

El efecto histomorfométrico del uso de fosfato cálcico bifásico junto con proteína morfogenética ósea 2 en modelo animal. Revisión sistemática.

The histomorphometric effect of using biphasic calcium phosphate together with bone morphogenic protein 2 in an animal model. A systematic review.

B.J. Cárdenas-Parada*, C. Jorva García de Casasola*, S. Egido-Moreno**,
F.J. Parra-Moreno*, X. Roselló-Llabrés**, A. Marí-Roig***, J. López López****

RESUMEN

Introducción: en regeneración ósea, han surgido estrategias aplicadas a la ingeniería de tejidos óseos que han proporcionado alternativas prometedoras al uso de aloinjertos y autoinjertos, limitados por diversas complicaciones. Con el fin de superar estas limitaciones, se han desarrollado injertos óseos sintéticos modulables; a base de fosfato cálcico (CaP), usados por su composición similar a la del hueso.

Material y método: se realizó una búsqueda revisión sistemática que arrojase resultados histomorfométricos del uso del BCP funcionalizado con la rhBMP-2 en regeneración ósea, comparado con el uso de únicamente de BCP, la HA funcionalizada con la rhBMP2 o el betaTCP funcionalizado con la rhBMP2.

Resultados: se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline (PubMed) y Scopus. La búsqueda inicial arrojó 91 referencias, de las cuales 46 estudios se obtuvieron a través de Pubmed y 45 a través de Scopus. Después de la eliminación de duplicados y la evaluación tanto del título como del resumen, un total de 23 artículos fueron elegidos para el análisis de texto completo. 17 estudios cumplieron los criterios de inclusión y se seleccionaron para la síntesis cualitativa. Todos ellos eran estudios *in vivo* en animales y comparaban el uso del BCP funcionalizado con la rhBMP-2

Conclusiones: con la evidencia publicada hasta el momento, parece demostrada la eficacia de la asociación del BCP con la rhBMP-2, si lo comparamos con la intervención con el uso exclusivo de BCP, en ratas y conejos. Aun así, se necesitan más estudios para evaluar la relevancia del BCP como un portador potencial de la rhBMP-2, o el efecto de la proporción de la HA:TCP y la respuesta dosis dependiente de la concentración de la BMP-2 al aplicarla en humanos.

* Máster de Medicina Cirugía e Implantología Oral. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, UFR Odontología, Campus Bellvitge. Pavelló del Govern, Feixa Llarga s/n, 09807. Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

** Departamento de Odontoestomatología. Facultad de Odontología, Universidad de Barcelona. Campus Universitario de Bellvitge, Barcelona, España. Grupo de Salud Oral y Sistema Masticatorio (Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge) IDIBELL, Barcelona, España.

*** Jefe de Servicio de Cirugía Maxilofacial, Hospital Universitario de Bellvitge. Cataluña, España. / Grupo de Salud Oral y Sistema Masticatorio (Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge) IDIBELL, Barcelona, España.

**** Departamento de Odontoestomatología. Facultad de Odontología, Universidad de Barcelona. Campus Universitario de Bellvitge, Barcelona, España. / Director Facultativo Hospital Universitario de Odontología de Barcelona (Universidad de Barcelona) / Grupo de Salud Oral y Sistema Masticatorio (Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge) IDIBELL, Barcelona, España.

PALABRAS CLAVE: “hidroxiapatita-beta fosfato tricálcico”, “proteína morfogenética ósea humana recombinante-2”, “regeneración ósea”, “rhBMP-2”.

ABSTRACT

Background: in bone regeneration, strategies applied to bone tissue engineering have emerged that have provided promising alternatives to the use of allografts and autografts, which are limited by various complications. In order to overcome these limitations, modular synthetic bone grafts have been developed; based on calcium phosphate (CaP), used for its composition similar to that of bone.

Material and method: a systematic review was conducted to provide histomorphometric results of the use of BCP functionalized with rhBMP-2 in bone regeneration, compared to the use of BCP alone, HA functionalized with rhBMP2 or betaTCP functionalized with rhBMP2.

Results: a search was conducted in the Medline (PubMed) and Scopus databases. The initial search yielded 91 references, of which 46 studies were obtained through Pubmed and 45 through Scopus. After removal of duplicates and evaluation of both the title and abstract, a total of 23 articles were selected for full-text analysis. 17 studies met the inclusion criteria and were selected for qualitative synthesis. All of them were *in vivo* animal studies and compared the use of functionalized BCP with rhBMP-2

Conclusion: with the evidence published so far, the efficacy of the association of BCP with rhBMP-2 seems to be demonstrated, when compared with the intervention using exclusively BCP, in rats and rabbits. Still, further studies are needed to evaluate the relevance of BCP as a potential carrier of rhBMP-2, or the effect of the HA:TCP ratio and the dose-dependent response to the concentration of BMP-2 when applied in humans.

KEY WORDS: “hydroxyapatite-beta tricalcium phosphate”, “recombinant human bone morphogenetic protein-2”, “bone regeneration”, “rhBMP-2”.

Fecha de recepción: 10 Diciembre 2024.

Fecha de aceptación: 26 Enero 2025.

B.J. Cárdenas-Parada, C. Jorva García de Casasola, S. Egido-Moreno, F.J. Parra-Moreno, X. Roselló-Llabrés, A. Marí-Roig, J. López López. *El efecto histomorfométrico del uso de fosfato cálcico bifásico junto con proteína morfogenética ósea 2 en modelo animal. Revisión sistemática.* 2025; 41: 26-37.

INTRODUCCIÓN

La regeneración ósea ha sido un concepto fundamental que se ha estudiado desde hace décadas. Encontrar la forma de acelerar el crecimiento del hueso, principalmente, en zonas intervenidas quirúrgicamente, ha sido un reto con el que se ha experimentado y que ha arrojado distintas opciones de tratamiento⁽¹⁾.

Han surgido estrategias para la regeneración ósea aplicadas a la ingeniería de tejidos óseos que han proporcionado alternativas prometedoras al uso de aloinjertos y autoinjertos, limitados por complicaciones que incluyen la morbilidad del sitio donante, la transmisión de enfermedades, el rechazo inmunológico, la rápida reabsorción del injerto y un potencial osteogénico insuficiente^(2,3).

Con el fin de superar estas limitaciones, se han desarrollado injertos óseos sintéticos modulables; a base de fosfato cálcico (CaP), como la hidroxiapatita (HA), los fosfatos α - y β -tricálcicos (α -TCP, β -TCP), el fosfato octacálcico (OCP), el fosfato cálcico amorfo (ACP) y el fosfato cálcico bifásico (BCP), siendo estos los más utilizados por su composición similar a la del hueso⁽³⁾.

El fosfato cálcico bifásico (BCP) se considera el estándar de oro de los sustitutos óseos en la cirugía reconstructiva ósea (4). El BCP consiste en una mezcla de Hidroxiapatita (HA), más estable y fosfato beta-tricálcico (β -TCP) más soluble, con proporciones variables de ambas. El BCP ha demostrado una excelente biocompatibilidad; sin embargo, no puede inducir la diferenciación de células madre mesenquimales en osteoblastos, que es necesaria para la mineralización y regeneración del tejido óseo. Para una mejor os-

FACTOR PICO	DESCRIPCIÓN
Población	Población animal: Roedores y lagomorfos.
Intervención	BCP combinado con rhBMP-2.
Control	Solamente BCP.
Resultados	Medidas histomorfométricas.

Tabla 1: Factores de interés de la pregunta PICO.

teoinducción de los armazones óseos aloplásticos, la necesidad de factores de crecimiento adicionales está ganando cada vez más atención⁽⁵⁾.

La proteína morfogénica ósea 2 (BMP-2) es un potente factor de crecimiento osteoinductivo (tanto *in vitro* como *in vivo*) perteneciente a la superfamilia de proteínas del factor de crecimiento transformante-β (TGF-β)⁽⁶⁾. La BMP-2, al igual que otras proteínas morfogénicas óseas, juega un importante papel en el desarrollo del hueso y el cartílago⁽⁷⁾; y ha demostrado que posee la capacidad de estimular la producción de hueso. En 2007 se comercializó la BMP-2 recombinante humana (rhBMP-2) para su aplicación clínica en cirugía oral⁽⁸⁾.

La rhBMP-2 posee la capacidad no sólo de estimular la diferenciación de células madre mesenquimales no comprometidas y otras células diaña a lo largo del linaje osteogénico, sino también de mejorar la función diferenciada de los osteoblastos. Sin embargo, la formación ósea óptima parece requerir una matriz portadora adecuada, porque cuando la rhBMP-2 se administra en solución, no retiene una actividad significativa *in vivo* debido a su corta vida media⁽⁹⁾.

La introducción de la rhBMP-2 se consideró revolucionaria tanto para satisfacer las necesidades clínicas como para superar las deficiencias de los procedimientos tradicionales. Numerosos estudios preclínicos han encontrado que su uso indujo una regeneración ósea excepcional en un corto período de curación⁽¹⁾.

En por lo que, en esta revisión sistemática se plantea estudiar la literatura que arroja evidencia científica acerca de los efectos beneficiosos que supone combinar ambos materiales.

MATERIAL Y MÉTODO

Criterios de selección de estudios

Para la presente revisión sistemática se planteó la pregunta PICO con el objetivo de encontrar artículos científicos que nos aportasen evidencia acerca de, los resultados histomorfométricos del uso del BCP funcionalizado con la rhBMP-2 en regeneración ósea, comparado con el uso de únicamente de BCP, la HA funcionalizada con la rhBMP2 o el betaTCP funcionalizado con la rhBMP2; usando un modelo animal, específicamente roedores o lagomorfos (Tabla 1).

Por lo tanto, los criterios de inclusión fueron los estudios *in vivo* realizados en roedores o lagomorfos y publicados durante los últimos 14 años, en los motores de búsqueda Pubmed, Scopus. Nuestros criterios de exclusión fueron los estudios realizados en otros animales o humanos, los reportes de casos individuales o con una muestra con $n < 10$ y un seguimiento inferior a 8 semanas, o los modelos *in vitro*.

Estrategia de búsqueda

Realizamos una búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: MEDLINE (PubMed) y Scopus (Elsevier).

Los siguientes términos de búsqueda fueron aplicados:

("hydroxyapatite-beta tricalcium phosphate [Supplementary Concept]" OR "BCP" OR "HA/beta-TCP") AND ("recombinant human bone morphogenetic protein-2" OR "BMP-2") AND ("Rats"[-Mesh] OR "Rabbits"[-Mesh]) en PubMed; y "BCP" AND "rhBMP-2" OR "BMP-2" AND "rats" OR "rabbits" en Scopus;

Tras acotar los filtros en la búsqueda los resultados fueron anotados y guardados. Tras ello comenzamos la selección de artículos.

Selección de estudios

Dos examinadores (F.J.P.-M y B.J.C.-P.) seleccionaron de forma independiente los estudios de

1. Diseño del estudio
1.1. Los grupos que se comparan, incluidos los grupos de control. Si no se ha utilizado control, justificación.
1.2. La unidad experimental (por ejemplo, un solo animal, camada o jaula de animales).
2. Tamaño de la muestra
2.1. Especifican el número exacto de unidades experimentales asignadas a cada grupo y el número total en cada experimento. También indican el número total de animales utilizados.
2.2. Explican cómo se decidió el tamaño de la muestra. Proporcionan detalles de cualquier cálculo.
3. Los criterios de inclusión y exclusión
3.1. Describen cualquier criterio utilizado para incluir y excluir animales (o unidades experimentales) durante el experimento y puntos de datos durante el análisis. Especifican si estos criterios se establecieron a priori. Si no se establecieron criterios, lo indican explícitamente.
3.2. Para cada grupo experimental, informan exclusiones justificándolas.
3.3. Para cada análisis, informan el valor exacto de n en cada grupo experimental.
4. Aleatorización
4.1. Indican si se utilizó la asignación al azar para asignar unidades experimentales a los grupos de control y de tratamiento. Si lo hicieron, proporcionan el método utilizado para generar la secuencia de asignación al azar.
4.2. Describen la estrategia utilizada para minimizar posibles factores de confusión. Si no se controlaron, lo declaran explícitamente.
5. Cegamiento
Describen quién estaba al tanto de la asignación de grupo en las diferentes etapas del experimento (durante la asignación, la realización del experimento, la evaluación de resultados y el análisis de datos).
6. Medidas de resultado
6.1. Definen claramente todas las medidas de resultado evaluadas.
6.2. Para los estudios de prueba de hipótesis, especifican la medida de resultado primaria, es decir, la medida de resultado que se utilizó para determinar el tamaño de la muestra.
7. Métodos de estadística
7.1. Proporcionan detalles de los métodos estadísticos utilizados para cada análisis, incluido el software utilizado.
7.2. Describen cualquier método utilizado para evaluar si los datos cumplieron con los supuestos del enfoque estadístico y qué se hizo si no se cumplieron los supuestos.
8. Animales experimentales
8.1. Proporcionan detalles apropiados para la especie de los animales utilizados, incluida la especie, la cepa y la subcepa, el sexo, la edad o la etapa de desarrollo y, si corresponde, el peso.
8.2. Proporcionan información adicional relevante sobre la procedencia de los animales, el estado de salud / inmunológico, el estado de modificación genética, el genotipo y cualquier procedimiento previo.
9. Procedimientos experimentales
Para cada grupo experimental, incluidos los controles, describen los procedimientos con suficiente detalle para permitir que otros los reproduzcan, incluidos:
- Qué se hizo, cómo se hizo y qué se utilizó.
- Cuándo y con qué frecuencia.
- Dónde (incluido el detalle de los períodos de aclimatación).
- Por qué (proporciona la justificación de los procedimientos).
10. Resultados
Para cada experimento realizado, incluidas las réplicas independientes, informan:
10.1. Estadísticos de resumen / descriptivos para cada grupo experimental, con una medida de variabilidad cuando corresponda (por ejemplo, media y DE, o mediana y rango).
10.2. Si corresponde, el tamaño del efecto con un intervalo de confianza.

Tabla 2: Traducción y resumen de los parámetros incluidos en la guía “ARRIVE Essential 10”.

acuerdo con los criterios de inclusión. El consenso resolvió los desacuerdos y en caso de dudas se contrataron con le resto de autores.

Inicialmente, se excluyeron las publicaciones duplicadas o irrelevantes (según el título) y se examinaron los resúmenes. Finalmente, se evaluaron los textos completos de todos los artículos restantes eliminando los que no cumplían con nuestros criterios o que no cumplían los estándares de calidad. Se registraron los estudios retirados en esta etapa y los motivos de su exclusión (Tabla 2).

Evaluación del riesgo de sesgo

Dos revisores independientes (F.J.P.-M y B.J.C.-P.) evaluaron el riesgo de sesgo de cada artículo mediante los parámetros incluidos en “ARRIVE Essential 10” de la “Guía ARRIVE: para estudios de experimentos in vivo en animales”⁽¹⁰⁾ (Tabla 3).

Se evaluaron como bajo [2], incierto [1] o alto riesgo [0] de sesgo los siguientes diez criterios de calidad: diseño del estudio, tamaño de la muestra, criterios de inclusión y exclusión, aleatorización, cegamiento, medidas de resultado, métodos de estadística, animales experimentales, procedimientos experimentales y resultados. Según el resultado de la media de notas, calificamos el estudio según su riesgo de sesgo excluyendo de la revisión los de baja calidad.

RESULTADOS

Selección y descripción del estudio

La investigación inicial de la base de datos elec-

trónica arrojó 91 referencias, de las cuales 46 estudios se obtuvieron a través de Pubmed y 45 a través de Scopus. Después de la eliminación de duplicados y la evaluación tanto del título como del resumen, un total de 23 artículos fueron elegidos para el análisis de texto completo.

Se excluyeron 6 publicaciones después de aplicar

Artículo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total	Media
<i>Park JC et. al.</i> ⁽²³⁾	2	2	1	0	0	2	1	2	2	2	14	0.7
<i>Kim JW ET al.</i> ⁽²⁴⁾	2	2	1	0	0	2	2	2	2	2	15	0.75
<i>Kim JW et. al.</i> ⁽⁹⁾	2	1	1	0	0	2	2	0	2	2	12	0,6
<i>Lee JH. al.</i> ⁽¹⁸⁾	2	2	1	1	0	1	1	1	2	2	13	0.65
<i>Jang JW et. al.</i> ⁽²⁵⁾	2	2	1	0	0	2	1	1	2	2	13	0.65
<i>Choi H. al.</i> ⁽³⁰⁾	2	1	1	0	0	2	2	1	2	2	13	0.65
<i>Choi Y et. al.</i> ⁽¹⁶⁾	2	1	1	1	0	2	2	1	2	2	14	0.7
<i>Kim SE et. al.</i> ⁽²¹⁾	2	2	1	1	0	2	1	2	2	2	15	0.75
<i>Kim BR al.</i> ⁽¹⁷⁾	2	1	1	0	0	2	2	1	2	2	13	0.65
<i>Yun PY et. al.</i> ⁽¹⁹⁾	2	1	1	0	0	2	0	1	2	2	11	0.55
<i>Song SH, Yun YP, Kim HJ et. al.</i> ⁽²⁰⁾	2	2	1	0	0	2	2	2	2	2	15	0.75
<i>Jang CH et. al.</i> ⁽⁵⁾	2	2	1	0	0	2	0	2	2	1	12	0.6
<i>You H et. al.</i> ⁽²²⁾	2	2	1	1	0	2	2	1	2	2	15	0.75
<i>Lee EU Et. al.</i> ⁽²⁶⁾	2	2	1	1	0	2	2	1	2	2	15	0.75
<i>Seong YJ et. al.</i> ⁽²⁸⁾	1	1	1	0	1	2	2	2	2	2	14	0.7
<i>Lim HC et. al.</i> ⁽²⁷⁾	2	2	1	1	0	1	2	2	2	2	15	0.75
<i>Yang Z, et. al.</i> ⁽²⁹⁾	2	0	1	1	0	2	2	1	2	2	13	0.65

Tabla 3: Cuantificación del riesgo de sesgo puntuando los parámetros de la guía “ARRIVE Essential 10” y sus respectivas medias.

Artículo	Pob. [Un. Ex.] {Un. Co}	Animal	Seg.	IP	Comparación	Var	Resultados	p-Valor (E.S o N.S)
Park JC et al. 2011 ⁽²³⁾	32 [6] {16}	Rata macho Sprague-Dawley	2 y 8 sem.	ErhBMP-2 / bMBCP (60/40)	bMBCP (60:40)	1) AA (mm2) 2) AHN (mm2 y %)	1) Con rhBMP-2 mejor ($24 \pm 1,4$ a 8 semanas frente a $20,1 \pm 2,1$ de control). 2) Con rhBMP-2 mejor $6,1 \pm 1,5$ (25.4%) frente a $2,8 \pm 0,8$ (14%)	1) E.S en DC N.S en SE. 2) E.S en DC
Kim JW et al. 2011 ⁽²⁴⁾	100 [40] {60}	Rata macho Sprague-Dawley	2 y 8 sem.	- BCP bloque + ErhBMP-2 - CPP particulado + ErhBMP-2	- BCP bloque - CPP particulado - Cirugía simulada	1) AA (mm2) 2) AHN (mm2)	1) Bloque; Con rhBMP-2 mejor ($26,13 \pm 2,63$ frente a $19,44 \pm 2,62$ a 8 semanas). Particulado; Con rhBMP-2 mejor ($14,35 \pm 2,91$ frente a $9,90 \pm 1,42$ de control a 8 semanas). 2) Bloque; Con rhBMP-2 mejor ($7,09 \pm 1,73$ frente a $2,52 \pm 1,03$ a 8 semanas). Particulado; Con rhBMP-2 mejor ($8,37 \pm 1,68$ frente a $2,42 \pm 0,75$ de control).	1) E.S 2) E.S
Kim JW et al. 2012 ⁽⁹⁾	16 [8] {8}	Conejos blancos de Nueva Zelanda (3.0 – 3.5 kg) Adultos.	8 sem.	- BCP (20/80) con rhBMP-2 - BCP/Colágeno con rhBMP-2	- BCP (20/80) - BCP/Colágeno	1) AA (mm2) 2) AHN (mm2) 3) DO (%) 4) GI (%)	1) Con rhBMP-2 mejor $16,7 \pm 0,7$ frente a $15,2 \pm 0,9$ a 8 sem 2) Con rhBMP-2 mejor $6,9 \pm 0,7$ frente a $4,1 \pm 1,6$ a 8 sem 3) Con rhBMP-2 mejor con 40.9% frente a 26.9% con solo BCP a las 8 semanas. 4) Con rhBMP-2 mejor con 62.9% frente a 51.8% con solo BCP a las 8 semanas.	1) E.S 2) E.S 3) E.S 4) E.S
Lee JH et. al. 2012 ⁽¹⁸⁾	130 [52] {130}	Rata Sprague-Dawley	4 y 8 sem.	- TCP / ErhBMP-2 - BCP (80/20) / ErhBMP-2	-HA solo -TCP solo -BCP (80/20) solo	1) NH (%)	1) - Mejor a 4 semanas en TCP y BCP con BMP-2 (26.1% y 21.4% respectivamente, frente a 13.4% en grupo control) - Mejor a 8 semanas en TCP y BCP con BMP-2 (42% y 48.9% respectivamente, frente a 20.3% en grupo control)	1) -E.S
Jang JW et al. 2012 ⁽²⁵⁾	96 [64] {32}	Rata Sprague-Dawley (200-300g)	4 y 8 sem.	- BCP (20/80) con rhBMP-2 en distintas concentraciones (2.5, 5, 10, 20 µg)	-No cirugía -BCP solo.	1) NH (%)	1) Mejor con rhBMP-2 que controles y en concentración de 10 µg. Desglose control 9.85% a 4 semanas y 23.06% a 8 semanas frente a: - 2.5µg 4 sem 44.34%, 8 sem 54.91% - 5µg 4 sem 47.64%, 8 sem 58.67% - 10µg 4 sem 50.34%, 8 sem 62.65% - 20µg 4 sem 50.87%, 8 sem 57.59%	1)E.S respecto a controles, N.S respecto a concentraciones .

la lectura completa: 3 artículos se excluyeron por tener grupos experimentales que no eran de interés^(7,11,12), 1 artículo fue rechazado por presentar un seguimiento insuficiente⁽¹³⁾, 1 artículo fue rechazado por presentar una población insuficiente⁽¹⁴⁾ y 1 artículo fue excluido por presentar alto riesgo de sesgo⁽¹⁵⁾.

Finalmente, 17 estudios cumplieron los criterios de inclusión y se seleccionaron para la síntesis cualitativa^(5,9,16-30). Todos ellos son estudios *in vivo* en animales y comparan el uso del BCP funcionalizado con la rhBMP-2, en distintas presentaciones, con el BCP únicamente. La Tabla 2 muestra un diagrama de flujo del proceso de selección.

<i>Choi H, et al. 2012⁽³⁰⁾</i>	20 [20] {20}	Conejos blancos machos de Nueva Zelanda (2.5 - 3 kg)	4 y 8 sem.	- BCP + ErhBMP2 0.05mg/ml - BCP + ErhBMP2 0.5mg/ml	- BCP solo (no específica proporción)	1) NH (%) 2) IR (%)	1) Mejor con ErhBMP2 (0.05) 31% a 4 semanas frente a 21% control. Y 25% a 8 semanas frente a 28.3% control. 2) ErhBMP2 (0.5) 27% a 4 semanas frente a 24% control. Y 29% a 8 semanas frente a 22.5% control	1) E.S a las 4 semanas (0.05mg) y E.S a 8 semanas (0.5mg) 2) E.S a las 4 semanas y N.S a las 8 semanas.
<i>Choi Y, et al. 2013⁽¹⁶⁾</i>	16 [16] {16}	Conejos blancos machos de Nueva Zelanda (2.5 - 3 kg) Adultos	2 y 8 sem.	- BCP (0,15g) recubierto de rhBMP-2 (150 microgramos)	- BCP (0,15g)	1) AA (mm2) 2) AHN (mm2)	1) Mejor con rhBMP-2 (43,02±7,90 frente a 29,64 ± 6,64 de control) a las 2 semanas; y a 8 semanas no difirió entre ambos grupos. 2) Peor con ErhBMP-2 a las 2 semanas con 0,74±0,50 frente a 1,02±0,31 al igual que a las 8 semanas con 2,92±1,01 frente a 3,93±1,90 del control.	1) E.S a las 2 y N.S a las 8. 2) E.S a las 2 y N.S a las 8.
<i>Kim SE, et al. 2013⁽²¹⁾</i>	24 [12] {12}	Rata Sprague-Dawley (200 250g)	4 y 8 sem.	-BCP (30:70) + ErhBMP-2 (0,67 ml en 1,5 mg/ml de tampón)	-BCP (30:70)	1) DO (%)	1) Mayor con ErhBMP-2 a las 4 sem 38.43% y 8 sem.34.18%, frente al grupo control 25.10% y 25.54% respectivamente.	1) E.S 2) E.S
<i>Kim BR, et al. 2014⁽¹⁷⁾</i>	16 [8] {24}	Rata macho Sprague-Dawley (300g)	4 y 8 sem.	-PCL-Gel-BCP con BMP-2	-PCL-Gel-BCP	1) VO (%)	1) Mejor con BMP2 a las 4 (18% aprox frente a 10% control) y 8 semanas (24.05% frente a 14.7% de control)	1) E.S
<i>Yun PY, et al. 2014⁽¹⁹⁾</i>	12 [36] {12}	Conejo (2,5-3,1 kg)	2, 4, 8 sem.	- Osteon II y III (BCP 30:70 y 20:80) + rhBMP-2 (1mg/ml) - Osteon III BCP colágeno (20:80) + rhBMP-2 (1mg/ml)	- Osteon II BCP (30:70)	1) NH (%)	1) – Mejor Osteon II + RhBMP2 a 8 sem 16% vs Osteon II solo 6.44%. - Mejor Osteon III + RhBMP2 a 8 sem 14.39% vs Osteon II solo 6.44%.	1) -E.S -E.S
<i>Song SH et al. 2015⁽²⁰⁾</i>	12 [8] {4}	Rata Sprague-Dawley. 8 sem de edad	4 y 8 sem.	-CMC / BioC (70:30) + BMP-2 (0,5 mg o 0,1 mg)	- CMC/Bio C (70:30)	1) NH (%)	1) CMC/BioC + BMP-2 (0,5 mg) el mejor a las 4 sem con 48% aprox vs 37% aprox del control; y a 8 semanas con aprox 68% frente a 43% aprox del control.	1) E.S
<i>Jang CH et al. 2016⁽⁵⁾</i>	25 [14] {7}	Rata Sprague-Dawley macho. 12 sem de edad	12 sem.	-BMP-2 con BCP	-BMP-2 con BCP y PRP. -Control BCP	1) NH (%)	1) Mejor con BMP2 (80%) y PRP/BMP2 (82%) que BCP solo (43%).	1) -E.S respecto a BCP. - N.S respecto a BMP-2 con BCP y PRP
<i>You H et al. 2016⁽²²⁾</i>	16 [48] {16}	Conejos blancos de Nueva Zelanda. 16 sem de edad	2 y 8 sem.	-BCP (30:70) + ErhBMP-2	-No cirugía -BCP (30:70) -ACS con ErhBMP-2	1) AA (mm2) 2) AHN (mm2)	1) Mejor con ErhBMP-2 con 19,62±0,77 frente a 16,92±0,87 de control a 8 semanas. 2) Mejor con ErhBMP-2 6,88±0,74 frente a 3,39±0,30 de control a 8 semanas.	1) E.S 2) E.S
<i>Lee EU et al. 2016⁽²⁶⁾</i>	10 [20] {20}	Conejo macho de Nueva Zelanda (2.5 - 3kg)	2 y 8 sem.	-rhBMP-2 con BCP y BCPC	-BCP -BCPC	1) AA (mm2) 2) AHN (mm2)	1) Sin diferencias significativas (13,57±2,35 frente a 14,64±1,33 a 8 semanas). 2) Mejor que grupo BCP y BCPC (5,24±0,76 frente a 2,66±0,25 del control a 8 semanas).	1)N.S 2)E.S

Seong YJ et. al. 2020 ⁽²⁸⁾	12 [24] {24}	Conejo macho de Nueva Zelanda (2.5 - 3kg)	4 y 8 sem	-BCP + BMP2 -BCP / colágeno + BMP2	-BCP SOLO - BCP/colágeno solo	1) CD (%) 2) AHN (%)	1) BMP-2 mayor cobertura(70%) que control (60%) a las 4 semanas y a las 8 BMP-2 con 76% frente a 63% control. 2) BMP-2 mayor formación (50%) que control (30%) a las 4 semanas. Y a las 8 semanas BMP2 con 60% frente a 35% aprox de control.	1) E.S 2) E.S
Lim HC et al. 2021 ⁽²⁷⁾	28 [12] {16}	Conejo macho de Nueva Zelanda (2.5 - 3kg)	2 y 12 sem.	- rhBMP-2 + BCP - rhBMP-2 + HA - rhBMP-2 + 3DP - rhBMP-2 + DBBM	- BCP solo - HA nano - 3DP - DBBM	1) NH (mm2)	1) -Con rhBMP-2 mejor a las 2 semanas (1,9±1,4 frente a 0,9±0,5 de control BCP). - Con rhBMP-2 mejor (5,1±1,1 frente a 2,6±1,5 del control) a 12 semanas	1) E.S
Yang Z et al. 2022 ⁽²⁹⁾	15 [9] {6}	Rata Sprague-Dawley macho (280 ± 20 g). 8 sem de edad	4, 8, 12 sem	- BCP + BMP2 - BCP/PDA + BMP2 - BCP/PDA	-Sin material -BCP solo	1) VO (%)	1) BMP2 el mejor a las 4, 8 y 12 semanas con 40%, 50% y 58% aprox respectivamente; frente a 33%, 42% y 49% aprox en BCP solo.	1) E.S

Tabla 4: Agrupación de los datos importantes de cada estudio y sus resultados respecto la comparación del rhBMP-2 asociado con BCP respecto a las comparaciones de nuestra pregunta PICO. (Abreviaturas: Pob. = Población, Un. Ex.= Unidades experimentales, Un. Co.= Unidades control, SEG= Seguimiento, IP= Intervención Principal, VAR = Variable, AA= Área aumentada, AHN= Área de hueso nuevo, VO= Volumen Óseo, DO= Densidad Ósea, GI= Grado de integración, NH= Nuevo hueso, IR= Injerto restante, CD= Cobertura de defecto, DC= Defectos calvariales, SE= Situaciones ectópicas, E.S= Estadísticamente significativo, N.S= No significativo).

Evaluación del riesgo de sesgo

Tras analizar los 17 estudios incluidos con la guía de ARRIVE Essential 10⁽¹⁰⁾ se encontró tras la cuantificación, que dichas publicaciones presentan un riesgo moderado de sesgo (sobretodo a expensas de la aleatorización y el cegamiento)^(5,9,16-30). Por lo tanto, los resultados de esta revisión sistemática deben interpretarse con cierta precaución. La Tabla 4 resume la calidad de los artículos incluidos.

Análisis cualitativo

Los datos relevantes de los estudios fueron recogidos en la Tabla 5, y a pesar de que en los artículos había otros grupos experimentales, anotamos únicamente la significancia estadística (E.S o N.S) que comparaba nuestra intervención principal con el uso de BCP sin rhBMP-2.

En el área aumentada (AA) se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación BCP-rhBMP-2 con cifras variables a las 2 semanas siendo la mayor reportada⁽¹⁶⁾ de $43,02 \pm 7,90 \text{ mm}^2$ frente a $29,64 \pm 6,64 \text{ mm}^2$ del

control⁽²²⁻²⁴⁾ y a las 8 semanas la mayor reportada⁽²⁴⁾ de $26,13 \pm 2,63 \text{ mm}^2$ frente a $19,44 \pm 2,62 \text{ mm}^2$ del control^(9,16,22,23). También se encontraron diferencias no significativas, pero a favor, en un artículo a las 2 semanas con $15,69 \pm 2,83 \text{ mm}^2$ frente a $12,33 \pm 2,04 \text{ mm}^2$ del control⁽²⁶⁾, en otro a las 8 semanas⁽¹⁶⁾ y en un tercero en sectores ectópicos a las 2 y 8 semanas⁽²³⁾. Solamente en un artículo encontramos diferencias no significativas, en contra, a las 8 semanas con $13,57 \pm 2,35 \text{ mm}^2$ frente a $14,64 \pm 1,33 \text{ mm}^2$ del control⁽²⁶⁾.

El área de nuevo hueso (ANH) se mostró superior, con significancia estadística, a las 2 semanas^(22-24,26,27) siendo el mayor reportado con $10,95 \pm 1,75 \text{ mm}^2$ frente a $2,18 \pm 0,72 \text{ mm}^2$ del control⁽²⁴⁾, y a las 8 semanas^(9,22-24,26) siendo igualmente el mayor reportado con $8,37 \pm 1,68 \text{ mm}^2$ frente a $2,42 \pm 0,75 \text{ mm}^2$ del control⁽²⁴⁾ teniendo similitud en lo informado en el estudio de Kim et al. 2012⁽⁹⁾ con $6,9 \pm 0,7 \text{ mm}^2$ frente a $4,1 \pm 1,6 \text{ mm}^2$. Así como también se encontraron diferencias estadísticamente significativas a las 12 semanas en el reporte de Lim et al. 2021⁽²⁷⁾ con $5,1 \pm 1,1 \text{ mm}^2$ frente a $2,6 \pm 1,5 \text{ mm}^2$ del control BCP. Solamente se mostró menor área de nuevo hueso en un artículo a las 2 semanas,

siendo estadísticamente significativo ⁽¹⁶⁾ con $0,74 \pm 0,50$ mm² frente a $1,02 \pm 0,31$ mm² del control, y a las 8 semanas con $2,92 \pm 1,01$ mm² frente a $3,93 \pm 1,90$ mm² del control ⁽¹⁶⁾, no siendo significativo.

En cuanto al volumen óseo (VO) encontramos significancia en los resultados, a favor, a las 4 semanas con 18% frente a 10% y a 8 semanas con 24,05% frente a 14,7% del control ⁽¹⁷⁾. El parámetro que involucra al nuevo hueso (NH) en el reporte de Jang et al 2012 ⁽²⁵⁾ es estadísticamente significativo a las 4 semanas con 50.87% frente a 9,85%, similar a lo reportado por Lee et al 2012, Yun et al 2014 y Song et al 2015 ⁽¹⁸⁻²⁰⁾, también significativo a las 8 semanas ^(18-20,25) y a las 12 semanas según lo informado por Jang et al 2016 ⁽⁵⁾ con un 80% de nuevo hueso frente a 43% del control, siendo solamente peor, pero no significativo, a las 2 semanas de un artículo ⁽¹⁹⁾ con $0,18 \pm 0,25$ % frente a $0.80 \pm 1,96$ % del control.

La última variable histomorfométrica estudiada fue el grado de integración (GI), siendo significativamente mejor a las 8 semanas con un 62.9% frente a 51.8% del control BCP en el estudio de Kim et al 2012 ⁽⁹⁾.

Análisis cuantitativo

Los distintos estudios en los que cuantificaron mediante porcentajes el nuevo hueso formado o su equivalente (densidad ósea, volumen óseo, cobertura de defecto) fueron registrados en la Tabla 5 ^(5,9,17-21,25,28-30).

Así Kim et al. 2012 ⁽⁹⁾ en su estudio reportan ganancias en la densidad ósea y grado de integración con el uso de BCP/BMP-2 en un 40.9% y 62.9% respectivamente, en contraste con el uso solo de BCP que representa un 26.9% y 51.8% a las 8 semanas, siendo estadísticamente significativo para BCP/BMP-2. Lo que concuerda con lo reportado

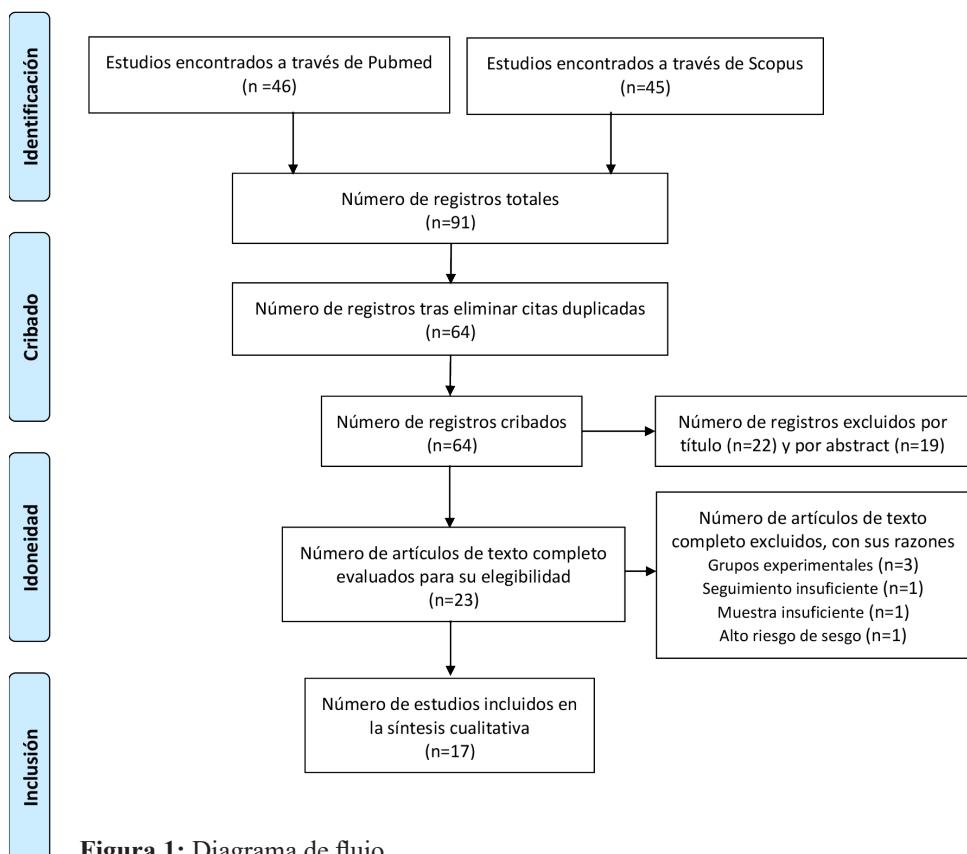


Figura 1: Diagrama de flujo.

más recientemente por Yang et al. 2022 ⁽²⁹⁾ donde obtuvieron porcentajes similares a las 4 semanas en formación de nuevo hueso con un 40% aproximadamente en contraste con el grupo control con un 33%. Así mismo, Jang et al. 2012 ⁽²⁵⁾ encontraron un 44.34% frente a 9.85% del grupo control; lo que coincide también por aproximación con el reporte de Kim et al. 2013 ⁽²¹⁾ donde se obtuvo un 38.43% de hueso nuevo a las 4 semanas frente a 25.10% del grupo control; obteniendo diferencias estadísticamente significativas en estos últimos tres estudios para BCP/BMP-2.

Por su parte, Jang et al. 2016 ⁽⁵⁾ obtuvieron un 80% de nuevo hueso a las 12 semanas en comparación con un 43% de BCP solo, siendo este el que mayor formación de hueso reportó, seguido por el estudio de Song et al. ⁽²⁰⁾ con un 68% registrado a las 8 semanas en contraste con un 43% del grupo control. A continuación, se encuentra Jang et al. 2012 ⁽²⁵⁾ con un 62.65% de hueso nuevo ante un 23.06% del control a las 8 semanas. Esta última cifra es coincidente con lo descrito por Seong et al. ⁽²⁸⁾ donde hubo mayor formación de hueso en BCP/BMP-2 con un

60% a las 8 semanas ante un 35% del control. En los 4 estudios hubo significancia estadística para BCP/BMP-2.

En cambio, en otros reportes los porcentajes de ganancia y/o formación de hueso nuevo fue menor, pero sigue siendo estadísticamente significativo; así Yun et al. 2014⁽¹⁹⁾ reportó la formación del 14.39% a las 8 semanas en contraste con un 6.44% del grupo control. Así también Kim et al.⁽¹⁷⁾ informan de que en su estudio se obtuvo un 24.05% a 8 semanas frente a 14.7% del grupo control. Con resultados similares Choi et al. 2012⁽³⁰⁾ informaron un 29% de hueso nuevo frente a 22.5% del control.

DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática era comparar el efecto del BCP funcionalizado con la rhBMP-2, con los resultados obtenidos aplicando el BCP sin la proteína morfogenética. El fundamento detrás de este objetivo fue estudiar, la combinación del potencial de mantenimiento del espacio del BCP, maximizado por la actividad de formación de hueso de la BMP-2.

En el artículo de Paul K et. al.⁽⁷⁾ determinaron que la BMP-2 puede inducir la formación de hueso y cartílago a través de la diferenciación de osteoblastos y condrocitos, y observaron una expresión significativa de genes osteogénicos tales como: ALP, OPN y COL I. Esta expresión resulta del estallido inicial de liberación de la BMP-2, iniciando la vía endocondral, que dirige la invasión de osteoblastos y condrocitos hacia el sitio del defecto para aumentar la angiogénesis.

La BMP-2 estimula las células madre mesenquimales adultas para que se diferencien en células osteogénicas y además provoca angiogénesis, por lo tanto, se podría mejorar el potencial osteogénico en condiciones en las que existen pocas células y un suministro sanguíneo insuficiente⁽¹³⁾.

En contrapartida a las ventajas que supone utilizar dicha proteína, encontramos que las altas dosis de la BMP-2 pueden contribuir a numerosos efectos adversos que, se observan en humanos, pero no en experimentos con animales⁽³¹⁾. Por lo tanto, el uso clínico de la BMP-2 se debería utilizar con la dosis mínima requerida para formar hueso de alta calidad y reducir los efectos secundarios. En algunos estu-

dios la formación de hueso nuevo fue significativamente mayor en el grupo control sugiriendo que una concentración extremadamente alta de la BMP inhibe la regeneración ósea y aumenta la inflamación de los tejidos debido a la excesiva liberación inicial del factor de crecimiento⁽¹⁴⁾.

La capacidad de mantener el espacio es uno de los requisitos previos fundamentales para la formación y maduración ósea clínica⁽²³⁾. La mayoría de los materiales sustitutivos óseos como el BCP, son materiales osteoconductores que no pueden inducir una nueva formación de hueso por sí mismos. El hueso trabecular brota principalmente de la pared ósea lateral en los grupos de control⁽¹⁶⁾.

En la presente revisión, la mayoría de los artículos incluidos encuentran una diferencia significativa, en las diferentes variables histomorfométricas estudiadas, a favor de la combinación de ambos materiales.

Entre las limitaciones de nuestra revisión sistemática encontramos las siguientes: artículos con variabilidad en las poblaciones incluidas (tanto por especie, como por edad y peso), falta de protocolo estandarizado (la proporción de la HA:TCP del BCP o la concentración de la rhBMP-2 difería entre artículos, así como la presentación de los materiales).

A raíz de esta revisión se abren otras líneas de estudio tales como la comparación de la BCP-rhBMP2 con el TCP-rhBMP2, la asociación de la BCP-rhBMP2 con colágeno, los efectos de las distintas proporciones del BCP, la respuesta al aplicar diferentes concentraciones de BMP-2 y la aplicación de esta intervención en la especie humana.

CONCLUSIONES

Los autores concluyen en la eficacia de la asociación del BCP con la rhBMP-2, si lo comparamos con la intervención usando exclusivamente BCP, en ratas y conejos. Pero se necesitan más estudios para evaluar la relevancia del BCP como un portador potencial de la rhBMP-2, o el efecto de la proporción de la HA:TCP y la respuesta dosis dependiente de la concentración de la BMP-2 al aplicarla en humanos; por lo cual también se requieren estudios específicos en humanos.

FUNDING

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lim HC, Thoma DS, Yoon SR, Cha JK, Lee JS, Jung JIW. Bone Regeneration Using N-Methyl-2-pyrrolidone as an Enhancer for Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 in a Rabbit Sinus Augmentation Model. *Biomed Res Int* [Internet]. 2017 [cited 2024 Sep 3];2017. Available from: [/pmc/articles/PMC5478818/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5478818/)
2. Amirian J, Linh NTB, Min YK, Lee BT. Bone formation of a porous Gelatin-Pectin-biphasic calcium phosphate composite in presence of BMP-2 and VEGF. *Int J Biol Macromol* 2015 May 1; 76:10-24.
3. Han S, Paeng KW, Park S, Jung JIW, Cha JK, Hong J. Programmed BMP-2 release from biphasic calcium phosphates for optimal bone regeneration. *Biomaterials* 2021 May 1; 272:120785.
4. Bouler JM, Pilet P, Gauthier O, Verron E. Biphasic calcium phosphate ceramics for bone reconstruction: A review of biological response. *Acta Biomater* 2017 Apr 15; 53:1-12.
5. Jang CH, Choi CH, Cho YB. Effect of BMP2-platelet-rich plasma-biphasic calcium phosphate scaffold on accelerated osteogenesis in mastoid obliteration. *In Vivo (Brooklyn)* 2016 Nov 1; 30(6):835-9.
6. Poldervaart MT, Wang H, van der Stok J, Weinans H, Leeuwenburgh SC, Öner FC, Dhert WJ, Alblas J. Sustained release of BMP-2 in bioprinted alginate for osteogenicity in mice and rats. *PLoS One* 2013 Aug 19; 8(8):e72610.
7. Paul K, Padalhin AR, Linh NT, Kim B, Sarkar SK, Lee BT. A Study of BMP-2-Loaded Bipotential Electrolytic Complex around a Biphasic Calcium Phosphate-Derived (BCP) Scaffold for Repair of Large Segmental Bone Defect. *PLoS One* 2016 Oct 6; 11(10):e0163708.
8. Tarnow DP, Wallace SS, Testori T, Froum SJ, Motroni A, Prasad HS. Maxillary sinus augmentation using recombinant bone morphogenetic protein-2/acellular collagen sponge in combination with a mineralized bone replacement graft: a report of three cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2010 Apr; 30(2):139-49.
9. Kim JW, Jung IH, Lee KI, Jung JIW, Kim CS, Choi SH, et al. Volumetric bone regenerative efficacy of biphasic calcium phosphate-collagen composite block loaded with rhBMP-2 in vertical bone augmentation model of a rabbit calvarium. *J Biomed Mater Res A* 2012 Dec; 100(12):3304-13.
10. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 2020 Jul 14; 18(7):e3000410.
11. Polo CI, Sendyk WR, Correa L, Sendyk D, Deboni MCZ, Naclério-Homem MDG. Synergism between recombinant human bone morphogenetic protein 2/absorbable collagen sponge and bone substitutes favors vertical bone augmentation and the resorption rate of the biomaterials: Histomorphometric and 3D microcomputed tomography analysis. *J Periodontol* 2020 Oct; 91(10):1295-306.
12. Wang D, Tabassum A, Wu G, Deng L, Wismeijer D, Liu Y. Bone regeneration in critical-sized bone defect enhanced by introducing osteoinductivity to biphasic calcium phosphate granules. *Clin Oral Implants Res* 2017 Mar; 28(3):251-60.
13. Kim JS, Cha JK, Cho AR, Kim MS, Lee JS, Hong JY, et al. Acceleration of Bone Regeneration by BMP-2-Loaded Collagenated Biphasic Calcium Phosphate in Rabbit Sinus. *Clin Implant Dent Relat Res* 2015 Dec; 17(6):1103-13.
14. Kim JS, Cha JK, Lee JS, Choi SH, Cho KS. Increased osteoinductivity and mineralization by minimal concentration of bone morphogenetic protein-2 loaded onto biphasic calcium phosphate in a rabbit sinus. *J Periodontal Implant Sci* 2016 Oct; 46(5):350-9.
15. Kim BS, Choi MK, Yoon JH, Lee J. Evaluation of bone regeneration with biphasic calcium phosphate substitute implanted with bone morphogenetic protein 2 and mesenchymal stem cells in a rabbit calvarial defect model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015 Jul; 120(1):2-9.
16. Choi Y, Lee JS, Kim YJ, Kim MS, Choi SH, Cho KS, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulates the osteogenic potential of the Schneiderian membrane: a histometric analysis in rabbits. *Tissue Eng Part A* 2013 Sep; 19(17-18):1994-2004.
17. Kim BR, Nguyen TB, Min YK, Lee BT. In vitro and in vivo studies of BMP-2-loaded PCL-gelatin-BCP electrospun scaffolds. *Tissue Eng Part A* 2014 Dec; 20(23-24):3279-89.
18. Lee JH, Ryu MY, Baek HR, Lee KM, Seo JH, Lee HK, et al. Effects of porous beta-tricalcium phosphate-based ceramics used as an *E. coli*-derived rhBMP-2 carrier for bone regeneration. *J Mater Sci Mater Med* 2013 Sep; 24(9):2117-27.
19. Yun PY, Kim YK, Jeong KI, Park JC, Choi YJ. Influence of bone morphogenetic protein and proportion of hydroxyapatite on new bone formation in biphasic calcium phosphate graft: two pilot studies in animal bony defect model. *J Craniomaxillofac Surg* 2014 Dec; 42(8):1909-17.
20. Song SH, Yun YP, Kim HJ, Park K, Kim SE, Song HR. Bone formation in a rat tibial defect model using carboxymethyl cellulose/BioC/bone morphogenetic protein-2 hybrid materials. *Biomed Res Int* 2014; 2014:230152.
21. Jin YZ, Zheng GB, Lee JH, Han SH. Comparison of demineralized bone matrix and hydroxyapatite as carriers of *Escherichia coli* recombinant human BMP-2. *Biomater Res*. 2021 Aug 3;25(1):25.
22. You H, Yoon SR, Lim HC, Lee JS, Jung JIW, Choi SH. Bone Regenerative Efficacy of Limited-Dose *Escherichia Coli*-Derived rhBMP-2 With Biphasic Calcium Phosphate Carrier in Rabbit Calvarial Defect Model. *Implant Dent* 2016 Feb; 25(1):16-23.
23. Park JC, So SS, Jung IH, Yun JH, Choi SH, Cho KS, et al. Induction of bone formation by *Escherichia coli*-expressed recombinant human bone morphogenetic protein-2 using block-type macroporous biphasic calcium phosphate in orthotopic and ectopic rat models. *J Periodontal Res* 2011 Dec; 46(6):682-90.
24. Kim JW, Choi KH, Yun JH, Jung JIW, Kim CS, Choi SH, Cho KS. Bone formation of block and particulated biphasic calcium phosphate lyophilized with *Escherichia coli*-derived recombinant human bone morphogenetic

- protein 2 in rat calvarial defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011 Sep; 112(3):298-306.
25. Jang JW, Yun JH, Lee KI, Jang JW, Jung UW, Kim CS, et al. Osteoinductive activity of biphasic calcium phosphate with different rhBMP-2 doses in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012 Apr; 113(4):480-7.
26. Lee EU, Lim HC, Hong JY, Lee JS, Jung UW, Choi SH. Bone regenerative efficacy of biphasic calcium phosphate collagen composite as a carrier of rhBMP-2. *Clin Oral Implants Res* 2016 Nov; 27(11):e91-e9.
27. Lim HC, Paeng KW, Jung UW, Benic GI. Effectiveness of xenogeneic and synthetic bone-block substitute materials with/without recombinant human bone morphogenetic protein-2: A preclinical study using a rabbit calvarium model. *J Clin Periodontol* 2021 Aug; 48(8):1126-36.
28. Seong YJ, Song EH, Park C, Lee H, Kang IG, Kim HE, et al. Porous calcium phosphate-collagen composite microspheres for effective growth factor delivery and bone tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2020 Apr; 109:110480.
29. Yang Z, Xie L, Zhang B, Zhang G, Huo F, Zhou C, et al. Preparation of BMP-2/PDA-BCP Bioceramic Scaffold by DLP 3D Printing and its Ability for Inducing Continuous Bone Formation. *Front Bioeng Biotechnol* 2022 Apr 6; 10:854693.
30. Choi H, Park NJ, Jamiyandorj O, Choi KH, Hong MH, Oh S, et al. Improvement of osteogenic potential of biphasic calcium phosphate bone substitute coated with two concentrations of expressed recombinant human bone morphogenetic protein 2. *J Periodontal Implant Sci* 2012 Aug; 42(4):119-26.
31. Kaneko H, Arakawa T, Mano H, Kaneda T, Ogasawara A, Nakagawa M, et al. Direct stimulation of osteoclastic bone resorption by bone morphogenetic protein (BMP)-2 and expression of BMP receptors in mature osteoclasts. *Bone* 2000 Oct; 27(4):479-86.

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Francisco Javier Parra Moreno
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (Odontología),
Universidad de Barcelona, Campus Universitario de Bellvitge
Pabellón de Gobierno. Despacho 2-29.
C/Feixa Llarga, s/n
08907-L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona) – Spain
Contact phone: 0034-606457362
Email: jparramoreno.1981@gmail.com.