

Sustitutos óseos

Bone substitutes

A. Tatay Díaz
J.M. Pérez Sánchez
J. Ribera Zabalbeascoa
J.A. Cordero Fernández
M. Mella Sousa

Departamento Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo de revisión es realizar una actualización de los materiales disponibles como sustitutos óseos para su empleo en la actividad quirúrgica diaria.

El mejor conocimiento de la composición de cada producto y, en especial, de sus efectos e indicaciones, sentará las bases para una elección racional y con fundamento científico del material a emplear en cada caso clínico.

ABSTRACT

The main objective of this review paper is to provide an update on the materials available as bone substitutes for use in daily surgical activities.

Better knowledge of the composition of each product and, especially, of the effects and indications for use, will provide a basis for a logical and scientifically-based choice of material to be used in each clinical case.

Palabras clave: Sustitutos óseos. Factores de crecimiento.

Key words: Bone substitutes. Growth factors.

Se estima que en los EE.UU. se realizan aproximadamente unas 500.000 intervenciones anuales en las que se precise algún tipo de injerto o sustituto óseo¹. Estas cifras, pese al incremento paulatino en las donaciones de hueso, superan con mucho el remanente de hueso homólogo disponible. Por otra parte, la limitada disponibilidad y morbilidad asociada a las técnicas de extracción de injerto óseo autólogo, considerado como el «gold standar» de los injertos óseos, ha supuesto el incremento del interés por el desarrollo de nue-

vos materiales que suplan las necesidades de hueso autólogo y aporten además todas sus ventajas.

Dado pues que se trata de un mercado emergente, la variedad de sustitutos óseos es tal que el Cirujano Ortopédico no puede estar familiarizado con la naturaleza de cada producto, sus indicaciones y el resultado de su aplicación en estudios previos. En muchos casos, incluso, la inocuidad y efectividad del producto es puesto a prueba por los propios cirujanos.

Correspondencia: Dra. Ángela Tatay Díaz
C/ Rector Candil 2, portal 2, 5.º D. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: angtatay@telefonica.net

Trataremos pues en esta revisión de sentar las bases para una correcta selección de los distintos productos disponibles en función de los requerimientos en un momento determinado.

Inicialmente es necesario hacer tres apuntes básicos previos a la elección:

- No todos los productos sustitutos óseos se comportan de forma análoga, la aprobación del uso de cualquiera de ellos para una localización anatómica determinada no implica ni es predecible el beneficio de su utilización en otra localización diferente. Así, es importante tener en cuenta que la formación de hueso es diferente según el ambiente en el que nos encontremos: defecto metafisario, fractura de hueso largo, fusión intervertebral, fusión posterolateral en columna vertebral, etc. En un defecto metafisario podemos emplear materiales puramente osteoinductivos, por el contrario, el ambiente de una fusión vertebral posterolateral no admitirá como aporte único el implante de materiales puramente osteoconductivos, y sólo en algunas ocasiones lo hará cuando se emplean como coadyuvantes a un injerto óseo.
- La evidencia de efectividad de estos productos debe estar avalada por estudios en humanos y además han de ser región-específicos. Está claramente reconocido que la formación de hueso es más compleja según avanzamos en la escala filogenética.

PRINCIPIOS DE REPARACIÓN ÓSEA

El hueso es un tejido dinámico compuesto de células metabólicamente activas integradas en una estructura rígida. El potencial de reparación ósea está influido por una serie de mecanismos: bioquímicos, biomecánicos, celulares, hormonales y patológicos.

El hueso está compuesto de elementos orgánicos e inorgánicos. Un 20% del peso total del hueso es agua. Del peso en seco restante un 65-70% corresponde a fosfato cálcico inorgánico y en un 30-35% a matriz orgánica. El osteoide es la matriz orgánica desmineralizada secretada por los osteoblastos. Está formada por colágeno (principalmente tipo I, V y XII) y lipoproteínas no colágenas (osteocalcina, osteonectina, sialoproteínas y pequeños proteoglicanos)². La matriz inorgánica o fase mineral es una reserva de fosfato de calcio y

carbonato cálcico con pequeñas cantidades de magnesio, flúor y sodio. La mineralización del osteoide por las sales minerales proporciona al hueso mayor flexibilidad y fuerza. La porosidad del hueso cortical oscila entre 1-100 μm , y en hueso trabecular es de 200-400 μm^2 . El tamaño, la extensión y la interconexión de los poros son factores claves que afectan a la difusión de nutrientes, adhesión, migración y expresión celular, importantes para la formación ósea, reparación y regeneración. El tamaño de poros recomendable para el crecimiento de capilares es de 50 μm , mientras que se necesitan 200 μm para el crecimiento de nuevas osteonas en los poros³.

El metabolismo óseo está sujeto a una regulación constante mediada por hormonas y factores locales. Las hormonas calcitropas que más afectan el metabolismo óseo son la hormona paratiroides, vitamina D y calcitonina. Los factores locales se resumen en una serie de proteínas y factores de crecimiento liberados desde plaquetas, macrófagos y fibroblastos. Pueden iniciar células mesenquimales como monocitos y fibroblastos a migrar, proliferar o diferenciarse hacia células de stirpe osteoblástica. Entre estas proteínas estimuladoras de los procesos de reparación ósea se encuentran: BMP, IGF, PDGF, osteonectina, fibronectina y osteocalcina.

El éxito o fracaso de la incorporación de los injertos óseos depende de los principios histológicos y bioquímicos que influyen en los fenómenos de reparación ósea, pero también en una serie de propiedades inherentes al injerto⁴.

- **Osteogénesis** es la capacidad del injerto de producir nuevo hueso. Depende directamente de la presencia de células vivas en el mismo. Los materiales osteogénicos contienen células viables con la capacidad de formar hueso (células osteoprogenitoras) o el potencial para diferenciarse en células formadoras de hueso (células inductibles precursoras osteogénicas)⁴. Estas células, que participan en los estadios más iniciales de los fenómenos reparativos, se deben proteger para asegurar la viabilidad del injerto. La Osteogénesis es una propiedad solo encontrada en injerto óseo autólogo o células de la médula ósea.
- **Osteoconducción**. Se trata de la propiedad física del injerto de servir como andamiaje o

soporte estructural para la reparación ósea. Permite el desarrollo de una neovascularización así como la infiltración del injerto por células precursoras osteogénicas⁴. Los autoinjertos, homoinjertos, aloinjertos, matriz ósea desmineralizada (DBM), hidroxiapatita, fosfato de calcio y colágeno presentan propiedades osteoconductoras.

- **Osteoinducción.** Es la capacidad del material en cuestión para inducir células mesenquimatosas a diferenciarse en células óseas maduras⁴. Este proceso está típicamente relacionado con la presencia de factores de crecimiento en el material injertado. La proteína ósea morfogenética (BMP) y la DBM son los principales materiales osteoinductivos; también lo es, pero en menor grado, el injerto óseo autólogo.

SUSTITUTOS ÓSEOS

Características generales

Todo material a emplear como sustituto óseo debe cumplir una serie de requisitos⁵:

- Bioabsorción
- Biocompatibilidad
- Osteoconducción / Osteoinducción
- Estructuralmente similar al hueso
- Fácil manejo
- Relación coste / efectividad adecuada

La bioabsorción de un determinado compuesto viene determinada por su disolución química y degradación mediada por células que ocurre en condiciones ácidas. Va a depender principalmente de la composición química del material, porosidad, superficie total, así como de las condiciones locales. La respuesta bioactiva depende del intercambio iónico con el hueso huésped y los fluidos orgánicos. En el proceso de degradación, el sustituto óseo libera iones calcio y fósforo que al difundirse localmente estimulan la osteogénesis.

Clasificación

- Cerámicas fosfocálcicas
 - Hidroxiapatita
 - Fosfatos tricálcicos
- Cementos fosfocálcicos

Sulfato cálcico

Colágeno

Materiales osteoinductores

- Matriz ósea desmineralizada (DBM)
- Proteína ósea morfogenética (BMP)
- Factores de crecimiento

CERÁMICAS FOSFOCÁLCICAS

Al igual que todos los sustitutos óseos, se trata de un producto con disponibilidad ilimitada.

Composición similar a la fase mineral del hueso. Esta fase supone el 70% del peso en seco del hueso y está constituida por sales de calcio. Fundamentalmente fosfato de calcio. De estas sales, la hidroxiapatita (HA), un fosfato de calcio pobremente cristalizado, es el mayor constituyente del componente inorgánico.

Se trata de compuestos con una estructura de poros interconectados que actúa como soporte estructural. Porosidad media del 30-45%, diámetro medio de 150-400 μm (100 a 1000 μm)³ La porosidad interconectada crea una fuerza capilar que absorbe activamente la sangre y la médula ósea del huésped hacia el interior de la matriz del material^{6,7}. Los microporos permiten el flujo de fluidos y la difusión de sustancias a través de la matriz, lo que mejora el ambiente metabólico para las células productoras de hueso. Los macroporos permiten el crecimiento de nuevas osteonas con la posterior aposición de hueso sobre la estructura. La colonización de estos comienza a las 2 ó 3 semanas, por ello la resorción del implante no debe ser excesivamente rápida, para permitir así la colonización de los macroporos por células mesenquimales que permitan la aposición ósea.

La bioactividad⁷ de cada material depende de la capacidad de formación de hidroxiapatita carbonada en la superficie del sustituto óseo, lo que va a depender del proceso de disolución del material que ponga a disposición del medio iones calcio y fósforo. La bioactividad es mayor cuanto mayor sea la disolución del material. El objetivo es la formación de una interfaz entre la fuente del material fosfocálcico y el hueso huésped de manera que los puntos débiles de la estructura estén tanto en la zona del material o del hueso, pero no en la unión entre ambos.

El proceso de degradación de las sales de calcio puede darse por disolución o por resorción⁶. La disolución vendrá condicionada por la solubilidad de la matriz del implante, proporción entre el volumen y área del implante, ph. local, flujos de fluidos y temperatura. Como regla general, el porcentaje de disolución está inversamente relacionado con la proporción de fosfato cálcico, pureza y tamaño de los cristales y directamente relacionado con la superficie y porosidad del implante. La resorción es un proceso biológico mediado por osteoclastos que consiguen disolver el fosfato cálcico mediante la secreción de una solución extracelular con alto contenido ácido. Los osteoclastos segregan anhídrido carbónico capaz de reabsorber el hueso y los implantes coralinos. La tasa de disolución de la apatita derivada de hueso bovino depende de su método de fabricación; la matriz orgánica ejerce un efecto protector. En los compuestos de fosfato cálcico bifásico depende de la proporción de hidroxiapatita y β -fosfato tricálcico, a menor cantidad de éste menor es la disolución.

Se trata de materiales osteoconductores⁸, que son capaces de aportar la estructura necesaria para la formación de hueso a través de permitir la proliferación, migración y expresión fenotípica de las células que participan. Es esta estructura tridimensional el determinante crítico en la velocidad de incorporación y remodelación del injerto: una estructura más porosa con menor densidad proporciona mayor superficie total para el aporte de nutrientes, vascularización y aposición ósea³.

Cualquiera de estos compuestos puede mezclarse con aspirado autólogo de médula ósea o servir de transportador para factores de crecimiento o BMP, adquiriendo así potencial osteoinductivo.

La principal desventaja es que proporciona una integridad estructural mínima, inicialmente con poca resistencia mecánica (resistencia a fuerzas de compresión de 10-20 MPa) aunque el resultado final es muy similar al empleo de injerto autólogo, homólogo o alogénico puramente esponjoso.

Hidroxiapatita



Puede ser de origen biológico (derivada de coral o de hueso bovino) o de síntesis, pero independientemente del origen se trata de la estructura

cristalina más próxima a hueso. La relación Ca/P es de 1,67. De escasa solubilidad, su biodegradación completa requiere varios años, por lo que estos implantes se convierten en focos de estrés mecánico.

El exoesqueleto de los corales tiene una estructura similar al hueso cortical y esponjoso con poros interconectados y que este se compone principalmente de carbonato cálcico. Existen dos procedimientos para la fabricación de estos implantes^{8,9}. Utilizarlos directamente en forma de carbonato cálcico (corales naturales); el proceso incluye la limpieza de cualquier partícula orgánica y esterilización mediante radiación. El otro proceso convierte el carbonato cálcico en hidroxiapatita.

Pese a haber cientos de géneros de corales, únicamente los géneros *Porites* y *Goniopora* cumplen todos los requisitos en cuanto a diámetro de los poros e interconexión de los mismos. El exoesqueleto del género *Porites* es similar al hueso cortical con un volumen de poros del 66%. La estructura del género *Goniopora* tiene estructura similar al hueso esponjoso.

PRO-OSTEON (*Interpore Cross International*).

Sintetizado retirando las proteínas y el material orgánico del exoesqueleto del coral marino y reemplazando el carbonato cálcico por hidroxiapatita^{8,10}. El número que sigue al nombre comercial designa el diámetro de los poros, Pro-Osteon 200 HA deriva del género *Porite*, mientras que el 500 HA deriva de la *Goniopora*.

Inicialmente carece de resistencia a fuerzas compresivas y tensiles. En hueso esponjoso, en 16 semanas incrementa la resistencia a la compresión de 2 a 3 veces respecto al hueso adyacente. En hueso cortical, sin embargo, el incremento respecto a la resistencia en flexión es menor.

Las limitaciones de este producto radican en la baja tasa de resorción de la HA lo que hace que el injerto se integre de forma más tardía. Respondiendo a esta limitación se comercializa una nueva presentación, el Pro-Osteon 200 y 500 R. Sólo parte de la superficie del carbonato cálcico del exoesqueleto del coral se sustituye por hidroxiapatita de forma que los osteoclastos degradan el carbonato cálcico rápidamente consiguiendo la integración de la mayor parte del implante en 6 semanas. Las propiedades mecánicas son simila-

res pero la más rápida resorción permite mayor remodelación ósea.

Según Klawitter¹¹, sólo se produce crecimiento de hueso en el interior de los implantes si se cumplen una serie de criterios en cuanto a proximidad del implante y el hueso, viabilidad de los tejidos circundantes y estabilidad del ambiente, considerándose beneficiosos los micromovimientos, no así los macromovimientos. Simmons et al¹² constatan que, pequeñas fuerzas distorsionales y volumétricas favorecen la osteogénesis y que la estructura porosa de la HA aporta un ambiente mecánico local idóneo para la formación de hueso. Ocurre algo de resorción de la superficie del mismo pero no existe remodelación significativa dada la estructura cristalina e insoluble de la HA.

Se emplea para el relleno de defectos óseos metafisarios pero no para defectos diafisarios conminutos, por su incorporación incompleta y falta de remodelación.

*ENDO BON (Merck, Darmstadt, Germany)*¹⁰

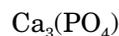
Producto de hidroxiapatita macroporosa sintetizado a partir de hueso esponjoso bovino tras someterse a un tratamiento a altas temperaturas en dos pasos:

- pirolisis > 900 °C, eliminación de los componentes orgánicos
- ceramización > 1200 °C, creación de la estructura cristalina.

Mediante este tratamiento, debido a la desprotección por completo del hueso bovino, presenta ausencia de reacciones inmunológicas cumpliendo así el requisito de ser biocompatible.

Se trata de un compuesto no reabsorbible, por lo que aparece como un implante radio opaco en el curso postoperatorio a largo plazo.

Fosfato tricálcico



La relación P/Ca es de 1,5. Contiene aproximadamente un 39% de calcio y un 20% de fósforo en su peso total similar a la composición del hueso normal. Arquitectura similar al hueso trabecular. Permite la resorción por los osteoclastos gracias al tamaño de los poros y la formación de hueso nuevo por los osteoblastos. Integración del 76% a las 6 semanas.

VIT OSS (Orthovita)

Compuesto de Fosfato- β -tricálcico ultraporoso (β TFC). 90% de porosidad interconectada con gran diversidad de tamaños de poros en el rango óptimo para permitir osteoconducción (150-500 μm) imitando la estructura trabecular del hueso esponjoso³.

Bruder et al¹³ demuestran cómo las cerámicas de HA y las β TFC convencionales no muestran cambios en su estructura geométrica y no existe resorción en las primeras 16 semanas tras la implantación. Las zonas donde se forma hueso de manera retardada son prácticamente las de la periferia de la zona de colocación del implante.

CEMENTOS FOSFOCÁLCICOS

NORIAN SRS Norian Skeletal Repair System (Norian Core, Cupertino)

Cemento bioactivo inyectable formado por una combinación de fosfato monocálcico, carbonato de calcio, α -fosfato tricálcico en polvo y una solución de fosfato sódico^{9,10}.

En condiciones fisiológicas la pasta se endurece en unos 10 minutos por precipitación en HA carbonada en una reacción no exotérmica. En unas 12 horas alcanza el 85-95% de su resistencia a la compresión final (50 MPa). Las cifras para el hueso esponjoso oscilan entre 1 y 7 MPa y las del hueso cortical alrededor de 150 MPa. Sin embargo, ofrece escasa resistencia ante fuerzas tensiles y de cizallamiento.

La composición química y la cristalinidad del material son similares a la fase mineral del hueso. In vivo experimenta el mismo proceso de remodelación que el hueso normal para reestablecer su morfología y fuerza inicial.

En las cerámicas⁶, los osteoblastos se diferencian en contacto con el material y la osificación progresa de manera centrífuga. En los cementos, como el material es más inestable, no existe diferenciación de los osteoblastos en contacto con el material y la progresión ósea se realiza desde la periferia.

Contribuye a la fijación de tornillos en hueso osteoporótico y en la reparación de fracturas de la extremidad distal del radio, meseta tibial, húmero proximal, calcáneo y vértebras¹⁴⁻¹⁶. Resultados prometedores cuando su aplicación se realiza en

zonas de la economía sometidas principalmente a fuerzas de compresión. Difícil control por su aplicación durante la fase líquida. No actúa realmente como osteoconductor puesto que tiene un tamaño de poros muy pequeño y el hueso neoformado se deposita en su superficie.

SULFATO CÁLCICO

CaSO₄ (Plaster of Paris)

Aunque su uso para realizar vendajes rígidos data del siglo XVII, la primera descripción para rellenar defectos óseos la realiza Dressman en 1892 en pacientes con osteomielitis tuberculosa. En la Guerra de Vietnam se empleaba para rellenar defectos óseos traumáticos del complejo craneofacial.

Inicialmente, el sulfato de calcio se utilizaba en forma de polvo parcialmente hidratado. Cuando se mezcla con H₂O se desencadena una reacción exotérmica que supone la recristalización del sulfato de calcio a una forma sólida. El problema con esta reacción es que ocurre al azar dando lugar a cristales de desigual forma y tamaño con el consiguiente defecto en su estructura. Esta variabilidad en la estructura supone una significativa variabilidad en la solubilidad, propiedades mecánicas y porosidad. Puede resorberse de forma excesivamente rápida dando lugar a crecimiento fibroso en vez de ser sustituido por nuevo hueso.

El sulfato de calcio empleado para fines médicos se cristaliza en medios sometidos a estrictos controles de manera que la cristalización dé lugar a cristales de forma regular tanto en forma como tamaño¹. Tiene una tasa de solubilidad y resorción más lenta y predecible. Se puede además asociar a distintos antibióticos que liberan tasas mayores a las concentraciones mínimas inhibitorias en las zonas donde se aplica.

OSTEOSET (Wright Medical Technology, Arlington, Tenn)

Aprobado por la FDA en 1996

Se trata de una forma nueva de sulfato de calcio que cristaliza de forma homogénea. Viene presentado en forma de píldoras y se emplea para el relleno de cavidades óseas: quiste óseo aneurismático, recambios protésicos con pérdida de sus-

tancia, cavidades secundarias a osteomielitis, mieloma, fracturas patológicas, etc. Actúa como espaciador evitando la interposición de partes blandas y permitiendo el crecimiento de hueso en el defecto¹⁰.

Se disuelve rápidamente en pH neutro sirviendo de fuente de iones calcio que se incorporarán al hueso. Esta incorporación depende de la existencia de hueso sano y vascularizado subyacente o periostio en contacto con el implante.

La resorción tiene lugar entre 30-60 días dependiendo del volumen y la localización anatómica sin provocar respuesta inflamatoria. Dada su rápida tasa de resorción no tiene integridad estructural significativa.

Una de las ventajas de este producto es que puede utilizarse en presencia de infección. Dado que se trata de un producto bioabsorbible tiene ventajas evidentes sobre otros transportadores de antibióticos como el polimetilmetacrilato que una vez libera el antibiótico se convierte en un nido para posibles infecciones por lo que requieren de una nueva intervención para su retirada. Empleamos como liberador de antibiótico Osteoset T con tobramicina¹⁷.

COLÁGENO

COLLAGRAFT (Zimmer, Warsaw, Ind)

Se trata de un compuesto de colágeno fibrilar suspendido y una cerámica fosfo-cálcica en proporción 1:1. La cerámica consiste en un 65% HA y un 35% β TCF¹⁰.

El colágeno fibrilar es colágeno derivado de dermis bovina altamente purificado y validado por la inactivación y eliminación de todos los agentes virales y bacterianos. Compuesto en un 95% por colágeno tipo I y en un 5% por tipo III. El colágeno tipo I es la proteína más abundante en la matriz extracelular del hueso.

Su estructura promueve la deposición de minerales a la vez que se une a otras proteínas no colágenas de la matriz que inician y controlan la mineralización. Por sí solo el colágeno tiene actividad pobre como injerto, pero cuando se une a cerámicas incrementa la incorporación del injerto de forma significativa⁸. Sin embargo no ofrece integridad estructural, siendo necesaria la asociación a algún tipo de fijación interna.

HEALOS (Orquest, Mountain View, Calif)

Se trata de una esponja de colágeno mineralizada introducida inicialmente en el mercado para su uso en cirugía de la columna. Cada fibra de colágeno tipo I está recubierta por HA, estas fibras configuran finalmente una estructura porosa con propiedades osteoconductoras^{1,10}. Al igual que el producto anterior, cuando se combina con aspirado de médula ósea, células osteoprogenitoras o proteína ósea morfogenética adquiere potencial osteoinductivo, incrementando así la tasa de éxito de los procedimientos actuales de fusión vertebral.

MATERIALES OSTEOINDUCTORES**Matriz ósea desmineralizada**

A raíz de los estudios de Urist¹⁸ en 1965 se estableció de forma clara la capacidad osteoinductiva de la matriz ósea desmineralizada. Tras la implantación de ésta en regiones intramusculares en roedores, observó la formación de cartílago y hueso de forma heterotópica con una secuencia de eventos idéntica a la que tiene lugar durante la osificación endocranal. En la actualidad, la efectividad de la DBM como coadyuvante a otros injertos o en procesos de fusión ósea¹⁹ está ampliamente avalada por la literatura. La capacidad osteoinductiva es superior a la de los aloinjertos por la mayor disponibilidad de los factores de crecimiento debido al proceso de desmineralización.

La DBM se obtiene a partir de la extracción, mediante ácido, de una matriz de colágeno tipo I junto con otras proteínas no colágenas, inclusive BMP, del hueso normal. Tiene poca resistencia biomecánica y su capacidad osteoinductiva varía en función de distintas variables²⁰:

- edad del donante, cuanto mas jóvenes mayor potencial osteoinductivo.
- contenido residual de mineral.
- naturaleza del material que se utiliza como transportador.
- método de esterilización y procesamiento. El tratamiento con calor a temperatura menor que la del autoclave preserva la capacidad osteoinductora pese a matar células malignas e inactivar VIH y VHC

- especie receptora. Puede aparecer mayor capacidad osteoinductora en modelos animales que en humanos
- región receptora (lecho de implante). Las preparaciones de DBM no contienen células viables por lo que son más efectivas en regiones con adecuada vascularización y con células precursoras osteoblásticas disponibles

GRAFTON (Osteotech. Inc Shrewsbury, NJ)

Matriz ósea desmineralizada alogénica con glicerol¹⁰. Posee el conjunto de todas las BMP y factores de crecimiento que participan en la formación de hueso.

Amplia gama de presentaciones.

El GRAFTON GEL se trata de una tecnología de partículas de suspensión que dan lugar a un gel fácil de utilizar para rellenar cavidades pequeñas o defectos irregulares y especialmente por vía percutánea. Empleado tras los «forages» en los estadios iniciales de la NICF.

El GRAFTON FLEX son fibras prensadas que dan lugar a tiras flexibles con el objeto de facilitar la adaptación precisa en el lecho del huésped. Recomendado en fusiones posterolaterales y relleno de defectos acetabulares²¹.

El GRAFTON PUTTY consiste en una serie de fibras enredadas dando lugar a una pasta moldeable. Es muy útil para combinar con médula ósea autóloga, factores de crecimiento o auto/homo/aloinjerto. Empleado para el relleno de cavidades, también actuaría como «activador» del injerto óseo aumentando la eficacia del mismo.

El GRAFTON CRUNCH es la combinación de las fibras del Grafton Putty con chips de hueso cortical. Aporta mayor solidez a las cavidades rellenas. Actualmente no está disponible en el mercado Europeo.

Proteína ósea morfogenética

Ya Urist¹⁸ en 1965 observó la formación de cartílago y hueso de forma heterotópica tras la implantación de matriz ósea desmineralizada en región intramuscular de roedores. La secuencia de eventos era idéntica a la que tiene lugar durante la osificación endocranal. Sienta así la hipótesis de la existencia de una proteína a la que denomina proteína ósea morfogenética (BMP), responsable de

la inducción de la formación de hueso y cartílago, y denomina a todo el proceso: «principio de inducción ósea». Esta proteína se liberaría de un agregado macromolecular de proteínas no colágenas en el proceso de remodelación ósea normal. Más tarde, Reddi^{4,22} pone de nuevo de manifiesto esta secuencia de eventos que llevan finalmente a la formación de hueso con elementos medulares activos tras la implantación de matriz ósea desmineralizada.

Las BMP pertenecen a la superfamilia del TGF β ²³, están descritas hasta 20 isoformas distintas, pero sus efectos difieren de los del TGF β . Los miembros de esta superfamilia son moléculas señalizadoras responsables de eventos morfológicos específicos del desarrollo tisular y orgánico.

Tal y como presumía Urist, las BMP tienen como células diana las células mesenquimales indiferenciadas. Tienen la propiedad única de la estimulación de la formación de hueso ectópico in vivo, pero sólo un subgrupo de ellas son capaces de realizarlo por sí mismas; el resto, inducen una cascada de eventos que finalmente llevan a la osificación endocranal o membranosa. Las BMP actúan promoviendo la migración y proliferación y estimulan la diferenciación de células óseas in vitro rediriéndolas hacia una estirpe osteoblástica.

El análisis de la secuencia de aminoácidos de las BMP de la 2 a la 7, permite su clasificación en 3 grupos: BMP-3 comparte un 49% de la secuencia con el resto de la familia, BMP-5,6 y 7 tienen en común un 89% y BMP-2 y 4 son las más cercanas a la BMP estandarizada, compartiendo un 92% de la secuencia. Las BMP 2 y 7 son las estudiadas con mayor profundidad dado su mayor potencial osteoinductivo²³

Las BMP-2 y 4 están presentes durante los fenómenos reparativos tras las fracturas, en un periodo que oscila entre las 12 y las 72 horas siguientes (BMP-4). La BMP-2 participa en la diferenciación de células progenitoras residentes en la médula hacia osteoblastos. Asimismo, in vitro aparece para diferenciar células osteoblásticas precursoras en otras más maduras.

La importante capacidad osteoinductiva de esta proteína supera incluso factores inhibidores de la fusión ósea como la nicotina o los fármacos antiinflamatorios no esteroideos²⁴.

Debido a la dificultad para la extracción de concentrados purificados de BMP, en la actualidad, y gracias a las técnicas que permiten la obtención de proteínas recombinantes²⁵, su empleo en la clínica diaria está más extendido. En el año 2001 se aprobó el uso de OP-1 (rhBMP-7 con un transportador de colágeno bovino) como alternativa al autoinjerto en pseudoartrosis recalcitrantes de huesos largos. La evaluación clínica de la eficacia de la rhBMP-2 y rhBMP-7 se está realizando en fracturas de huesos largos, pérdidas de remanente óseo traumáticas, fusión espinal anterior, posterior e intertransversa, osteonecrosis y osteogénesis por distracción principalmente²⁶⁻²⁸.

La forma de presentación para uso clínico de estas proteínas hace necesaria la aplicación sobre un transportador²⁹ o vehículo apropiado dado que deben permanecer en la zona deseada el tiempo necesario para conseguir acción biológica óptima. Este vehículo varía dependiendo de la indicación específica y la zona de la economía donde se empleen. Es necesario considerar la biodegradabilidad del material, su integridad estructural, ausencia de inmunogenicidad y tasa de liberación de las BMP.

Factores de crecimiento

Se localizan principalmente embebidos en la matriz hasta que, tras un traumatismo o durante el proceso de remodelación, tiene lugar la solubilización y liberación de las proteínas. Una vez liberados, los factores de crecimiento (GF) son capaces de regular el metabolismo de osteoblastos y osteoclastos durante la remodelación y pueden tanto iniciar como controlar la respuesta reparadora tras un traumatismo.

Los GF óseos llevan a cabo su efecto en el entorno celular, estimulan la proliferación de células vecinas y el incremento de la síntesis de proteínas de la matriz (efecto paracrino). De igual manera, los osteoblastos, productores de GF, pueden estimularse a ellos mismos para llevar a cabo mayor actividad metabólica (efecto autocrino)³⁰.

Cronología de actuación de los distintos GF

Como ya se ha mencionado, durante el proceso de reparación ósea, los GF tienen un papel importante tanto para la iniciación como para el mante-

nimiento de la diferenciación y la proliferación de células osteoprogenitoras y osteoblastos que contribuyen a la formación de hueso.

En las fases más tempranas, TGF, y PDGF liberados desde las plaquetas del coágulo inicial, comienzan la diferenciación de células osteoprogenitoras hacia linaje osteoblástico. Los GF liberados desde los extremos óseos también contribuyen a la estimulación continuada de la actividad osteoblástica.

A los dos días, la BMP es expresada por los osteoblastos periostales. Esta síntesis podría contribuir a la continua diferenciación osteoblástica de las células madre mesenquimales.

A los 7-12 días, otros GF (TGF β , FGF y PDGF) son sintetizados por los osteoblastos para mantener un nivel de actividad proliferativo y metabólico elevado de los osteoblastos que participan en el proceso reparativo. FGF es importante para la vascularización del hueso recién formado³⁰.

Dada su elevada concentración en las plaquetas, y por ende, en el plasma rico en plaquetas a partir del cual elaboraremos el gel rico en factores de crecimiento, centraremos nuestra atención principalmente en dos GF, el TGF β y el PDGF.

TGF β

El TGF β pertenece a una familia de proteínas relacionadas denominada superfamilia TGF β . Esta familia incluye las isoformas de TGF, las proteínas óseas morfogenéticas (BMP), factores diferenciadores del crecimiento (GDF), activinas, inhibinas y sustancia Mülleriana.

El principal origen del TGF β es la matriz ósea extracelular, los condrocitos y los osteoblastos sintetizan TGF β y las plaquetas contienen aproximadamente 100 veces más TGF β que cualquier otro tejido. La expresión genética del TGF β en el callo de fractura se produce en las fases iniciales y tardías de la reparación. Esto, unido a que prácticamente todas las células expresan receptores para TGF, indica que este GF afecta de alguna forma a todos los procesos de modulación de la diferenciación hística en la reparación de las fracturas. En los periodos iniciales de la reparación, se asocia al TGF β con la proliferación de tejido periostal porque existe tinción positiva para él. Sin embargo,

la tinción más intensa ocurre durante la proliferación de tejido cartilaginoso y la osificación endocrinal.

Entre las funciones atribuibles al TGF β se encuentran³¹:

- incrementar la proliferación celular.
- mejorar la deposición de matriz extracelular, incrementando su síntesis e inhibiendo su degeneración. A esto también contribuye el hecho de que estimule la producción de colágeno así como incrementa la expresión del gen para su síntesis.
- efecto inmunosupresor

Es difícil llegar a alguna conclusión definitiva acerca de la eficacia del TGF β en base a los estudios experimentales debido a que se utilizan distintas isoformas, dosis y modelos animales^{32,33}. Aunque todos ellos confirman la hipótesis que el TGF β estimula la proliferación celular, su potencial osteoinductivo parece ser limitado.

PDGF

Contenido en los gránulos α de las plaquetas, pero también es sintetizado por monocitos, macrófagos y células endoteliales.

Entre sus funciones, cabe destacar las siguientes³⁰:

- Quimiotáctico para fibroblastos, monocitos y células mesenquimales.
- Junto con el TGF β tiene actividad mitogénica por estimulación de la síntesis de ADN y la replicación celular, no específica para células de la línea osteoblástica.
- Incrementa la secreción de IGFI por los osteoblastos y células mesenquimales, y juntos aceleran la formación de una matriz de tejido conectivo mediante la síntesis de colágeno y otros componentes (proteoglicanos y glucosaminoglicanos).

El PDGF es secretado por las plaquetas en las fases tempranas de la reparación de las fracturas. Los estudios in vitro han demostrado que efectivamente ejerce un papel mitogénico para los osteoblastos; sin embargo, su papel en la reparación ósea no está del todo definido. En diferentes estudios parece ejercer efecto estimulador en la reparación de osteotomías incrementando el volumen y la densidad del callo³⁴.

Hecha una breve reseña acerca de la principales funciones de los factores de crecimiento, el siguiente reto que se nos plantea en el estudio, es la elección del medio conductor ideal³⁵.

Los GF tienen una vida media muy corta en la circulación sistémica; PDGF tiene una vida media de aproximadamente 2 minutos cuando se inyecta de forma intravenosa, y la forma activa de TGF β se aclara en el torrente circulatorio en unos minutos. De estos datos se concluye la necesidad de un medio conductor capaz de transportar y a su vez mantener una liberación sostenida de GF en un lugar determinado, ya que, de otra manera, se absorberían rápidamente sin dar lugar a su efecto biológico.

Las características del medio conductor ideal serían: material biocompatible capaz de mantener una forma para la reconstrucción de la estructura ósea inicial, que se reabsorba y sea reemplazado por hueso en aproximadamente 6 semanas, que no inhiba la formación de nuevo hueso, bien porque induzca una reacción crónica inflamatoria o bien porque dé lugar a una resorción incompleta y finalmente, que no dé lugar a productos de desecho tóxicos que interfieran en el proceso de reparación.

El éxito de estos sistemas conductores depende de la localización anatómica donde se necesite aplicar el tratamiento, de la vitalidad de las partes blandas circundantes y de las exigencias mecánicas del ambiente, que se verán modificadas en función de los sistemas de fijación de las fracturas.

Pese a que los estudios *in vitro* y en modelos animales de experimentación arrojan resultados positivos acerca del efecto beneficioso del empleo de factores de crecimiento en la reparación de frac-

turas, lo cierto es que hasta la fecha aun no disponemos de resultados fiables acerca de su aplicación terapéutica en humanos. Los estudios en humanos se realizan en poblaciones muy heterogéneas con distintos protocolos en cuanto a las dosis empleadas, la vía de administración y el transportador utilizado. Sin embargo los esfuerzos actuales están encaminados al desarrollo de estas técnicas y a demostrar su eficacia en humanos.

CONCLUSIONES

En la actualidad disponemos de un gran arsenal de productos que actúan como sustitutos óseos. Es evidente que, en función de la naturaleza de cada uno, la capacidad de formar hueso varía sustancialmente y las aplicaciones difieren. Es por ello imprescindible estar familiarizado con los diversos productos comerciales en aras de optimizar los recursos de los que disponemos, pero sobre todo para sentar unas indicaciones de empleo adecuadas y racionales.

Así como las cerámicas ya han sido probadas eficaces por ensayos clínicos en animales de experimentación y en humanos, el futuro es la experimentación con sustitutos autólogos, como la proteína ósea morfogenética recombinante humana o los factores de crecimiento. Estos dos productos están todavía en fases muy tempranas de la investigación y, especialmente en el caso de los geles de plaquetas, su efectividad está todavía por demostrar de forma fehaciente, por lo que su uso indiscriminado y sin sustento racional, puede ocasionar consecuencias negativas que desconocemos.

Bibliografía

1. Betz RR: Limitations of Autograft and Allograft: New Synthetic Solutions. *Orthopedics*. 2002;25 5 Suppl:s561-70.
2. Posner AS: The mineral of bone. *Clin Orthop Relat Res*. 1985;(200):87-99
3. LeGeros RZ. Properties of Osteoconductive Biomaterials: Calcium Phosphates. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(395):81-98.
4. Reddi AH, Weintraub S, Muthukumar N. Biological principles of bone induction. *Orthop Clin North Am*. 1987;18:207-12.
5. Bauer TW, Smith ST. Bioactive Materials in Orthopaedic Surgery: Overview and Regulatory Considerations. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(395):11-22.
6. Koerten HK, van der Meulen J. Degradation of calcium phosphate ceramics. *J Biomed Mater Res*. 1999;44:78-86
7. LeGeros RZ, Daculsi G: In vivo transformation of Biphasic CaP Ceramics: Histological, Ultrastructural and Physicochemical Characterization. In Yamamuro N, Hench L. Wilson-HenchnJ (eds). *Handbook of Bioactive Ceramics*, vol2. Boca Raton CRC Press 17-28, 1990.
8. Parikh SN: Bone graft substitutes in modern orthopedics. *Orthopedics*. 2002;25:1301-9.

9. Shors EC: Coralline bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am.* 1999;30:599-613.
10. Bucholz RW: Nonallograft osteoconductive bone graft substitutes. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;(395):44-52.
11. Klawitter JJ: A basic investigation of Bone Growth in Porous Materials. PhD Thesis. Clemson, Clemson University 1979.
12. Simmons CA, Meguid SA, Pilliar RM. Differences in osseointegration rate due to implant surface geometry can be explained by local tissue strains. *J Orthop Res.* 2001;19:187-94.
13. 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.
14. Larsson S, Bauer TW: Use of injectable calcium phosphate cement for fracture fixation: a review. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;(395):23-32
15. 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.
16. 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.
17. Turner TM, Urban RM, Gitelis S, Kuo KN, Andersson GB: Radiographic and histologic assessment of calcium sulfate in experimental animal models and clinical use as a resorbable bone-graft substitute, a bone-graft expander, and a method for local antibiotic delivery. One institution's experience. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83-A Suppl 2:8-18.
18. Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. *Science.* 1965;150:893-9.
19. Morone MA, Boden SD. Experimental posterolateral lumbar spinal fusion with a demineralized bone matrix gel. *Spine.* 1998;23:159-67.
20. Iwata H, Sakano S, Itoh T, Bauer TW: Demineralized bone matrix and native bone morphogenetic protein in orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;(395):99-109.
21. Sassard WR, Eidman DK, Gray PM Jr, et al: Augmenting local bone with Grafton demineralized bone matrix for posterolateral lumbar spine fusion: avoiding second site autologous bone harvest. *Orthopedics.* 2000;23:1059-64.
22. Reddi AH: Bone and cartilage differentiation. *Curr Opin Genet Dev.* 1994;4:737-44.
23. Yoon ST, Boden SD. Osteoinductive molecules in orthopaedics: Basic science and preclinical studies. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;(395):33-43.
24. Silcox DH 3rd, Boden SD, Schimandle JH, et al. Reversing the inhibitory effect of nicotine on spinal fusion using an osteoinductive protein extract. *Spine.* 1998;23:291-196.
25. Boden SD: Bioactive factors for bone tissue engineering: *Clin Orthop Relat Res.* 1999;367 Suppl:S84-94.
26. Boden SD, Martin GJ Jr, Horton WC, et al. Laparoscopic anterior spinal arthrodesis with rhBMP-2 in a titanium interbody threaded cage. *J Spinal Disord.* 1998;11:95-101.
27. Boden SD, Martin GJ Jr, Morone MA, et al. Posterolateral lumbar intertransverse process spine arthrodesis with recombinant human bone morphogenetic protein 2/hydroxyapatite-tricalcium phosphate after laminectomy in the non-human primate. *Spine.* 1999;24:1179-85.
28. Cook SD, Wolfe MW, Salkeld SL, Rueger DC. Effect of recombinant human osteogenic protein-1 on healing of segmental defects in non-human primates. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77:734-50.
29. Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Am.* 1987;18:213-25.
30. Lind M. Growth Factors and Bone Physiology. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1998;283:1-69.
31. Canalis E. Effect of growth factors on bone cell replication and differentiation. *Clin Orthop Relat Res.* 1985;(193):246-63.
32. Noda M, Camilliere JJ. In vivo stimulation of bone formation by transforming growth factor β . *Endocrinology.* 1989;124:2991-4.
33. Aufdemorte TB, Fox WC, Holt GR, McGuff HS, Ammann AJ, Beck LS. An intraosseous device for studies of bone-healing. The effect of transforming growth-factor beta. *J Bone Joint Surg Am.* 1992;74:1153-61.
34. Nash TJ, Howlett CR, Martin C, Steele J, Johnson KA, Hicklin DJ. Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone.* 1994;15:203-8.
35. Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84-A:1032-44.

Sostituti ossei

RIASSUNTO

L'obiettivo principale di questo lavoro di revisione è quello di aggiornare i materiali disponibili come sostituti ossei per impiegarli nell'attività chirurgica quotidiana.

La migliore conoscenza della composizione di ogni prodotto e, in particolare, dei suoi effetti e delle sue indicazioni, porrà le basi per una scelta razionale e giustificata scientificamente del materiale da impiegare in ogni caso clinico.

Substituts osseux

RÉSUMÉ

Ce travail de révision consiste essentiellement à faire une mise à jour des matériaux disponibles comme substituts osseux en vue de leur emploi dans l'activité chirurgicale quotidienne.

Une meilleure connaissance de la composition de chaque produit, et notamment de ses effets et de ses indications, permettra un choix rationnel et basé sur des critères scientifiques, du matériel à utiliser dans chaque cas clinique.

Knochensubstitute

ZUSAMMENFASSUNG

Hauptziel dieser Untersuchung ist die Aktualisierung der als Knochensubstitute zur Verfügung stehenden Materialien zum Einsatz in der täglichen Chirurgie.

Ein besseres Wissen über die Zusammensetzung der einzelnen Produkte und insbesondere ihrer Wirkungen und Indikationen legen die Grundlage für eine rationale, wissenschaftlich fundierte Wahl des verwendeten Materials in Abhängigkeit von dem jeweiligen Fall.

FE DE ERRORES

En la contraportada de nuestro último Volumen editado, correspondiente al 24-2 y 25- 1/2, aparecen unas fotos del Hospital de San Juan de Dios. Por error no se especificó que correspondían al Hospital de San Juan de Dios de Granada.