synthesis and mineralization in the early phase of distraction bone healing. *Bone Miner*. 1990 Sep;10(3):171-81.
19. Sato M, Yasui N, Nakase T, Kawahata H, Sugimoto M, Hirota S, et al. Expression of bone matrix proteins mRNA during distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1998 Aug;13(8):1221-31.
20. Samchukov ML. *Craniofacial Distraction Osteogenesis*. Mosby; 2001. 678 p.
21. Aronson J, Good B, Stewart C, Harrison B, Harp J. Preliminary studies of mineralization during distraction osteogenesis. *Clin Orthop*. 1990 Jan;(250):43-9.
22. Cope JB, Samchukov ML. Regenerate bone formation and remodeling during mandibular osteodistraction. *Angle Orthod*. 2000 Apr;70(2):99-111.
23. Sato M, Ochi T, Nakase T, Hirota S, Kitamura Y, Nomura S, et al. Mechanical tension-stress induces expression of bone morphogenetic protein (BMP)-2 and BMP-4, but not BMP-6, BMP-7, and GDF-5 mRNA, during distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1999 Jul;14(7):1084-95.
24. Choi IH, Chung CY, Cho T-J, Yoo WJ. Angiogenesis and mineralization during distraction osteogenesis. *J Korean Med Sci*. 2002 Aug;17(4):435-47.
25. Choi IH, Ahn JH, Chung CY, Cho TJ. Vascular proliferation and blood supply during distraction osteogenesis: a scanning electron microscopic observation. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*. 2000 Sep;18(5):698-705.
26. Mehrara BJ, Rowe NM, Steinbrech DS, Dudziak ME, Saadeh PB, McCarthy JG, et al. Rat mandibular distraction osteogenesis: II. Molecular analysis of transforming growth factor beta-1 and osteocalcin gene expression. *Plast Reconstr Surg*. 1999 Feb;103(2):536-47.
27. Carvalho RS, Einhorn TA, Lehmann W, Edgar C, Al-Yamani A, Apazidis A, et al. The role of angiogenesis in a murine tibial model of distraction osteogenesis. *Bone*. 2004 May;34(5):849-61.
28. Gil-Albarova J, de Pablos J, Franzeb M, Cañadell J. Delayed distraction in bone lengthening. Improved healing in lambs. *Acta Orthop Scand*. 1992 Dec;63(6):604-6.
29. Rando TA. Stem cells, ageing and the quest for immortality. *Nature*. 2006 Jun 29;441(7097):1080-6.
30. Amir LR, Jovanovic A, Perdijk FBT, Toyosawa S, Everts V, Bronckers ALJJ. Immunolocalization of sibling and RUNX2 proteins during vertical distraction osteogenesis in the human mandible. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc*. 2007 Nov;55(11):1095-104.
31. Kanno T, Takahashi T, Ariyoshi W, Tsujisawa T, Haga M, Nishihara T. Tensile mechanical strain up-regulates Runx2 and osteogenic factor expression in human periosteal cells: implications for distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2005 Apr;63(4):499-504.
32. Zheng LW, Ma L, Cheung LK. Comparison of gene expression of osteogenic factors between continuous and intermittent distraction osteogenesis in rabbit mandibular lengthening. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Oct;108(4):496-9.
33. Zheng LW, Ma L, Cheung LK. Angiogenesis is enhanced by continuous traction in rabbit mandibular distraction osteogenesis. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2009 Oct;37(7):405-11.
34. Robinson RC, Knapp TR. Distraction osteogenesis in the craniofacial skeleton. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005 Apr;38(2):333-59, vii.
35. Friedman CD, Costantino PD. Discussion. *J Oral Maxillofac Surg*. 1994 Mar 1;52(3):287-8.
36. Block MS, Almerico B, Crawford C, Gardiner D, Chang A. Bone response to functioning implants in dog mandibular alveolar ridges augmented with distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998 Jun;13(3):342-51.
37. Basa S, Uner E, Citir M, Aras K. Reconstruction of a large mandibular defect by distraction osteogenesis: a case report. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2000 Dec;58(12):1425-8.
38. Molina F, Ortiz Monasterio F. Mandibular elongation and remodeling by distraction: a farewell to major osteotomies. *Plast Reconstr Surg*. 1995 Sep;96(4):825-40; discussion 841-2.
39. Klein C, Howaldt HP. Lengthening of the hypoplastic mandible by gradual distraction in childhood--a preliminary report. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 1995 Apr;23(2):68-74.
40. Klein C, Howaldt HP. Correction of mandibular hypoplasia by means of bidirectional callus distraction. *J Craniofac Surg*. 1996 Jul;7(4):258-66.
41. McCarthy JG, Williams JK, Grayson BH, Crombie JS. Controlled multiplanar distraction of the mandible: device development and clinical application. *J Craniofac Surg*. 1998 Jul;9(4):322-9.
42. McCarthy JG, Staffenberg DA, Wood RJ, Cutting CB, Grayson BH, Thorne CH. Introduction of an intraoral bone-lengthening device. *Plast Reconstr Surg*. 1995 Sep;96(4):978-81.

43. Razdolsky Y, Pensler JM, Dessner S. Skeletal distraction for mandibular lengthening with a completely intraoral toothborne distractor. *CRANIOFACIAL GROWTH Ser.* 1998;34:117-40.
44. Rachmiel A, Jackson IT, Potparic Z, Laufer D. Midface advancement in sheep by gradual distraction: a 1-year follow-up study. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 1995 May;53(5):525-9.
45. Polley JW, Figueroa AA. Rigid external distraction: its application in cleft maxillary deformities. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Oct;102(5):1360-72; discussion 1373-4.
46. McCarthy JG. The role of distraction osteogenesis in the reconstruction of the mandible in unilateral craniofacial microsomia. *Clin Plast Surg.* 1994 Oct;21(4):625-31.
47. Molina F, Ortiz Monasterio F, de la Paz Aguilar M, Barrera J. Maxillary distraction: aesthetic and functional benefits in cleft lip-palate and prognathic patients during mixed dentition. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Apr;101(4):951-63.
48. Ortiz Monasterio F, Molina F, Andrade L, Rodriguez C, Sainz Arregui J. Simultaneous mandibular and maxillary distraction in hemifacial microsomia in adults: avoiding occlusal disasters. *Plast Reconstr Surg.* 1997 Sep;100(4):852-61.
49. Aizenbud D, Rachmiel A. Midface distraction osteogenesis complication: intracranial penetration of a rigid external distraction system pin. *Plast Reconstr Surg.* 2008 Apr;121(4):216e - 7e.