

Proteína morfogénica ósea en cirugía maxilofacial. Revisión bibliográfica

Bone morphogenic protein in maxillofacial surgery. Bibliographic review

Dr. Jorge León Batallas¹, Dr. Fernando Sandoval Portilla²,
Dr. Fernando Sandoval Vernimmen³.

Residente Posgrado de Cirugía Oral y Maxilofacial, Universidad San Francisco de Quito, Quito-Ecuador¹;

Cirujano Oral y Maxilofacial, Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador²;

Jefe del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador³.

Recibido: 30/11/2018 Aceptado: 27/02/2019

Resumen:

El propósito de esta revisión es presentar una visión concreta de las proteínas morfogenéticas óseas, su potencial de inducir osteogénesis y la aplicación en los procesos regenerativos. Las investigaciones acerca de los iniciadores moleculares de diferenciación ósea y cartilaginosa han identificado un grupo entero de proteínas morfogenéticas óseas que ejercen efecto regulador.

La proteína morfogenética ósea (BMP) es endógena, presenta propiedades osteoinductivas, osteoconductoras y osteogénicas, y ha mostrado efectos significativos en la promoción de la formación ósea, por lo cual es una buena alternativa en reconstrucción.

El uso de BMP se ha descrito en la reconstrucción de los defectos óseos de origen traumático y patológico, incluyendo: fisura nasoalveolar, aumento del reborde alveolar, elevación del seno maxilar, injerto de alvéolo post-extracción y cirugía peri-implantaria.

Palabras claves: proteína morfogenética ósea, defectos óseos, osteogénesis, reconstrucción de los maxilares, formación ósea.

Abstract:

The purpose of this review is to present a concrete vision about bone morphogenetic proteins, their potential in the induction of osteogenesis and their application in regenerative processes. Research on the molecular primers of bone and cartilage differentiation has identified an entire group of bone morphogenetic proteins that exert a regulatory effect.

The bone morphogenetic protein (BMP) is an endogenous protein, has osteoinductive, osteoconductive and osteogenic properties, has shown significant effects in the promotion of bone formation, being a good alternative in reconstruction.

The use of BMP has been described in the reconstruction of bone defects of traumatic and pathological origin, including nasoalveolar fissure, increased alveolar ridge, maxillary sinus elevation, post-extraction alveolar graft, and perimplant surgery.

Key words: bone morphogenetic protein, bone defects, osteogenesis, maxillary reconstruction, bone formation.

Correspondencia: Dr. Jorge León Batallas
Teléfono: (593) 969237722
e-mail: jalbcmf@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) son un conjunto de proteínas endógenas que pertenecen a la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) que tienen la capacidad de inducir la formación del hueso, cartílago y tejido conectivo.^{1,2}

Las BMP fueron descritas por el Dr. Marshal Urist, en 1965, al implantar matriz ósea desmineralizada extraída de bovinos a nivel intramuscular en ratas y conejos, lo que le permitió observar la producción ósea ectópica en el sitio de implantación; a esto denominó formación ósea por autoinducción. Urist atribuyó el proceso a una proteína que atrae células mesenquimales pluripotenciales e induce formación ósea local, por lo cual le dio el nombre de proteína morfogenética ósea (BMP).^{2,3,4}

Uno de los grandes avances de la neoformación ósea ha sido la identificación de factores de crecimiento que regulan la diferenciación ósea y cartilaginosa. La depuración, clonación genética y expresión de las BMP han establecido las bases para el análisis celular y molecular del desarrollo y la regeneración ósea.^{1,2,4}

Los estudios genéticos señalan que son esenciales para la función animal y en la osteogénesis post-fetal normal y son importantes en el desarrollo embrionario orgánico, esquelético, de los tejidos dentales y craneofaciales.⁴ La disponibilidad de la BMP proporciona retos y oportunidades para mejorar los conocimientos que regulan la regeneración ósea con el fin de optimizar los resultados en el paciente.^{4,5}

El desarrollo ha ofrecido una alternativa al tradicional injerto óseo, que ha sido el estándar de oro para la reconstrucción oral y maxilofacial.^{1,6,7,8} Las BMP han sido usadas exitosamente en los primates para restaurar mandíbulas hemisegmentadas en grandes defectos óseos, reparación de fisuras alveolares e inducción de la formación ósea en los senos maxilares previa colocación de implantes.^{4,9}

La aplicación clínica de las BMP ha incluido la reparación de defectos óseos faciales, alveolares, mandibulares y maxilares.⁷

ESTRUCTURA BIOLÓGICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

De las proteínas morfogenéticas óseas nos habla Rengachary (2012). En términos generales, son moléculas dimericas constituidas por aproximadamente 120 aminoácidos; su secuencia de aminoácidos es muy estable.^{1,4}

Carreira et al. dicen que se produce en el tejido óseo por las células osteoprogenitoras, osteoblastos, condrocitos, plaquetas y células endoteliales, y posteriormente se almacena de forma temporal en la matriz extracelular durante los periodos de reparación y remodelación ósea.¹ La actividad biológica ocurre mediante los estímulos que desencadenan la formación ósea endocondral.^{1,4} El mecanismo de acción mediado por la quimiotaxis de monocitos, producen TGF- β y a su vez promueve la quimiotaxis y proliferación de células mesenquimales.^{1,8} BMP induce la diferenciación de estas células a condrocitos,

seguido de su hipertrofia, calcificación de la matriz ósea, diferenciación osteoblástica y, finalmente, formación ósea.^{1,3,4,10}

La calidad del tejido óseo formado con BMP es indistinguible del tejido óseo formado sin esta proteína; sin embargo, las diferencias radican en la velocidad y en la dirección de la formación del tejido óseo. El tejido óseo formado con BMP es capaz de cicatrizar en menor tiempo.^{11,12} El periodo normal de cicatrización es de 12 a 16 semanas; con BMP se reduce hasta 8 a 10 semanas.¹

La direccionalidad de la formación del tejido óseo en una brecha sin proteína se desarrolla desde los márgenes hacia el centro, mientras que al utilizar BMP la formación ósea se produce simultáneamente, en diferentes zonas del defecto.^{1,13}

La función osteoinductiva de la BMP depende directamente de la dosis utilizada. Las dosis bajas generan cartílago, las dosis altas generan mayor cantidad de tejido óseo y puede resultar mediante osificación directa o membranosa (Urist, Davies et al.).¹ Por esta razón, la concentración de BMP en el sitio del injerto es más importante que la dosis total administrada; por tanto, la dosis terapéutica *sugerida por Davies* et al. en los seres humanos (rhBMP-2) es de 1,5 mg/ml de suero fisiológico (Davies et al.).^{1,2,11} Boyne (2005) demostró que la dosis de 1,5 mg/ml de rhBMP-2 es segura para utilizarla en la elevación del seno maxilar.^{1,2,14}

La interacción con las macromoléculas de la matriz extracelular ha permitido formular nuevos conceptos acerca de su potencial regulación en la osteogénesis.⁴ Las BMP nativas y recombinante humana (rh) inducen la formación ósea endocondral local cuando son reconstituidas mediante colágeno insoluble de la matriz ósea; la formación ósea por inducción ha sido demostrada debido a la actividad biológica de las rhBMP y naturales. La osteogenina puede usarse para reconstruir la arquitectura de la médula ósea en los defectos óseos.^{1,14,15}

La restauración de la actividad biológica después de la extracción disociativa y reconstrucción de la BMP con matriz de colágeno insoluble indica que los componentes de la matriz extracelular ósea actúan como vehículo de expresión funcional.⁴

Algunas investigaciones han demostrado que el colágeno de la matriz ósea proporciona un sustrato óptimo para el reclutamiento, adhesión de células progenitoras y la posterior proliferación y diferenciación en osteoblastos.^{4,15}

La implantación intramuscular o subcutánea de matriz ósea desmineralizada genera diferenciación local del hueso endocondral. La respuesta tisular producida por esta implantación es similar a la presentada en el desarrollo óseo embrionario; sin embargo, a diferencia del crecimiento epifisario —en el cual se observa una continua diferenciación ósea y cartilaginosa—, en el modelo de matriz ósea inducida se evidencia un solo ciclo de formación endocondral.¹

La sorprendente conservación estructural de las BMP aumenta la posibilidad de que dominen el desarrollo crítico y la función regulatoria no solamente del cartílago y del hueso, pues existen investigaciones que indican que, además de la osteogénesis

post-fetal, la osteogenina puede influir en la esquelotogénesis embrionaria. Además, los distintos patrones espaciales de BMP-2, BMP-3, BMP-4 y BMP-6 sugieren que también están involucradas en los eventos relacionados con la inducción ósea que controla el patrón de formación ósea durante el desarrollo embrionario.^{1,4}

Se realizaron 2 estudios clínicos importantes para examinar la viabilidad, la seguridad y la eficacia del uso de rhBMP-2 en aplicaciones orales y maxilofaciales. Boyne et al. realizaron un estudio aleatorio prospectivo controlado que utilizó el suministro de rhBMP-2 a través de una esponja de colágeno absorbible (ACS) como complemento en la elevación del seno maxilar; Fiorellini et al. realizaron un estudio prospectivo con sujetos controlados al azar sobre el uso de rhBMP-2/ACS en la conservación y aumento post-extracción.³

Ambos estudios demostraron que rh-BMP-2/ACS en dosis de 1,5 mg / ml indujo una formación ósea significativa adecuada para la colocación de implantes. El hueso inducido fue biológicamente similar al nativo en su capacidad de osteointegración del implante y soporte de la carga funcional de una prótesis dental.³

APLICACIONES CLÍNICAS

Los injertos óseos han sido el estándar de oro para la reconstrucción maxilofacial.^{7,13} Sus ventajas (tasas altas de éxito, disponibilidad de cantidades considerables), además de su biocompatibilidad, convierten al injerto autógeno la mejor elección para la reconstrucción ósea. Sin embargo, algunas desventajas incluyen: necesidad de un sitio donante, necesidad de hospitalización y morbilidad postoperatoria.¹³

La aplicación de factores de crecimiento específicos para osteoinducción, sin recurrir a un injerto óseo, podría tener un notable impacto en la reconstrucción maxilofacial. Más de 20 BMP han sido aisladas con diferentes habilidades para aumentar la osteogénesis.^{1,14} Se sabe con certeza que los tipos 2, 4 y 7 tienen la mayor capacidad de estimular la formación ósea y son los utilizados en la reconstrucción del macizo facial.⁴

Las posibles ventajas de usar BMP están relacionadas con la formación más rápida de hueso, descarta un segundo sitio quirúrgico y probablemente la estancia hospitalaria será más corta debido a menos dolor postoperatorio.^{3,7,10,13}

Entre sus desventajas podemos señalar la inflamación exagerada causada por la cantidad elevada de migración y proliferación celular en el sitio –que puede producir dehiscencia de las suturas por la tensión–;^{3,5, 13} además, la falta de integridad estructural de la esponja reabsorbible de colágeno puede conducir a una reacción de cuerpo extraño y alto costo de su procesamiento.¹³

La identificación y desarrollo de rhBMP ha llevado a la disponibilidad comercial de un material de injerto de hueso aloplástico osteoinductivo (*Infuse Bone Graft, Medtronic Spinal and Biologics, Memphis*). En marzo de 2007, *Infuse Bone Graft* fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) como alternativa del injerto óseo autógeno para el aumento de los senos maxilares y de las crestas alveolares localizadas (preservación de las cavidades de extracción).³

La BMP también está aprobada para usarla en muchos procedimientos quirúrgicos, neuroquirúrgicos y ortopédicos, incluyendo la fusión intercorpórea y las fracturas tibiales recientes.³

A continuación se discute brevemente el uso clínico de las BMP en los defectos de continuidad mandibular, aumento máxilo-mandibular preprotésico,^{1,3} trauma maxilofacial, reconstrucción de fisuras alveolares y uso asociado con implantes dentales.^{1,7,13}

Defectos de continuidad mandibular. Son secundarios a la resección de tumores que resultan en una morbilidad significativa cuando no son reconstruidos quirúrgicamente, lo cual convierte a los injertos autógenos en una alternativa importante para dicha reconstrucción. Toriumi et al. emplearon un modelo canino para estudiar BMP-2 y generar un estímulo de crecimiento en un defecto de continuidad mandibular; encontraron que 68% del defecto fue reemplazado por hueso mineralizado.^{1,13}

Boyne encontró que la BMP-2 fue un inductor efectivo de la regeneración ósea en los primates con defectos óseos de tamaño crítico.⁴ En 2004, Warnke et al. usaron BMP-7 y bloques de hueso mineralizado (xenoinjerto), para crear injertos vascularizados en humanos, hallando remodelación ósea y mineralización.^{2,4}

El desarrollo de procedimientos de reconstrucción efectivos utilizando factores osteoinductivos sin requerir de injertos óseos tendría un fuerte impacto en las cirugías reconstructivas de cabeza y cuello.¹⁶

Aumento preprotésico maxilomandibular. Este tipo de aumento, mediante injertos óseos y sustitutos óseos, son muy frecuentes. Los procedimientos más comúnmente empleados incluyen el aumento de los rebordes alveolares y la elevación del seno maxilar.^{12,17}

Jovanovic et al. realizaron un estudio histológico de un aumento del reborde alveolar. No encontraron diferencias significativas entre los injertos con BMP-2 osteoinducidos, comparados con el hueso remanente, lo cual establece que la BMP-2 permite la instalación, oseointegración y carga funcional a largo plazo en los implantes dentales (*Figuras 1 y 2*).¹³



Figura 1: Imagen prequirúrgica de los rebordes alveolares atróficos que corresponden al hueso maxilar sector anterior (foto Dr. F.J. Sandoval).

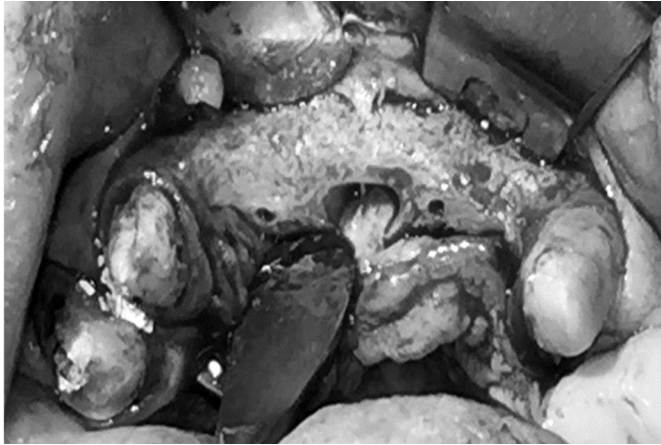


Figura 2. Imagen post quirúrgica de los rebordes alveolares. Se evidencia aumento de volumen y crecimiento de las corticales óseas maxilares, regeneración ósea y reconstrucción maxilar con BMP previa colocación de implantes dentales (foto Dr. F. J. Sandoval).

Boyne et al. publicaron los resultados de un estudio multicéntrico que evaluó rhBMP en el seno maxilar y concluyeron que inducía hueso de una manera predecible y segura, adecuada para la carga funcional de implantes endo-óseos en los pacientes que requieren aumento del seno maxilar (Figuras 3 y 4).^{2,13}



Figura 3. Radiografía panorámica prequirúrgica. Se evidencia sombras radiolúcidas compatibles con neumatización bilateral de los senos maxilares e invasión de los mismos hacia los rebordes alveolares por ausencia dental (foto Dr. F. J. Sandoval).



Figura 4. Radiografía panorámica postquirúrgica. Se evidencia sombras radio-opacas en el área bilateral de los senos maxilares compatible con neoformación ósea, regeneración ósea y elevación de la mucosa sinusal con BMP + aloinjerto, previa la colocación de implantes dentales (foto Dr. F. J. Sandoval).

Trauma maxilofacial. Algunos estudios han sido realizados con el fin de evaluar la BMP-2 en casos de trauma, demostrando su efectividad en el tratamiento de los defectos segmentarios completos o parciales de los huesos largos.^{7,11}

En los daños severos en los cuales se pierde tejidos blandos y duros, los tratamientos se enfrentan a desafíos que incluyen la obtención del cierre de los tejidos blandos y la prevención de la contaminación y pérdida de la BMP-2; v.gr.: heridas con proyectil de arma de fuego en las que puede existir una significativa zona de daño y tejido necrótico, pueden requerir un posterior desbridamiento y reconstrucción secundaria.¹¹

Reconstrucción de fisuras alveolares. El procedimiento habitual para el tratamiento de las fisuras alveolares ha sido reportado por Boyne y Sands utilizando injerto autógeno de cresta iliaca; es utilizado a nivel mundial y es el estándar de oro en este tipo de tratamiento.^{1,13}

Boyne et al. compararon BMP-2 e injertos de cresta iliaca en los defectos alveolares simulados en primates; encontraron que no había diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Actualmente, muchos pacientes se benefician del BMP-2 para inducir la formación ósea en las fisuras palatinas y eliminan la necesidad de intervenir un área donante.¹³

El uso de BMP para el injerto de hendidura alveolar en los pacientes con labio leporino y paladar hendido ha sido investigado en varios ensayos clínicos.¹ En éstos, se compararon los resultados de los sitios de la hendidura con un injerto óseo de cresta iliaca autógena (AICBG) y BMP en una esponja de colágeno absorbible (BMP / ACS) en la misma población de muestra. El volumen del hueso maduro obtenido en ambos grupos se midió comparando las tomografías computarizadas pre y postoperatorias; aquellos con BMP en un ACS resultaron en un volumen, en dimensiones horizontal y vertical de hueso, comparable con el grupo de hueso autógeno.¹³

Además, los dientes erupcionaron normalmente a través de estos sitios injertados con BMP. Durante el control postquirúrgico, la intensidad del dolor postoperatorio fue menor en los pacientes injertados con BMP que en aquellos injertados con AICBG; algunos pacientes de cada estudio que recibieron una BMP, desarrollaron hinchazón severa durante el período postoperatorio, lo cual no era compatible con infecciones (celulitis) y se resolvió sin intervenirlos.¹³

Los resultados de AICBG o BMP / ACS son similares en la cantidad de hueso obtenido, así como en la capacidad de lograr la erupción dental a través del injerto, desde el punto de vista ya mencionado.¹³

Se realizó un estudio del cierre de la fisura nasoalveolar que evidenció similitud de resultados medidos con imágenes tomográficas, al usar rhBMP-2 más fosfato tricálcico (81,2%) en comparación con los injertos autógenos de cresta iliaca (85,4%) y mentón (80,5%).¹⁸

BMP en implantes dentales. El hueso alveolar es la superficie de soporte del implante; cuando es deficiente, por falta de altura o anchura, puede aumentarse con materiales de injerto que incluye BMP para generar sitios adecuados que permitan la colocación de los implantes y su estabilidad a largo plazo.³

Las tendencias futuras incluyen la adición de proteínas bioactivas sobre la superficie del implante dental (aunque es un tema de debate); estos agentes se pueden usar para mejorar

el proceso de curación local de los huesos. La BMP es el grupo más prometedor con el mayor potencial terapéutico; hay varios tipos, pero las BMP-2 y BMP-7 han sido las más estudiadas por sus significativas propiedades osteoinductivas.^{7,17}

Las versiones recombinantes de la proteína humana BMP; v.gr.: rhBMP-2, se utilizan para estas aplicaciones; también se está realizando investigaciones con el uso de rhBMP-2 en la reparación de defectos óseos periimplantarios.^{13,17,19}

Debido a que la superficie de titanio posee escasos grupos reactivos funcionales para la retención de la biomolécula, el metal debe modificarse para permitir la inmovilización de las proteínas; las condiciones durante la polimerización de plasma de aliloamina sobre el titanio varía para producir superficies NH₂ para BMP vinculante como alternativa al método silano utilizado en otros estudios. La modificación de la superficie con moléculas bioactivas en una escala de nanómetros es un campo principal en el biomaterial.⁷

La fijación nanomecánica de las cadenas de ácido nucleico en una capa de óxido de titanio anodizado permite que las moléculas bioactivas se conjuguen y permanezcan inmovilizadas. La estructura nanotubular formada al nodizar la superficie de titanio es una configuración prometedora para la entrega sostenida de BMP.⁷

Otro factor limitante para revestir las superficies de implantes con moléculas bioactivas es su cinética de liberación. Idealmente, se liberarían gradualmente y no en una sola ráfaga.⁷

La incorporación de BMP en un recubrimiento biocompatible con calcio y fosfato que permita la reabsorción gradual se ha sugerido como método de unión de BMP-implante. La dosificación efectiva también es fundamental para el éxito en el uso de BMP.^{7,19}

No hay evidencia contundente del uso de BMP y aloinjertos o xenoinjertos en la colocación de implantes dentales; los primeros estudios hablan de reabsorción y fenestración alrededor de los mismos.²⁰

Un estudio efectuado en animales encontró que el titanio de los implantes anodizado y recubierto con rhBMP-2 estimula la formación local de hueso. La dosis terapéutica está en el rango de 0,75 y 1,5 mg/ml; las mayores concentraciones mostraron hueso inmaduro, formación de seromas y remodelación ósea aguda, lo que resulta en un desplazamiento indeseable del implante.⁷

CONCLUSIONES

La aplicación de BMP en Cirugía Maxilofacial es una técnica prometedora y alternativa para la reconstrucción del macizo facial.¹ Los beneficios potenciales incluyen evitar un segundo sitio quirúrgico en los defectos óseos leves, obteniendo los mismos resultados con los injertos óseos autógenos. El uso asociado con los injertos óseos autógenos en defectos óseos moderados y severos facilita una mayor respuesta regenerativa con menor morbilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. **Uribe F, Cantín M, Alister JP, Vilos C, Fariña R, Olate S.** Proteína morfogenética ósea y su opción como tratamiento de la fisura alveolar. *Int J Morphol* 2017;35(1):310-318.
2. **Proteínas morfogenéticas óseas (BMP): aplicación clínica para reconstrucción de defectos en hueso.** *Gaceta Médica de México.* 2016;152:381-385.
3. **Bowle D, Dym H.** Bone morphogenic protein application in implant dentistry. *Dent Clin N Am* 2015;59:493-503.
4. **Ardila Medina CM.** Bases teóricas y aplicación clínica de las proteínas morfogenéticas óseas en cirugía maxilofacial. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2009;31(3):151-156.
5. **Robert Marx.** In situ tissue engineering bone regeneration in jaw reconstruction. *translational regenerative medicine.* 2015.
6. **Azari K, John S, Doll B, Hollinger J.** Bone morphogenetic proteins: A review for cranial and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2002;14:1-14.
7. **Bagueri S, Bell B, Ali Khan H.** Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery. Elsevier, 2012.
8. **Herford A, Stoffella E, Tandon R.** Reconstruction of mandibular defects using bone morphogenic protein: Can growth factors replace the need for autologous bone grafts? A systematic review of the literature. *Plastic Surgery International* 2011.
9. **Ripamonti U, Heliotis M, Ferretti C.** Bone morphogenetic proteins and the induction of bone formation: from laboratory to patients. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2007;19:575-589.
10. **Bell B, Fernandes R, Andersen P.** Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery. 1st ed. Elsevier, 2018.
11. **Herford AS.** The use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillofacial trauma. *Chinese Journal of Traumatology* 2017;pp.1-3.
12. **Kelly M, Akinshemoyin O, Anderson P.** Systematic review and meta-analysis of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in localized alveolar ridge and maxillary sinus augmentation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2016.
13. **Miloro M (editor).** Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. Third ed. 2011.
14. **Herford A.** rhBMP-2 as an option for reconstructing mandibular continuity defects. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2679-2684.
15. **Wikesjo U, Huang Y, Polimeni G, Qahash. M.** Bone morphogenetic proteins: A realistic alternative to bone grafting for alveolar reconstruction. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2007;19:535-551.
16. **Davies S, Ochs M.** Bone morphogenetic proteins in craniomaxillofacial surgery. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2010;22:17-31.
17. **Misch C, Wang H.** Clinical applications of recombinant human bone morphogenetic protein-2 for bone augmentation before dental implant placement. *Clinical Advances in Periodontics* 2011;1(2):118-131.
18. **Trujillo R, Kadioglu O, Currie. F, Smith K, Yetkiner E.** Volumetric cleft changes in treatment with bone morphogenic protein/beta-tricalcium phosphate versus grafts from the iliac crest or symphysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2018.
19. **Schliephake H, Aref A, Scharnweber D, Bierbaum S, Roessler S, Sewing A.** Effect of immobilized bone morphogenic protein 2 coating of titanium implants on peri-implant bone formation. *Clin Oral Impl Res* 2005;16:563-569.
20. **Dragonas P, Palin C, Khan S, Gajendrareddy F, Weiner W.** Complications associated with the use of recombinant human bone morphogenic protein 2 in ridge augmentation: A case report. *Journal of Oral Implantology.*