

Copyright © The Journal of Bone and Joint Surgery, Inc. Todos los derechos reservados. Para obtener permiso para volver a utilizar este artículo en forma parcial o total, contáctese con rights@jbjs.org.

Esta traducción ha sido provista por terceras partes. El texto fuente incluye terminología médica que puede ser difícil de traducir con exactitud. Si tiene alguna pregunta relacionada con la exactitud de la información contenida en la traducción, por favor refiérase a la versión en inglés, que es el texto oficial, en www.jbjs.org o en su versión impresa. Si detecta problemas o errores en esta traducción, por favor contáctese con The Journal en mail@jbjs.org.

RESEÑA SOBRE CONCEPTOS ACTUALES

Injertos óseos y sustitutos de injerto óseo en la cirugía traumatológica ortopédica

Análisis crítico

Por William G. De Long h., MD, Thomas A. Einhorn, MD, Kenneth Koval, MD, Michael McKee, MD, Wade Smith, MD, Roy Sanders, MD y Tracy Watson, MD

Investigación realizada en la Temple University School of Medicine, Marlton, Nueva Jersey

- La osteoinducción es un proceso que sostiene la mitogénesis de las células mesenquimáticas indiferenciadas, lo que lleva a la formación de células osteoprogenitoras que generan hueso nuevo.
- El esqueleto humano tiene la capacidad de regenerarse a sí mismo como parte del proceso de reparación.
- La proteína morfogénica ósea recombinante tiene propiedades osteoinductivas, cuya eficacia está avalada por las pruebas de nivel I de las fuentes bibliográficas actuales.
- La osteoconducción es una propiedad de la matriz que mantiene la fijación de los osteoblastos para favorecer la osteogénesis posterior.
- *Propiedad osteogénica* es un término relativamente nuevo que puede definirse como la generación de hueso a partir de osteoblastos.

La cirugía traumatológica ortopédica requiere el uso regular de injertos óseos para contribuir a la curación oportuna de las lesiones musculoesqueléticas. El injerto autólogo de cresta ilíaca continúa siendo el patrón de referencia. La morbilidad relacionada con la obtención del injerto óseo ha instado a que los profesionales busquen métodos para aumentar la consolidación con sustitutos de injerto óseo. El término *sustituto de injerto óseo* describe diversos productos que ejercen distintos efectos sobre la consolidación ósea. Desafortunadamente, la bibliografía contiene escasa información acerca de cuándo y dónde emplear estos dispositivos. Por lo general, clasificamos las propiedades de los sustitutos de injerto óseo en osteoinductivas, osteoconductoras u osteogénicas. Al recorrer las áreas de depósito de quirófano de nuestras instituciones, hallamos muchos de estos productos, con diferentes nombres comerciales que pueden inducir a error y ser confusos. El propósito de esta reseña es brindar al cirujano en ejercicio conocimientos básicos sobre el tema de sustitutos de injerto óseo, así como una opinión sobre los niveles de pruebas en la bibliografía actual que avalan la utilización de los diversos materiales. Las respuestas a las preguntas

más difíciles respecto de los sustitutos de injerto óseo requieren estudios aleatorizados, prospectivos, multicéntricos, los cuales son sumamente difíciles de diseñar y ejecutar, y el principal obstáculo es el costo. El financiamiento industrial ha sido una de las maneras de completar este tipo de trabajo. Los detalles completos de todos los requisitos para que un proyecto de esta magnitud resulte exitoso escapa al alcance de este artículo. Todos los autores son miembros del Comité de Ortobiología de la Asociación de Traumatología y Ortopedia [*Orthopaedic Trauma Association Orthobiologics Committee*]. Dada su idoneidad, el Presidente de la organización les encargó elaborar este breve resumen destinado a la comunidad ortopédica. Las opiniones aquí vertidas están basadas en la bibliografía y las recomendaciones, en los niveles de pruebas que avalan lo alegado en este conjunto de información.

Sustitutos óseos osteoinductivos

Uno de los aspectos singulares del esqueleto humano es su capacidad de regenerarse a sí mismo como parte de un proceso de reparación. La reparación esquelética implica una serie de fenómenos que guarda paralelo con el desarrollo embriológico. Como todos los tejidos esqueléticos se desarrollan a partir del mesénquima, las células mesenquimáticas indiferenciadas adquieren un compromiso genético con una estirpe celular determinada en las primeras etapas del proceso de desarrollo o reparación. En el caso de la reparación, algún estímulo debe señalar a las células mesenquimáticas indiferenciadas que se diferencien a lo largo de la vía condroosteogénica. Este fenómeno, conocido como *osteoinducción*, se define como “un proceso que sostiene la mitogénesis de las células mesenquimáticas indiferenciadas, lo que lleva a la formación de células osteoprogenitoras con la capacidad de generar hueso nuevo”¹. De este modo, cualquier material que induzca este proceso podría ser considerado osteoinductivo.

Marshall R. Urist introdujo el concepto de osteoinducción cuando descubrió el denominado principio de inducción simple en la década de 1960². El conocimiento inicial fue que la matriz ósea —en particular, la matriz ósea desmineralizada— presenta alguna propiedad capaz de inducir la osteogénesis cuando se la implanta en una localización extraesquelética. Urist y sus colegas pronto identificaron una proteína que denominaron *proteína morfogénica ósea* (BMP, por su sigla en inglés); esto dio origen a un programa de investigación destinado a identificar y caracterizar a toda una familia de moléculas osteoinductivas³. Hacia mediados de la década de 1990, se había comprobado que esta familia incluía por lo menos quince BMP y que formaba parte de la superfamilia más grande de moléculas de factor transformador de crecimiento- β (TGF- β , por su sigla en inglés). En la actualidad, los cirujanos ortopédicos solicitan orientación acerca de la utilización de materiales que pueden poseer algunas de estas propiedades y podrían ser de utilidad terapéutica para el tratamiento de lesiones esqueléticas tales como fracturas o pseudoartrosis. En particular, se debe esclarecer la función de los factores osteoinductivos sintetizados por tecnología génica recombinante o derivados de hueso autólogo, hueso alógeno o matriz ósea desmineralizada.

Aplicación de niveles de pruebas para la evaluación de información científica

Para evaluar la calidad de las pruebas que avala el conocimiento científico respecto de una intervención terapéutica, se estableció un sistema de clasificación jerárquica para ubicar un informe publicado en el contexto apropiado para el lector. Este sistema de clasificación, introducido recientemente en esta revista, exige que los autores clasifiquen su estudio como terapéutico, pronóstico, diagnóstico o de análisis económico/de decisión y que comuniquen una categorización del nivel de pruebas⁴. Los estudios con niveles de pruebas más altos son más valiosos para los cirujanos que intentan resolver problemas clínicos. Por ejemplo, un estudio clínico controlado, aleatorizado, bien realizado (Nivel I) aporta excelente información para ayudar a un médico clínico a evaluar un tratamiento, mientras que un artículo de revisión, si bien es útil, se basa esencialmente en la opinión personal de un especialista (Nivel V). La respuesta a un interrogante clínico debe basarse en una evaluación mixta de todas las pruebas de todos los tipos y no debe considerarse definitivo ningún estudio aislado, aunque se suele considerar que los informes con niveles más altos de pruebas resultan más apropiados para la toma de decisiones clínicas.

Es posible resumir las clasificaciones del nivel de pruebas para múltiples estudios que encaran una recomendación de atención clínica mediante la tabla de grados de recomendación. Esto exige que los autores no sólo clasifiquen la calidad de las pruebas comunicadas, sino que también indiquen la calidad de una recomendación de atención clínica basada en las pruebas que la avalan.

Grados de recomendación

- A. Buenas pruebas (estudios de nivel I con resultados uniformes) a favor o en contra de recomendar la intervención.
- B. Pruebas regulares (estudios de nivel II o III con resultados uniformes) a favor o en contra de recomendar la intervención.
- C. Pruebas de mala calidad (estudios de nivel IV o V con resultados uniformes) a favor o en contra de recomendar la intervención.
- I. Las pruebas son insuficientes o contradictorias, y no permiten efectuar una recomendación a favor o en contra de la

intervención.

Uso de matriz ósea desmineralizada

Hasta donde sabemos, no ha habido ningún estudio en el que los investigadores evaluaran con cuidado las propiedades osteoinductivas del aloinjerto óseo per se. Sin embargo, se han llevado a cabo estudios sobre matriz ósea desmineralizada como fuente de proteínas osteoinductivas y, si bien un proceso de desmineralización extenso elimina la mayoría de los aspectos estructurales de un aloinjerto, la matriz ósea desmineralizada es, en términos estrictos, tejido óseo alógeno. Como la verdadera prueba de osteoinductividad es si un material que ha sido implantado en una localización extraósea genera hueso, la incapacidad del aloinjerto óseo para efectuar esto en los pacientes indica que no tiene actividad osteoinductiva sustancial. La matriz ósea desmineralizada ha mostrado provocar este efecto en estudios en animales, pero nunca se ha demostrado este efecto en pacientes. Además, se ha observado que diferentes productos de matriz ósea desmineralizada varían en su respuesta osteogénica en modelos animales.

La matriz ósea desmineralizada se produce mediante extracción ácida del aloinjerto. Contiene colágeno de tipo 1, proteínas no colágenas y factores de crecimiento osteoinductivos⁵. Como se mencionó anteriormente, la superfamilia del TGF- β incluye una serie de factores además de las BMP. Los factores que se sabe que son osteoinductivos son las BMP, los GDF (factores de diferenciación de crecimiento) y, posiblemente, los TGF- β 1, 2 y 3. Por lo tanto, cuando se implanta matriz ósea desmineralizada en un animal, todos estos factores tienen el potencial de actuar en combinación para generar la respuesta osteogénica observada. Sin embargo, aunque estudios de animales han demostrado los efectos osteoinductivos de la matriz ósea desmineralizada^{6,7}, hay pocos estudios clínicos que desprendan resultados similares. Informes de casos aislados y revisiones retrospectivas no controladas (pruebas de nivel IV) han indicado posibles efectos terapéuticos de la matriz ósea desmineralizada en el tratamiento de los quistes falángicos⁸ y las deformidades maxilocraneofaciales⁹. Tiedeman y otros¹⁰ comunicaron una serie de casos no controlada de cuarenta y ocho pacientes que habían recibido matriz ósea desmineralizada junto con médula ósea para el tratamiento de lesiones esqueléticas. Hubo treinta y nueve pacientes para el seguimiento, treinta de los cuales mostraron consolidación. El diagnóstico más común de los pacientes que no presentaron consolidación fue pseudoartrosis recalcitrante. Sin embargo, como no hubo un grupo de referencia, sigue sin conocerse la función de la matriz ósea desmineralizada en los treinta casos de consolidación.

Hay numerosas formulaciones de matriz ósea desmineralizada basadas en refinamientos del proceso de elaboración. Se presentan como polvo desecado congelado, gránulos, gel, masilla o tiras. También se han elaborado productos combinados con otros materiales tales como fragmentos óseos alógenos y gránulos de sulfato de calcio. Todos han mostrado ejercer efectos osteoinductivos en los animales, pero no conocemos ningún estudio de nivel I sobre la utilización de matriz ósea desmineralizada sola en seres humanos. Un estudio controlado, prospectivo, comunicó tasas equivalentes de fusión vertebral entre los lados en pacientes que habían sido tratados con autoinjerto, de un lado, y una combinación 2:1 de Grafton DBM (gel) y autoinjerto, del otro, lo que indicó una posible utilización de Grafton DBM para extender el injerto óseo¹¹. Sólo se dispone de información anecdótica respecto de aplicaciones similares en pacientes que presentan fracturas y pseudoartrosis de huesos largos.

En la actualidad, hay pruebas de diferentes potencias de los preparados de matriz ósea desmineralizada, que dependen de la empresa elaboradora y el proceso de elaboración¹². Como estos materiales se desarrollaron originalmente como tejidos humanos reprocessados, la autorización para la comercialización se logró sin necesidad de realizar estudios controlados aleatorizados que comparasen su eficacia con la del hueso autólogo. Sin embargo, como las formulaciones de estos productos comercializadas en la actualidad incluyen vehículos como glicerol, almidón y ácido hialurónico, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés) planifica ahora reglamentar los productos de matriz ósea desmineralizada como dispositivos médicos de clase II. Lo más probable es que los productos de matriz ósea desmineralizada comercializados en la actualidad sean reclasificados mediante la vía 510K, que exige demostrar equivalencia sustancial respecto de un dispositivo precedente (legalmente comercializado), pero todavía no requiere demostrar eficacia comparable con la del injerto óseo autólogo.

Uso de proteínas morfogénicas óseas

Hasta donde sabemos, los primeros informes respecto de la utilización de BMP para tratar enfermedades clínicas provinieron del Departamento de Cirugía Ortopédica de la Universidad de California en Los Ángeles. Urist purificó la proteína en su laboratorio, y Johnson y colegas la emplearon en contextos clínicos¹³. Estas series retrospectivas no controladas (pruebas de nivel IV) tuvieron resultados alentadores y estimularon la investigación posterior en este campo. Como el rendimiento de la extracción de BMP humana purificada de hueso cadavérico era pequeño, la capacidad de producirla en grandes cantidades era limitada. Por lo tanto, las compañías recurrieron a la tecnología génica recombinante para desarrollar BMP individuales y para orientarse a aquellas con máximo potencial de inducción ósea en seres humanos. La FDA considera que la utilización de esta

tecnología se vincula con riesgo, por lo que las BMP recombinantes están clasificadas en dispositivos de clase III.

Actualmente, se dispone de dos BMP recombinantes para uso clínico, rhBMP-2 y rhBMP-7 (conocidas también como proteína osteogénica 1 [OP-1]). Ambas han sido evaluadas en estudios controlados, aleatorizados, de pacientes traumatológicos, que aportaron datos que califican como pruebas de nivel I. Un gran estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, parcialmente cegado, multicéntrico, de Friedlaender y otros¹⁴ evaluó la eficacia del OP-1 Device (3,5 mg de rhBMP-7 en un vehículo de administración de partículas de colágeno de tipo 1 derivado de hueso bovino; Stryker Biotech, Hopkinton, Massachusetts) respecto de la del autoinjerto, en el tratamiento de 122 pacientes con un total de 124 pseudoartrosis tibiales. Todas las pseudoartrosis tenían no menos de nueve meses de evolución y no habían mostrado ningún progreso hacia la consolidación durante los tres meses previos a la incorporación del paciente al estudio. Todos los pacientes fueron tratados mediante enclavado intramedular con fresado de la pseudoartrosis y, después, se los asignó aleatoriamente a recibir autoinjerto óseo o implante de OP-1 en el lugar de la pseudoartrosis. Pese a la aleatorización, había más fumadores en el grupo de OP-1. Nueve meses después de la cirugía, el 81% de las sesenta y tres pseudoartrosis tratadas con OP-1 y el 85% de las sesenta y una tratadas con autoinjerto presentaban signos clínicos de consolidación. Las evaluaciones radiográficas indicaron consolidación del 75% y 84% de estas pseudoartrosis, respectivamente. Como el análisis estadístico de estos resultados reveló eficacia equivalente entre OP-1 y autoinjerto, los autores concluyeron que la OP-1 era una alternativa segura y eficaz al injerto óseo para el tratamiento de pseudoartrosis tibiales. Una limitación del estudio fue que los investigadores no pudieron controlar los posibles efectos de consolidación provocados por el enclavado intramedular con fresado de las pseudoartrosis tibiales. Cabe destacar que la mitad de las pseudoartrosis tratadas en este estudio correspondía a fracturas que no habían consolidado después del tratamiento primario mediante enclavado con fresado. Otro efecto positivo del empleo de OP-1 fue que se observó una reducción de la tasa de infecciones respecto de la del grupo de referencia.

Más recientemente, el Grupo de estudio para Evaluación de la BMP-2 en la cirugía de traumatismos tibiales (BESTT, por su sigla en inglés) comunicó los resultados de un gran estudio controlado, multinacional, prospectivo y aleatorizado sobre los efectos de INFUSE (rhBMP-2 sobre una esponja de colágeno de tipo 1 absorbible; Medtronic Sofamor Danek, Memphis, Tennessee) en el tratamiento de fracturas expuestas de tibia¹⁵. Cuatrocientos cincuenta pacientes con una lesión de este tipo recibieron tratamiento inicial con irrigación, desbridamiento y fijación con un clavo intramedular. En el momento del cierre definitivo de la herida, se asignó aleatoriamente a los pacientes a uno de tres grupos: cierre convencional, cierre convencional y agregado de 6 mg de rhBMP-2 al sitio de fractura o cierre convencional y agregado de 12 mg de rhBMP-2 al sitio de fractura. El criterio de valoración primario de este estudio era la tasa de intervenciones secundarias (regreso al quirófano para tratamiento adicional). El grupo tratado con la dosis más alta de rhBMP-2 (1,5 mg/kg) presentó menos intervenciones secundarias. Interesa destacar que, aunque no se los empleó como criterios de valoración primarios, también se observó aceleración del tiempo hasta la consolidación, mejor cicatrización de la herida y menor tasa de infección en el grupo tratado con la dosis alta de rhBMP-2.

McKee y otros¹⁶ investigaron, en un estudio similar, el uso de OP-1 para el tratamiento de fracturas expuestas de tibia. Inicialmente, se trató la fractura con irrigación, desbridamiento y enclavado intramedular con bloqueo, y, en el momento del cierre definitivo de la herida, se aleatorizó al paciente a tratamiento mediante cierre convencional o cierre convencional y agregado de 3,4 mg de OP-1 al sitio de fractura. El estudio incorporó a 122 pacientes con un total de 124 fracturas de tibia. Se observó una disminución significativa de la tasa de intervenciones secundarias por retraso de la consolidación y pseudoartrosis (el criterio de valoración primario) en el grupo tratado con OP-1 ($p = 0,02$). Se observó una correspondiente mejoría de la función del paciente: a los 12 meses de la lesión, la actividad no provocaba dolor o éste era leve en el 80% del grupo OP-1, en comparación con el 65% del grupo de referencia ($p = 0,04$).

Sustitutos de injerto óseo osteoconductivos

Aloinjerto

Alrededor de un tercio de los injertos óseos practicados en Norteamérica corresponde a aloinjertos¹⁷. El aloinjerto óseo representa una alternativa interesante al hueso autógeno, pues evita la morbilidad del sitio donante, es relativamente abundante y se lo puede utilizar retirándolo de los depósitos. El aloinjerto óseo fresco se utiliza con menos frecuencia que el aloinjerto procesado debido al tiempo inadecuado para la detección sistemática de enfermedades. La transmisión de enfermedades constituye el riesgo y la desventaja principales de los materiales de aloinjerto, y el riesgo aumenta cuando se emplean aloinjertos frescos. Sin embargo, se debe recordar que, aunque hay riesgo de transmisión de infecciones bacterianas y virales, se han comunicado relativamente pocos casos, si se tiene en cuenta el gran número de procedimientos practicados cada año.

Los aloinjertos congelados se conservan a temperaturas inferiores a -60°C , lo que disminuye la degradación enzimática y la respuesta inmunológica del huésped. La desecación por congelamiento implica la extracción de agua del tejido con envase al vacío posterior y almacenamiento a temperatura ambiente. Esto destruye todas las células osteogénicas y deja sólo capacidad osteoinductiva limitada. La respuesta inmunológica del huésped es menos enérgica que la respuesta al aloinjerto fresco o fresco

congelado. Los aloinjertos pueden procesarse como polvo, fragmentos esponjosos o corticales, cuñas, tarugos, cilindros o puntales. Además, se les puede dar forma por fresado, tales como tornillos, para determinadas situaciones.

La esterilidad es una preocupación importante cuando se emplean aloinjertos, lo que destaca la necesidad de la recuperación aséptica de tejidos y la investigación sistemática adecuada del donante. Sin embargo, aun esas salvaguardas no eliminan el riesgo de infección. Por lo tanto, se deben practicar pruebas serológicas. La FDA exige realizar pruebas para detectar la presencia de anticuerpos contra VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana-1), VIH-2 y VHC (virus de la hepatitis C). Muchos estados también solicitan estudios de anticuerpos contra el antígeno central de hepatitis B. La Asociación de Bancos de Tejidos de los EE.UU. (AATB, por su sigla en inglés) requiere estudios adicionales de anticuerpos contra HTLV-I (virus de la leucemia humana de células T-I) y HTLV-II. Se suelen practicar otras pruebas para detectar la presencia de HIV, mediante reacción en cadena de la polimerasa, y para hepatitis, por amplificación de ácidos nucleicos, así como investigación de anticuerpos contra citomegalovirus y sífilis.

Los injertos se pueden procesar o someter a esterilización terminal. Esta última consiste en tratar el tejido con una sola modalidad al finalizar la obtención y el procesamiento para lograr esterilidad. Por lo general, esto se efectúa con técnicas como irradiación gamma o esterilización con óxido de etileno. La esterilización con óxido de etileno es más rentable, pero puede afectar negativamente la resistencia mecánica o la actividad biológica del injerto. La esterilización terminal con radiación gamma ha mostrado ejercer mayores efectos sobre las propiedades mecánicas de los aloinjertos, mientras que el óxido de etileno afecta las propiedades osteoinductivas.

El riesgo de transmisión de enfermedades por aloinjertos frescos, y la dificultad de almacenamiento y distribución de estos injertos han determinado que predomine la utilización de aloinjertos frescos-congelados y congelados-desechados. Estos aloinjertos son fundamentalmente osteoconductivos, pero conservan una cantidad variable de proteínas osteoinductivas. Las propiedades osteoinductivas varían según el tipo de aloinjerto y los métodos de procesamiento empleados para preparar, esterilizar y almacenar el material de aloinjerto antes del implante. La incorporación del aloinjerto óseo comienza por osteoconducción pasiva. Después, la osteogénesis es estimulada de manera adicional por osteoinducción. La incorporación del aloinjerto óseo difiere según el tipo de injerto empleado. Los injertos óseos intercalares corticales son incorporados mediante sustitución por arrastre (*creeping substitution*) a través del proceso de osteogénesis intramembranosa en las uniones corticales^{18,19}. Los extremos del injerto cortical con un conducto medular expuesto son incorporados por osificación endocondral. Este proceso implica el debilitamiento de la fuerza estructural inicial del injerto cortical a medida que éste es reabsorbido. La fuerza se recupera a medida que se produce nueva osteogénesis²⁰. Por el contrario, los aloinjertos de fragmentos esponjosos o polvos se incorporan sólo por osteogénesis endocondral a lo largo del marco osteoconductivo del injerto, lo que fortalece la estructura con el tiempo²⁰.

La utilización de aloinjertos se ha generalizado. Las posibles aplicaciones en el contexto traumatológico comprenden la reconstrucción de defectos esqueléticos, el aumento de la reparación de fracturas y el tratamiento de la pseudoartrosis. La principal aplicación de los aloinjertos en cirugía traumatológica consiste en la utilización de fragmentos esponjosos o corticoesponjosos como relleno osteoconductivo para defectos metafisarios, tal como se observa en las fracturas del platillo tibial. Es sumamente difícil evaluar su eficacia en esta aplicación. Van Houwelingen y McKee comunicaron una serie de casos de seis pseudoartrosis humerales tratadas con una combinación de fijación con placa de compresión y aloinjertos corticales de aposición (*onlay*)²¹. Las seis pseudoartrosis habían consolidado a una media de 3,4 meses. Hornicek y otros comunicaron una serie de nueve pseudoartrosis humerales tratadas de una manera similar; todos los pacientes presentaron consolidación después de un promedio de 2,9 meses²².

Haddad y otros comunicaron una serie retrospectiva de cuarenta pacientes que presentaban una fractura femoral alrededor de un tallo femoral protésico bien fijado y que fueron tratados con aloinjertos óseos intercalares corticales de aposición, mediante fijación con o sin placa y sin revisión del componente femoral²³. Se observó consolidación de treinta y nueve de las cuarenta fracturas. Wang y Weng comunicaron los resultados de un estudio retrospectivo de nueve pacientes en quienes se había tratado una pseudoartrosis de la parte distal de la diáfisis femoral mediante fijación interna combinada con aloinjertos óseos intercalares corticales²⁴. En promedio, todas las fracturas consolidaron a los cinco meses.

Herrera y otros comunicaron los resultados de un estudio retrospectivo de fracturas inestables de la parte distal del radio tratadas mediante aumento de la fijación interna o externa con aloinjerto esponjoso²⁵. Ninguno de los diecisiete pacientes evaluados después del tratamiento con este protocolo presentó un mal resultado. Los autores concluyeron que el aloinjerto esponjoso era un coadyuvante útil para el tratamiento de las fracturas inestables del segmento distal del radio con conminación metafisaria.

Hay pruebas de nivel IV que avala la utilización de aloinjertos corticales y esponjosos en la cirugía traumatológica reconstructiva^{21,24,25}. Se necesitan más investigaciones con el fin de determinar el material ideal para alentar la osteogénesis en estas aplicaciones.

Sustitutos sintéticos de fosfato de calcio

La FDA considera que los sustitutos sintéticos de fosfato de calcio (Tabla I) son dispositivos médicos. Para comercializar un dispositivo médico, se debe remitir una Notificación precomercialización que muestre que el dispositivo es básicamente equivalente a un dispositivo legalmente comercializado²⁶. Los sustitutos de fosfato de calcio son osteoconductivos, pero no son osteoinductivos, a menos que se les agreguen factores de crecimiento, BMP u otras sustancias osteoinductivas para crear un injerto compuesto. No brindan un alto nivel de soporte estructural, porque son frágiles y tienen escasa resistencia a la tracción²⁷. Aumentan la osteogénesis al suministrar una matriz osteoconductiva para que las células osteogénicas del huésped sinteticen hueso bajo la influencia de los factores osteoinductivos del huésped²⁷.

El fosfato de calcio se presenta en una variedad de formas y productos, tales como cerámicos, polvos y cementos. Los cerámicos son estructuras altamente cristalinas creadas calentando sales minerales no metálicas a temperaturas mayores de 1000°C, un proceso conocido como *incrustación*. Estos materiales de fosfato tienen velocidades variables de osteointegración, lo que depende del tamaño cristalino y la estequiometría. Tienen la ventaja de incorporarse a una velocidad más lenta que los materiales de sulfato de calcio.

Uno de los cerámicos reabsorbibles habitualmente disponible es el fosfato tricálcico. Estos cerámicos pueden obtenerse en forma de bloque, gránulos, polvo o masilla. Los cerámicos coralinos se forman por tratamiento termoquímico del coral con fosfato de amonio, lo que forma fosfato tricálcico con una estructura y una porosidad similares a las del hueso esponjoso. El tamaño de los poros y la porosidad son características importantes de los sustitutos de injerto óseo. No se observa invasión ósea con poros de 15 a 40 µm. La formación de osteoide requiere poros de un tamaño mínimo de 100 µm, y se ha señalado que los poros de 300 a 500 µm son ideales para la invasión ósea²⁸. Sin embargo, algunos autores han comunicado que el tamaño de los poros quizá sea menos crucial que la presencia de poros de interconexión para la invasión ósea. Los poros de interconexión evitan la formación de callejones sin salida, que se vinculan con baja tensión de oxígeno; ésta impide que las células osteoprogenitoras se diferencien a osteoblastos²⁹.

La hidroxiapatita sintética es un sustituto de injerto óseo osteoconductivo de fosfato de calcio cristalino, que también se fabrica como cerámico a través de un proceso de incrustación. Según estudios en animales, la hidroxiapatita puede tener algunas propiedades osteoinductivas además de sus funciones osteoconductivas^{30,31}. Sin embargo, dada la lenta reabsorción *in vivo* y la alta fragilidad, que ha hecho que los médicos clínicos se preocupen por la lenta osteogénesis, no es frecuente que se utilice hidroxiapatita como sustituto óseo osteoconductivo. El fosfato tricálcico es menos frágil y tiene mayor velocidad de reabsorción que la hidroxiapatita. Estos estudios han demostrado que el 95% del fosfato de calcio se reabsorbe en el término de veintiséis a ochenta y seis semanas^{32,33}. Se ha combinado fosfato tricálcico e hidroxiapatita en un compuesto bifásico de fosfato de calcio, que muestra mayor velocidad de reabsorción que la hidroxiapatita pura.

Asimismo, el fosfato de calcio puede fabricarse como cemento, agregándole una solución acuosa para disolver el calcio, lo que es seguido de una reacción de precipitación en la que crecen los cristales de fosfato de calcio y fragua el cemento. La principal ventaja de los cementos respecto de los bloques, los gránulos o los polvos es la capacidad de rellenar a medida los defectos y su mayor resistencia a la compresión. Sin embargo, puede haber extrusión del cemento más allá de los límites de la fractura, lo que puede dañar el tejido circundante. Esto plantea una posible desventaja de estos materiales de fosfato, pues no se disolverán si llegan a migrar hacia el interior de la articulación.

Estudios en animales y series de casos humanos han demostrado la capacidad de los sustitutos óseos de fosfato de calcio para actuar como relleno de huecos óseos³⁴⁻³⁶. Cameron evaluó el tiempo de incorporación del fosfato tricálcico colocando un disco del material de 8,5 por 3 mm en la superficie cortada de tibias de una serie de veinte pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla³⁷. Los discos de fosfato tricálcico no pudieron ser detectados radiográficamente a los seis meses y los autores concluyeron que el fosfato tricálcico era un material de relleno óseo reabsorbible útil. En una serie retrospectiva de casos, se aumentó con fosfato tricálcico el tratamiento de cuarenta y tres pacientes que presentaban defectos óseos traumáticos o pseudoartrosis del fémur, la tibia, el calcáneo, el húmero, el cúbito o el radio³⁸. El 90% de las fracturas y el 85% de las pseudoartrosis habían consolidado en el momento del seguimiento, en un promedio de doce meses (duración mínima, seis meses). Los autores concluyeron que el fosfato tricálcico era un sustituto útil del hueso esponjoso. Bucholz y otros³⁹ llevaron a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado, de cuarenta fracturas cerradas de platillo tibial con defectos metafisarios y aleatorizaron a los pacientes a ser sometidos a relleno del defecto óseo con hueso autógeno o hidroxiapatita porosa. En un promedio de 15,4 meses de posoperatorio, no se apreciaron diferencias radiográficas ni clínicas significativas entre los dos grupos.

La disponibilidad más reciente de fosfato de calcio como cemento ha aumentado las aplicaciones de este material osteoconductivo, debido a su mayor resistencia a la compresión y mejor relleno a medida de los defectos óseos. Los investigadores han evaluado los productos de cemento de fosfato de calcio para aumentar la reparación de fracturas de la parte distal de la metáfisis radial, el platillo tibial, el calcáneo, la cadera y la columna. Varios estudios aleatorizados⁴⁰, incluido un

estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado de cuarenta pacientes que presentaban una fractura del segmento distal del radio⁴¹, han mostrado que los pacientes tratados mediante aumento con cemento e inmovilización recuperaron con mayor rapidez la fuerza de prensión y la amplitud de movimiento que los pacientes tratados con fijación externa. Zimmermann y otros llevaron a cabo un estudio prospectivo de cincuenta y dos mujeres posmenopáusicas que padecían osteoporosis sometidas a tratamiento de una fractura del segmento distal del radio con enclavijamiento percutáneo solo o enclavijamiento percutáneo complementado por inyección de cemento de fosfato de calcio⁴². Las pacientes tratadas mediante aumento con cemento mostraron resultados funcionales superiores a los dos años de la cirugía. Un estudio aleatorizado de 323 fracturas del segmento distal del radio tratadas con reducción a cielo cerrado y un yeso o con enclavijamiento percutáneo comparó el aumento con cemento de fosfato de calcio o no⁴³. En el momento del control inicial, la fuerza de prensión, la amplitud de movimiento y el funcionamiento social eran mejores, y se observaba menor edema en los pacientes que habían recibido aumento con cemento. Sin embargo, al año, no se detectaron diferencias clínicas entre los grupos.

En un estudio prospectivo de veintiséis pacientes en quienes se había tratado una fractura de platillo tibial mediante reducción a cielo abierto y fijación interna con inyección de cemento de fosfato de calcio en el defecto óseo residual, sólo dos pacientes presentaron signos radiográficos de pérdida de la reducción a una media de 19,7 meses⁴⁴. En otra serie, de catorce pacientes que presentaban fractura del platillo tibial externo y un defecto metafisario tratados por reducción a cielo abierto, fijación interna y relleno del defecto con cemento de fosfato de calcio, sólo uno había mostrado una alteración de la reducción de la fractura en un promedio de treinta meses⁴⁵.

Schildhauer y otros comunicaron una serie de treinta y seis fracturas de calcáneo del tipo depresión articular que habían sido tratadas con fijación interna aumentada con cemento de fosfato de calcio⁴⁶. Observaron que los pacientes a quienes se les había permitido soportar el peso ya a las tres semanas de la cirugía no presentaban signos radiográficos de pérdida de la reducción, y que no había diferencias significativas en las puntuaciones de resultado funcional entre el grupo autorizado a iniciar el soporte de peso antes de las seis semanas y aquel que comenzó después de seis semanas. En cambio, los autores sí notaron una tasa de infección del 11%. El 75% de las infecciones correspondió a fumadores, y la evaluación histológica del tejido de esos pacientes no reveló células gigantes ni eosinófilos que indicaran una reacción de cuerpo extraño o una reacción alérgica. Si bien esta tasa de infección es un resultado importante por considerar, los autores concluyeron que el aumento de la fijación interna con cemento en las fracturas calcáneas del tipo depresión articular permitía el soporte de peso más precoz, sin modificar los resultados posoperatorios.

Los resultados iniciales han demostrado que es factible aumentar con cemento de fosfato de calcio el tratamiento de las fracturas de cuello femoral y de cadera intertrocanterias, sin que aumenten de manera sustancial las complicaciones⁴⁷. Un estudio prospectivo, aleatorizado, mostró que las fracturas de cuello femoral tratadas con tornillos canulados aumentados con cemento de fosfato de calcio presentaban menos desplazamiento posoperatorio que las tratadas con tornillos canulados solos⁴⁸. La magnitud de esta diferencia de desplazamiento disminuyó a las seis semanas de la cirugía respecto de la diferencia promedio a la semana de la cirugía.

Ningún autor de estudios en seres humanos ha podido demostrar con claridad la velocidad de reabsorción del cemento de fosfato de calcio. Estudios en animales han indicado que hasta el 80% del cemento se reabsorbe a las 10 semanas, y que la reabsorción y el reemplazo por hueso prosigue hasta por treinta semanas^{49,50}. Este proceso se produce por disolución, así como por resorción osteoclástica.

La ausencia de células osteoprogenitoras y de potencial osteoinductivo de los sustitutos óseos basados en calcio ha llevado a desarrollar injertos compuestos para intentar acelerar la osteogénesis. Se crea un injerto compuesto agregando factor osteoinductivo a una matriz de fosfato de calcio osteoconductiva para aumentar, en teoría, la osteogénesis. Se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico de 249 fracturas de huesos largos de pacientes seguidos durante un mínimo de dos años para comparar el autoinjerto óseo con un injerto compuesto consistente en cerámico bifásico de fosfato de calcio mezclado con colágeno bovino y médula ósea autógena⁵¹. No se observaron diferencias significativas de las tasas de consolidación, los resultados funcionales ni las complicaciones entre los dos grupos. Los autores concluyeron que un injerto compuesto de fosfato de calcio era tan eficaz como un autoinjerto óseo de cresta ilíaca para el tratamiento de fracturas de huesos largos que requerían aumento con injerto óseo (pruebas de nivel I).

La tabla I enumera algunos de los productos osteoconductivos de uso común existentes en el mercado.

Materiales con propiedades osteogénicas

Los seres humanos requieren tres elementos para la consolidación ósea: matriz extracelular, factores de crecimiento y células. Por lo general, los resultados de la consolidación son bastante notables, pero cuando ésta fracasa, se debe restablecer la biología para reflejar el cuadro de lesión o desarrollo embriológico, de manera que la consolidación pueda comenzar otra vez. No existe ninguna definición formal de materiales con propiedades osteogénicas. El término ha evolucionado a medida que todo el campo

de la ingeniería tisular se ha ampliado hacia el sistema musculoesquelético⁵². A los fines de este artículo, la definición operativa de *osteogénesis* es la generación de hueso a partir de osteoblastos. Así, la presencia de células madre mesenquimáticas adultas en un autoinjerto ayuda a preparar al hueso para que responda a la lesión. Los cirujanos ortopédicos han aplicado este enfoque durante décadas mediante el empleo de autoinjertos de hueso y médula ósea. El componente crucial necesario para toda osteogénesis es la capacidad de suministrar células osteoprogenitoras viables.

Cascada de morfogénesis ósea

La osteogénesis comienza con una célula madre que da origen a células progenitoras. Después, estos progenitores avanzan a preosteoblastos y, con posterioridad, a osteoblastos. Estas células tienen un período de vida más limitado, de alrededor de cuarenta días. Finalmente, el osteoblasto suministra la matriz para el tejido óseo nuevo, así como células de revestimiento óseo y osteocitos. La expectativa de vida de un osteocito puede ser hasta de veinte años. La médula ósea es una fuente abundante de células madre musculoesqueléticas, pero también pueden encontrarse células en periostio, cartílago, músculo, tejido adiposo y pericitos vasculares⁵³. Los progenitores del tejido conectivo describen la población de células madre y los progenitores que participan activamente en la proliferación y la diferenciación a tejido conectivo. Un aspirado de médula ósea tiene una alta concentración de progenitores de tejido conectivo. Un mililitro de aspirado ilíaco contiene aproximadamente 40 millones de células nucleadas, 1500 de las cuales son progenitores de tejido conectivo⁵⁴.

Perspectiva histórica

En 1668, el cirujano holandés Job van Meek'ren llevó a cabo el primer intento de ingeniería tisular⁵⁵. Éste fue el primer procedimiento de injerto óseo documentado en la bibliografía. En 1980, Lindholm y Urist⁵⁶ fueron los primeros en intentar agregar médula ósea a la matriz ósea para aumentar la consolidación en un estudio que cuantificaba la formación de hueso nuevo. En 1986, Connolly y Shindell comunicaron la aplicación clínica exitosa de inyección percutánea de médula ósea para el tratamiento de una pseudoartrosis de tibia⁵⁷. Esto fue seguido en 1991 por el tratamiento eficaz de dieciocho de veinte pseudoartrosis tibiales con inyecciones combinadas con un yeso (diez pacientes) o un clavo de Lottes (diez pacientes)⁵⁸. Los dos fracasos correspondieron al grupo de tratamiento con yeso.

A menudo, el aspirado de médula ósea se diluye de veinte a cuarenta veces con elementos de la sangre. La técnica de aspiración es muy específica para maximizar la cantidad de células progenitoras eficaces por unidad de volumen. Muschler y otros⁵⁴ estudiaron este tema y comunicaron que no deben aspirarse más de 2 mL de sangre de cualquier zona dada de la cresta ilíaca para evitar la dilución con sangre periférica. Sobre la base de estos datos, se desarrolló un sistema de retención selectiva que tiene la capacidad de concentrar de tres a cuatro veces las células progenitoras y cargarlas sobre un sustrato de aloinjerto para la administración.

Comprobación por modelos animales e in vitro

Muchos informes sobre mayor consolidación ósea mediante estrategias basadas en células están fundamentadas en estudios in vitro y en animales. Connolly y otros⁵⁹ investigaron los efectos de concentrar médula ósea por centrifugación en un modelo de pseudoartrosis en conejo. Los resultados fueron mejores con la centrifugación que con médula ósea no procesada. Un estudio similar practicado en un modelo canino de pseudoartrosis tibial rellenó las brechas de distracción mantenidas mediante fijación externa con aspirado de médula ósea, matriz ósea desmineralizada o un injerto compuesto de ambos materiales⁶⁰. El grupo de referencia fue tratado con autoinjerto. La combinación de matriz ósea desmineralizada y médula ósea (el injerto compuesto) dio resultados superiores a los de los grupos tratados con un solo agente y similares a los observados en el grupo de autoinjerto. Bruder y otros⁶¹ evaluaron médula ósea combinada con un cilindro de fosfato tricálcico poroso en un modelo canino de pseudoartrosis estabilizada con placas. Los resultados fueron superiores con el injerto compuesto que con el tratamiento con cilindros cerámicos solos, que determinaron sólo osteogénesis modesta. Lane y otros⁶² investigaron la posibilidad de combinar células de médula ósea con rhBMP-2 en un modelo de rata de defecto femoral. Esta combinación fue superior a la rhBMP-2 o las células de médula ósea por sí mismas, así como al tratamiento con injerto óseo singénico. Los autores consideraron que esto representaba un efecto sinérgico de los dos materiales y destacaron la importancia de la presencia de factores de crecimiento.

Se utilizó un modelo ovino de defecto tibial para evaluar la combinación de hidroxiapatita con rhBMP-7 o médula ósea⁶³. El tratamiento con los injertos compuestos dio resultados que fueron tan buenos como los del grupo de referencia tratado con autoinjerto y superiores a los observados en un grupo no tratado y un grupo tratado con hidroxiapatita sola. Muschler y otros⁶⁴ comunicaron el empleo de un método de retención selectiva de células para enriquecer el aloinjerto (Collect) en un modelo canino de artrodesis de columna. El proceso celular selectivo permite aumentar la concentración de progenitores de tejido conectivo de tres a cuatro veces. Los resultados se evaluaron mediante una puntuación de consolidación, tomografía computarizada cuantitativa e investigación mecánica, y los tres métodos mostraron que la utilización de matriz ósea enriquecida

por retención selectiva y coágulo de médula ósea era superior al tratamiento con matriz ósea sola o matriz ósea no enriquecida y coágulo de médula ósea.

Los resultados de estudios en animales brindan una sensación convincente de que la aplicación de médula ósea es eficaz para promover la consolidación ósea. La combinación de células con una sustancia cerámica parece funcionar muy bien. Cuando se mezcla médula ósea con matriz y BMP, parece haber un intenso efecto sinérgico, como cabría esperar debido a la abundancia de los tres elementos necesarios para la consolidación ósea. Pese a estos resultados, la historia ha mostrado que los resultados positivos en animales no garantizan lo mismo en seres humanos.

Aplicación clínica de médula ósea autóloga

Tradicionalmente, el autoinjerto ha sido el material de elección empleado por los cirujanos ortopédicos para aumentar y complementar la consolidación ósea. Se considera que el autoinjerto es osteogénico porque contiene progenitores de tejido conectivo. La matriz y los factores de crecimiento ahí contenidos le brindan propiedades osteoconductoras y osteoinductivas, respectivamente. El volumen de hueso esponjoso obtenido incide en la concentración de progenitores de tejido conectivo. También hay morbilidad relacionada con este procedimiento⁶⁵ (que se comunica que varía del 25% al 30% cuando se incluye dolor y secreción de la herida), lo que instó a muchos cirujanos a buscar alternativas al autoinjerto para aumentar el crecimiento óseo.

La aspiración de médula ósea es otra manera de aplicar progenitores de tejido conectivo para aumentar el crecimiento y la reparación óseos. Ésta se practica con facilidad intraoperatoriamente y se vincula con una baja tasa de morbilidad. Hasta donde sabemos, Connolly y otros fueron los primeros cirujanos en comunicar la utilización de aspirado de médula ósea como alternativa clínica al autoinjerto^{57,66}. De todos modos, su trabajo representa, en el mejor de los casos, pruebas de nivel IV.

Garg y otros⁶⁷ comunicaron buenos resultados en su serie de veinte pacientes que habían sido tratados con inyección de médula ósea por pseudoartrosis. Ésta fue una experiencia de un solo cirujano sin controles históricos ni controles de casos y testigos comparables (Nivel IV). De modo similar, Healey y otros⁶⁸ trataron con éxito pseudoartrosis en un grupo de niños con cáncer simplemente inyectando un aspirado de médula ósea. Wientroub y otros⁶⁹ también comunicaron el empleo de médula ósea autóloga para mejorar la eficacia de aloinjertos en niños. Goel y otros⁷⁰ utilizaron inyecciones de médula ósea, con aplicación de anestesia local, en pacientes que estaban en listas de espera para reparación a cielo abierto de una pseudoartrosis. Recurrieron al procedimiento para intentar brindar una alternativa terapéutica de bajo costo y alegaron resultados exitosos en quince de veinte pacientes; sin embargo, no se evaluó ningún grupo de referencia. En resumen, hasta donde sabemos, por ahora no hay pruebas de nivel I que demuestren la eficacia de la médula ósea para aumentar la consolidación ósea.

En los últimos tiempos, Hernigou y otros comunicaron sesenta pacientes con una pseudoartrosis no infectada que habían sido sometidos a aspiración de médula ósea de ambas crestas ilíacas, seguida de inyección en el sitio de la pseudoartrosis⁷¹. Cada sitio de pseudoartrosis recibió un volumen relativamente constante de 20 mL de médula ósea concentrada. Se estimó la cantidad de células progenitoras trasplantadas contando las unidades formadoras de colonias fibroblásticas. Se determinó el volumen de osteogénesis mineralizada comparando las tomografías computarizadas preoperatorias con las practicadas a los cuatro meses de la inyección. Los resultados mostraron consolidación en cincuenta y tres de los sesenta pacientes, con correlaciones positivas entre el volumen del callo mineralizado a los cuatro meses, y el número y la concentración de las unidades formadoras de colonias. Los siete pacientes que no presentaron consolidación de la fractura tenían cantidades y concentraciones más bajas de unidades formadoras de colonias. Este estudio aportó pruebas de nivel III para la utilización de médula ósea autóloga, que parece ser, hasta ahora, la mejor prueba sobre la posible eficacia de este material osteogénico.

Utilización de plasma rico en plaquetas y concentrados de sangre periférica relacionados

Después de una fractura aguda o una intervención quirúrgica, la trombina y el colágeno subendotelial activan las plaquetas, con la consiguiente liberación de sus gránulos al medio de la herida. Esta fractura o hematoma de la herida contiene una mezcla de factores derivados de plaquetas liberados por ellas, que puede estimular la formación de vasos sanguíneos; la invasión de células madre mesenquimáticas pluripotentes, monocitos y macrófagos; y la agregación plaquetaria posterior. En consecuencia, estas moléculas no estimulan directamente la osteogénesis, pero se las ha denominado factores osteopromotores^{72,73}. Actúan como agentes de señalización para estas células y afectan funciones de reparación cruciales como migración, proliferación y diferenciación celular, y angiogénesis.

Se podría inferir que, en cirugía ortopédica, la posibilidad de administrar una cantidad concentrada de plaquetas contribuiría con las primeras etapas de la reparación ósea y, por lo tanto, desencadenaría toda la cascada de consolidación de las fracturas. Esta presunción llevó a desarrollar varias estrategias para la concentración y la administración de plaquetas, pero no conocemos ningún estudio prospectivo publicado que compare estas estrategias. Las indicaciones actuales se basan sólo en múltiples comunicaciones de casos, series longitudinales y resúmenes que demuestran la eficacia de geles y concentrados

plaquetarios⁷⁴. Este material parece funcionar de manera óptima como transportador fisiológico para otros materiales de injerto autógeno, alógeno o aloplástico.

Revisión

La utilización de hueso autólogo, el denominado patrón de referencia para aumentar la consolidación ósea, en realidad es avalada por muy pocos datos clínicos directos. No conocemos ningún estudio en la bibliografía que haya comparado la eficacia del autoinjerto con la del tratamiento sin injerto. Esto no quiere decir que el autoinjerto no sea un material eficaz. De hecho, los cirujanos lo han empleado durante más de un siglo con gran éxito. En consecuencia, continúa siendo el patrón de comparación para todos los sustitutos óseos. Los datos clínicos para el uso de los sustitutos de injerto óseo actuales varían de nivel I a nivel IV. El Comité de Ortobiología de la Asociación de Traumatología y Ortopedia presentó un resumen de los niveles de recomendación respecto de diversos sustitutos de injerto óseo, que puede consultarse en la Tabla II. Los efectos osteoinductivos de la rhBMP-2 y 7 están bien demostrados y su aplicación clínica está avalada por las pruebas de nivel I. Hay menos documentación acerca de muchos de los sustitutos óseos osteoconductivos. Algunos están avalados por las pruebas de nivel I, mientras que otros se abrieron paso en el mercado simplemente mostrando eficacia equivalente a la de un dispositivo médico precedente y no han sido sometidos a análisis clínico. Por lo menos uno de estos materiales osteoconductivos ha mostrado eficacia equivalente a la del autoinjerto, cuando se lo utiliza como injerto compuesto con hueso autólogo. Los datos respecto de la médula ósea autóloga no son uniformes. Información reciente sugiere que los métodos para aumentar la cantidad y la concentración de células osteoprogenitoras puede llevar a obtener un material de injerto de médula ósea eficaz. Todavía no hay información respecto de la eficacia clínica de los concentrados de sangre autóloga, como gel plaquetario. De modo similar, hay pocos estudios en la bibliografía en los que se haya comparado un tipo de sustituto de injerto óseo respecto de otro para una indicación específica. Sigue habiendo una gran necesidad de estudios controlados, prospectivos, aleatorizados, que aporten información respecto de la utilización de estos materiales.

William G. De Long Jr., MD

Departamento de Cirugía Ortopédica, Temple University, One Greentree Centre, Suite 104, Marlton, NJ 08053. Dirección de correo electrónico: william.delong@tuhs.temple.edu

Thomas A. Einhorn, MD

Departamento de Ortopedia, Boston University Medical Center, 720 Harrison Avenue, Suite 808, Boston, MA 02118

Kenneth Koval, MD

Dartmouth Hitchcock Medical Center, 1 Medical Center Drive, Lebanon, NH 03756

Michael McKee, MD

St. Michael's Hospital, 55 Queen Street East, Suite 800, Toronto, ON M5C 1R6, Canadá

Wade Smith, MD

Denver Health Medical Center, 777 Bannock Street, Denver, CO 80204

Roy Sanders, MD

Florida Orthopaedic Institute, 4 Columbia Drive, Suite 710, Tampa, FL 33606-3568

Tracy Watson, MD

Departamento de Cirugía Ortopedia, St. Louis University Health Science Center, 3635 Vista Avenue, 7th Floor, St. Louis, MO 63110-0250

doi:10.2106/JBJS.F.00465

Información: para financiar su investigación o para preparar este trabajo, uno o más de los autores recibieron, en algún año, financiamiento o

subsidios externos superiores a US\$10.000 de Stryker Biotech. Además, uno o más autores, o alguno de sus familiares directos recibió, en algún año, pagos u otros beneficios, o un compromiso o acuerdo para otorgar estos beneficios, de entidades comerciales (DePuy y Osteotech [menos de US\$10.000] y Stryker Biotech [más de US\$10.000]). Asimismo, una entidad comercial (Stryker Biotech y Osteotech) pagó o entregó en algún año, o acordó pagar o entregar en algún año, beneficios superiores a US\$10.000 a un fondo de investigación, fundación, división, centro, consultorio clínico u otra organización de caridad o sin fines de lucro con la que los autores o un familiar directo están afiliados o asociados.

Referencias

1. Urist MR. Bone transplants and implants. In: Urist MR, editor. *Fundamental and clinical bone physiology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1980. p 331-68.
2. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965;150:893-9.
3. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, Hewick RM, Wang EA. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science*. 1988;242:1528-34.
4. Wright JG, Swiontkowski ME, Heckman JD. Introducing levels of evidence to the journal. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85:1-3.
5. Friedlaender GE. Immune responses to osteochondral allografts. Current knowledge and future directions. *Clin Orthop Relat Res*. 1983;174:58-68.
6. Bolander ME, Balian G. The use of demineralized bone matrix in the repair of segmental defects. Augmentation with extracted matrix proteins and a comparison with autologous grafts. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68:1264-74.
7. Einhorn TA, Lane JM, Burstein AH, Kopman CR, Vigorita VJ. The healing of segmental bone defects induced by demineralized bone matrix. A radiographic and biomechanical study. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66:274-9.
8. Upton J, Boyajian M, Mulliken JB, Glowacki J. The use of demineralized xenogeneic bone implants to correct phalangeal defects: a case report. *J Hand Surg [Am]*. 1984;9:388-91.
9. Mulliken JB, Glowacki J, Kaban LB, Folkman J, Murray JE. Use of demineralized allogeneic bone implants for the correction of maxillocraniofacial deformities. *Ann Surg*. 1981;194:366-72.
10. Tiedeman JJ, Garvin KL, Kile TA, Connolly JF. The role of a composite, demineralized bone matrix and bone marrow in the treatment of osseous defects. *Orthopedics*. 1995;18:1153-8.
11. Cammisa FP Jr, Lowery G, Garfin SR, Geisler FH, Klara PM, McGuire RA, Sassard WR, Stubbs H, Block JE. Two-year fusion rate equivalency between Grafton DBM gel and autograft in posterolateral spine fusion: a prospective controlled trial employing side-by-side comparison in the same patient. *Spine*. 2004;29:660-6.
12. Peterson B, Whang PG, Iglesias R, Wang JC, Lieberman JR. Osteoinductivity of commercially available demineralized bone matrix. Preparations in a spine fusion model. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86:2243-50.
13. Johnson EE, Urist MR, Finerman GA. Bone morphogenetic protein augmentation grafting of resistant femoral nonunions. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;230:257-65.
14. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, Zych GA, Calhoun JH, LaForte AJ, Yin S. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83 Suppl 1(Pt 2):S151-8.
15. Govender S, Csimma C, Genant HK, Valentin-Opran A, Amirt V, Arbel R, Aro H, Atar D, Bishay M, Borner MG, Chiron P, Choong P, Cinats J, Coutenay B, Feibel R, Geulette B, Gravel C, Haas N, Raschke M, Hammacher E, van der Velde D, Hardy P, Holt M, Josten C, Ketterl RL, Lindeque B, Lob G, Mathevon H, McCoy G, Marsh D, Miller R, Munting E, Oevre S, Nordsletten L, Patel A, Pohl A, Rennie W, Reynders P, Rommens PM, Rondia J, Rossouw WC, Daneel PJ, Ruff S, Ruter A, Santavirta S, Schildhauer TA, Gekle C, Schnettler R, Segal D, Seiler H, Snowdowne RB, Stapert J, Taglang G, Verdonk R, Vogels L, Weckbah A, Wentzensen A, Wisniewski T; BMP-2 Evaluation in Surgery for Tibial Trauma (BESTT) Study Group. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84:2123-34.
16. McKee MD, Schemitsch EH, Waddell JP, Kreder HJ, Stephen DJG, Leighton RK, Buckley RE, Powell JN, Wild LM, Blachut PA, O'Brien PJ, Pirani S, McCormack RG; the Canadian Orthopaedic Trauma Society. The effect of human recombinant bone morphogenetic protein (rhBMP-7) on the healing of open tibial shaft fractures: results of a multi-center, prospective, randomized clinical trial. In: *Proceedings of the 18th Annual Meeting of the Orthopaedic Trauma Association*; 2002 Oct 11- 13; Toronto, Ontario, Canada, p 157-8.
17. Boyce T, Edwards J, Scarborough N. Allograft bone. The influence of processing on safety and performance. *Orthop Clin North Am*. 1999;30:571-81.
18. Enneking WF, Campanacci DA. Retrieved human allografts: a clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83:971-86.
19. Enneking WF, Mindell ER. Observations on massive retrieved human allografts. *J Bone Joint Surg Am*. 1991;73:1123-42.
20. Hofer S, Leopold SS, Jacobs J. Clinical perspectives on the use of bone graft based on allografts. In: Laurencin CT, editor. *Bone graft substitutes*. West Conshohocken, PA: ASTM International; 2003. p 68-95.
21. Van Houwelingen AP, McKee MD. Treatment of osteopenic humeral shaft nonunion with compression plating, humeral cortical allograft struts, and bone grafting. *J Orthop Trauma*. 2005;19:36-42.

22. Hornicek FJ, Zych GA, Hutson JJ, Malinin TI. Salvage of humeral nonunions with onlay bone plate allograft augmentation. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;386:203-9.
23. Haddad FS, Duncan CP, Berry DJ, Lewallen DG, Gross AE, Chandler HP. Periprosthetic femoral fractures around well-fixed implants: use of cortical onlay allografts with or without a plate. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84:945-50.
24. Wang JW, Weng LH. Treatment of distal femoral nonunion with internal fixation, cortical allograft struts, and autogenous bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85:436-40.
25. Herrera M, Chapman CB, Roh M, Strauch RJ, Rosenwasser MP. Treatment of unstable distal radius fractures with cancellous allograft and external fixation. *J Hand Surg [Am].* 1999;24:1269-78.
26. Bauer TW, Smith ST. Bioactive materials in orthopaedic surgery: overview and regulatory considerations. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;395:11-22.
27. Shors EC. The development of coralline porous ceramic bone graft substitutes. In: Laurencin CT, editor. *Bone graft substitutes.* West Conshohocken, PA: ASTM International; 2003. p 271-88.
28. Kuhne JH, Bartl R, Frisch B, Hammer C, Jansson V, Zimmer M. Bone formation in coralline hydroxyapatite. Effects of pore size studied in rabbits. *Acta Orthop Scand.* 1994;65:246-52.
29. Nakahara H, Goldberg VM, Caplan AI. Culture-expanded periosteal-derived cells exhibit osteochondrogenic potential in porous calcium phosphate ceramics in vivo. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;276:291-8.
30. Ripamonti U. Osteoinduction in porous hydroxyapatite implanted in heterotopic sites of different animal models. *Biomaterials.* 1996;17:31-5.
31. Gosain AK, Song L, Riordan P, Amarante MT, Nagy PG, Wilson CR, Toth JM, Ricci JL. A 1-year study of osteoinduction in hydroxyapatite-derived biomaterials in an adult sheep model: part I. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109:619-30.
32. Knaack D, Goad ME, Aiolova M, Rey C, Tofighi A, Chakravarthy P, Lee DD. Resorbable calcium phosphate bone substitute. *J Biomed Mater Res.* 1998;43:399-409.
33. Wiltfang J, Merten HA, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Kloss FR, Rupprecht S, Kessler P. Degradation characteristics of alpha and beta tri-calcium-phosphate (TCP) in minipigs. *J Biomed Mater Res.* 2002;63:115-21.
34. Szpalski M, Gunzburg R. Applications of calcium phosphate-based cancellous bone void fillers in trauma surgery. *Orthopedics.* 2002;25(5 Suppl):s601-9.
35. Khan SN, Tomin E, Lane JM. Clinical applications of bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am.* 2000;31:389-98.
36. Bucholz RW, Carlton A, Holmes R. Interporous hydroxyapatite as a bone graft substitute in tibial plateau fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;240:53-62.
37. Cameron HU. Tricalcium phosphate as a bone graft substitute. *Contemp Orthop.* 1992;25:506-8.
38. McAndrew MP, Gorman PW, Lange TA. Tricalcium phosphate as a bone graft substitute in trauma: preliminary report. *J Orthop Trauma.* 1988;2:333-9.
39. Bucholz RW, Carlton A, Holmes RE. Hydroxyapatite and tricalcium phosphate bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am.* 1987;18:323-34.
40. Larsson S, Bauer TW. Use of injectable calcium phosphate cement for fracture fixation: a review. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;395:23-32.
41. Kopylov P, Runnqvist K, Jonsson K, Aspenberg P. Norian SRS versus external fixation in redisplaced distal radial fractures. A randomized study in 40 patients. *Acta Orthop Scand.* 1999;70:1-5.
42. Zimmermann R, Gabl M, Lutz M, Angermann P, Gschwentner M, Pechlaner S. Injectable calcium phosphate bone cement Norian SRS for the treatment of intra-articular compression fractures of the distal radius in osteoporotic women. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003;123:22-7.
43. Cassidy C, Jupiter JB, Cohen M, Delli-Santi M, Fennell C, Leinberry C, Husband J, Ladd A, Seitz WR, Constanz B. Norian SRS cement compared with conventional fixation in distal radial fractures. A randomized study. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85:2127-37.
44. Lobenhoffer P, Gerich T, Witte F, Tschernke H. Use of an injectable calcium phosphate bone cement in the treatment of tibial plateau fractures: a prospective study of twenty-six cases with twenty-month mean follow-up. *J Orthop Trauma.* 2002;16:143-9.
45. Horstmann WG, Verheyen CC, Leemans R. An injectable calcium phosphate cement as a bone-graft substitute in the treatment of displaced lateral tibial plateau fractures. *Injury.* 2003;34:141-4.
46. Schildhauer TA, Bauer TW, Josten C, Muhr G. Open reduction and augmentation of internal fixation with an injectable skeletal cement for the treatment of complex calcaneal fractures. *J Orthop Trauma.* 2000;14:309-17.
47. Goodman SB, Bauer TW, Carter D, Casteleyn PP, Goldstein SA, Kyle RF, Larsson S, Stankewich CJ, Swiontkowski MF, Tencer AF, Yetkinler DN, Poser RD. Norian SRS cement augmentation in hip fracture treatment. Laboratory and initial clinical results. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;348:42-50.

48. Mattsson P, Larsson S. Stability of internally fixed femoral neck fractures augmented with resorbable cement. A prospective randomized study using radiostereometry. *Scand J Surg.* 2003;92:215-9.
49. del Real RP, Ooms E, Wolke JG, Vallet-Regi M, Jansen JA. In vivo bone response to porous calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res A.* 2003;65:30-6.
50. Herron S, Thordarson DB, Winet H, Luk A, Bao JY. Ingrowth of bone into absorbable bone cement: an in vivo microscopic evaluation. *Am J Orthop.* 2003;32:581-4.
51. Chapman MW, Bucholz R, Cornell C. Treatment of acute fractures with a collagen-calcium phosphate graft material. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;79:495-502.
52. Muschler GF, Midura RJ. Connective tissue progenitors: practical concepts for clinical applications. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;395:66-80.
53. Muschler GF, Nakamoto C, Griffith LG. Engineering principles of clinical cell- based tissue engineering. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86:1541-58.
54. Muschler GF, Boehm C, Easley K. Aspiration to obtain osteoblast progenitor cells from human bone marrow: the influence of aspiration volume. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;79:1699-709.
55. Fleming JE Jr, Cornell CN, Muschler GF. Bone cells and matrices in orthopedic tissue engineering. *Orthop Clin North Am.* 2000;31:357-74.
56. Lindholm TS, Urist MR. A quantitative analysis of new bone formation by induction in compositive grafts of bone marrow and bone matrix. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;150:288-300.
57. Connolly JF, Shindell R. Percutaneous marrow injection for an ununited tibia. *Nebr Med J.* 1986;71:105-7.
58. Connolly JF, Guse R, Tiedeman J, Dehne R. Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;266:259-70.
59. Connolly J, Guse R, Lippiello L, Dehne R. Development of an osteogenic bone-marrow preparation. *J Bone Joint Surg Am.* 1989;71:684-91.
60. Tiedeman JJ, Connolly JF, Strates BS, Lippiello L. Treatment of nonunion by percutaneous injection of bone marrow and demineralized bone matrix. An experimental study in dogs. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;268:294-302.
61. Bruder SP, Kraus KH, Goldberg VM, Kadiyala S. The effect of implants loaded with autologous mesenchymal stem cells on the healing of canine segmental bone defects. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80:985-96.
62. Lane JM, Yasko AW, Tomin E, Cole BJ, Waller S, Browne M, Turek T, Gross J. Bone marrow and recombinant human bone morphogenetic protein-2 in osseous repair. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;361:216-27.
63. den Boer FC, Wippermann BW, Blokhuis TJ, Patka P, Bakker FC, Haarman HJ. Healing of segmental bone defects with granular porous hydroxyapatite augmented with recombinant human osteogenic protein-1 or autologous bone marrow. *J Orthop Res.* 2003;21:521-28.
64. Muschler GF, Nitto H, Matsukura Y, Boehm C, Valdevit A, Kambic H, Davros W, Powell K, Easley K. Spine fusion using cell matrix composites enriched in bone marrow-derived cells. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;407:102-18.
65. Banwart JC, Asher MA, Hassanein RS. Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation. *Spine.* 1995;20:1055-60.
66. Connolly JF. Clinical use of marrow osteoprogenitor cells to stimulate osteogenesis. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;355 Suppl:S257-66.
67. Garg NK, Gaur S, Sharma S. Percutaneous autogenous bone marrow grafting in 20 cases of ununited fracture. *Acta Orthop Scand.* 1993;64:671-2.
68. Healey JH, Zimmerman PA, McDonnell JM, Lane JM. Percutaneous bone marrow grafting of delayed union and nonunion in cancer patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1990;256:280-5.
69. Wientroub S, Goodwin D, Khermosh O, Salama R. The clinical use of autologous marrow to improve osteogenic potential of bone grafts in pediatric orthopedics. *J Pediatr Orthop.* 1989;9:186-90.
70. Goel A, Sangwan SS, Siwach RC, Ali AM. Percutaneous bone marrow grafting for the treatment of tibial non-union. *Injury.* 2005;36:203-6.
71. Hernigou P, Poignard A, Beaujean F, Rouard H. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and concentration of progenitor cells. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:1430-7.
72. Slater M, Patava J, Kingham K, Mason RS. Involvement of platelets in stimulating osteogenic activity. *J Orthop Res.* 1995;13:655-63.
73. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeoff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85:638-46.
74. Bibbo C, Bono CM, Lin SS. Union rates using autologous platelet concentrate alone and with bone graft in high-risk foot and ankle surgery patients. *J Surg Orthop Adv.* 2005;14:17-22.

TABLA I Productos de fosfato de calcio existentes en el mercado

Producto de fosfato de calcio	Compañía	Tipo
Cementos		
SRS (Skeletal Repair System)	Synthes/Norian	Cemento inyectable de fosfato de calcio
BoneSource	Howmedica	Cemento de fosfato de calcio
Alpha-BSM	DePuy	Cemento de fosfato de calcio
Biobon	Biomet/Merck	Masilla de fosfato de calcio
Cerámicos		
Mimix	Biomet	Fosfato tricálcico sintético
Cerasorb	Curasan, CryoLife	Beta-fosfato tricálcico
ChronOS	Synthes	Beta-fosfato tricálcico
Vitoss	Orthovita	Beta-fosfato tricálcico
Pro Osteon	Interpore Cross	Hidroxiapatita coralina
Endobon	Biomet/Merck	Hidroxiapatita esponjosa
Injertos compuestos		
Collagraft	Zimmer	Colágeno bovino, hidroxiapatita y fosfato tricálcico
Healos	Orquest	Colágeno bovino revestido de hidroxiapatita

TABLA II Sustitutos de injerto óseo

Sustituto de injerto óseo	Grado de recomendación
Osteoinductivo	
Aloinjerto óseo	I
Matriz ósea desmineralizada	C
BMP humana purificada (no se comercializa)	C
Dispositivo OP-1	A
INFUSE	A
Osteoconductivo	
CaPO4	B
	A
CaSO4	B
	C
Aloinjerto	C
Hidroxiapatita	A
Osteogénico y osteopromotor	
Retención celular selectiva (Collect)	I
Implante/inyección de aspirado de médula ósea	B
Plasma rico en plaquetas y concentrados sanguíneos	I