

Evaluación del potencial osteogénico de los polímeros bioabsorbibles derivados del ácido láctico utilizados como sustitutivos óseos. Estudio experimental en conejos*

F. Castillo, S. Suso y P. Fernández de Retana

Instituto Clínico del Aparato Locomotor (ICAL). Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Clínico Universitario de Barcelona.

El objetivo de este trabajo es estudiar la regeneración ósea provocada por polímeros de ácido poliláctico (PLA) en función de su peso molecular y de la proporción de isómeros ópticos.

Material y método. Se realizó un estudio experimental utilizando como animal de experimentación conejos albinos machos de raza Nueva Zelanda creando un defecto de 6 mm en el cóndilo femoral del conejo. Se estudiaron 4 tipos de homopolímeros de ácido láctico (PLA) con dos pesos moleculares distintos (30.000 y 60.000 Dalton) y con dos proporciones de isómeros ópticos L/D diferentes (80/20 y 50/50). Para la valoración de los resultados hemos realizando un estudio histológico, histomorfométrico y radiológico.

Resultados. Se observó mayor formación de trabéculas óseas y mayor reabsorción del polímero en el grupo PLA 50/50 (30.000) que en el resto de grupos. Observamos diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros histomorfométricos. El grupo PLA 50/50 (30.000) presentó mayor neoformación ósea y tasa de absorción del polímero ($p < 0,05$). En el estudio radiológico observamos una mayor neoformación ósea en el grupo PLA 50/50 (30.000) que en el resto de los grupos de estudio con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Conclusiones. Todos los homopolímeros estudiados se comportan como sustancias osteoconductivas, pero el grupo de los homopolímeros de PLA 50/50 (30.000) presenta una mayor neoformación ósea y una mayor reabsorción de polímero que los otros tres grupos ($p < 0,05$).

Palabras clave: *sustitutivos óseos, polímeros bioabsorbibles, ácido poliláctico.*

Correspondencia:

S. Suso.
Instituto Clínico del Aparato Locomotor. Escalera 12 planta 0.
Hospital Clínico Universitario de Barcelona.
C/ Villarroel 170.
08036 Barcelona.

*Premio Fundación Mapfre 2002.

Evaluation of the osteogenic potential of bioresorbable lactic-acid polymers used as bone fillers. Experimental study in rabbits

The aim of this study was to investigate bone regeneration induced by polylactic acid polymers (PLA) in relation to their molecular weight and the relative proportions of optical isomers.

Materials and methods. An experimental study was made using male albino New Zealand rabbits. A 6-millimeter defect was created in the femoral condyle of each rabbit. Four types of lactic acid homopolymer of two different molecular weights (30,000 and 60,000 Dalton) and two different proportions of levo/dextro optical isomers (80/20 and 50/50) were studied. The results were evaluated by histological, histomorphometric and radiological study.

Results. There was more trabecular bone formation and more polymer resorption in the PLA 50/50 group than in other groups, with statistically significant differences in the histomorphometric parameters. The PLA 50/50 group (30,000) had more bone neoformation and a greater polymer resorption rate ($p < 0.05$). Radiological study disclosed more bone neoformation in the PLA 50/50 group than in the other study groups, with statistically significant differences ($p < 0.001$).

Conclusions. All the homopolymers studied behaved like osteoconductive substances, but the group of PLA 50/50 homopolymers (30,000) exhibited more bone neoformation and more polymer resorption than the other three groups ($p < 0.05$).

Key words: *bone fillers, bioresorbable polymers, polylactic acid.*

La reparación de los defectos óseos cavitarios constituye uno de los problemas con los que se enfrenta la cirugía ortopédica. El tratamiento se realiza habitualmente con hueso trabecular obtenido del propio paciente. Los aloinjertos óseos también han sido ampliamente utilizados debido a la

gran disponibilidad, gracias a los donantes multiorgánicos, y a su conservación en bancos de huesos o liofilizados^{1,2}, aunque plantean el riesgo remoto de transmisión de enfermedades víricas³⁻⁵.

Se han desarrollado un gran número de materiales como sustitutivos óseos que se pueden clasificar según su origen en naturales o sintéticos⁶. Los materiales de origen natural consisten en hueso, homólogo o heterólogo, derivados óseos y polímeros naturales, como el colágeno. Los materiales sintéticos consisten en ciertos metales, los fosfatos cárnicos sintéticos (hidroxiapatita, Collapat, Pyrost), los fosfatos cárnicos de origen natural (coral) y los polímeros sintéticos bioabsorbibles⁷.

Los polímeros sintéticos bioabsorbibles son macromoléculas compuestas por la unión de múltiples unidades repetidas, los monómeros, obtenidos a través de procesos de esterificación, a partir de los alfa hidroxácidos. El ácido poliláctico (PLA) y el ácido poliglicólico (PGA) son dos alfa hidroxipoliésteres que han sido investigados para la producción de homopolímeros y copolímeros bioabsorbibles para su uso como materiales de implante y en la reparación de tejidos blandos y lesiones óseas⁸⁻¹³. Son materiales biocompatibles que presentan la propiedad de degradarse, un cierto tiempo después de su implantación, en productos no tóxicos que son eliminados del organismo o metabolizados en su interior^{14,15}.

El proceso de bioabsorción *in vivo* de los alfa hidroxipoliésteres es principalmente por escisión hidroelectrolítica no específica. El ácido láctico que se genera con la degradación del PLA se incorpora en el ciclo del ácido tricarboxílico y es excretado por el pulmón en forma de dióxido de carbono y por el riñón en forma de agua¹⁶⁻¹⁸.

Para la utilización de estos polímeros como sustitutivos óseos se requiere una rápida reabsorción del implante que permita su sustitución gradual por hueso sin interferir en la neoformación ósea. Estas propiedades las poseen los polímeros con más bajo peso molecular y con proporciones de formas isoméricas adecuadas^{19,20}. El objetivo de este trabajo es estudiar la regeneración ósea provocada por polímeros de PLA con peso molecular de 30.000 y 60.000 Daltons, y con proporciones de isómeros ópticos de L/D láctico del 80/20 y 50/50.

MATERIAL Y MÉTODO

Como animal de experimentación se utilizaron conejos albinos machos de raza Nueva Zelanda, con un peso entre 3,5 y 4,5 kg y una edad entre los 4 y los 6 meses de vida con un promedio de 5 meses. Como modelo experimental empleamos la prueba de esponjosa en conejos descrita por Katthagen²¹ que consiste en la creación de un defecto de 6 mm en el cóndilo femoral del conejo.

Se estudiaron 4 tipos de homopolímeros de ácido láctico (PLA) con dos pesos moleculares distintos (30.000 y

60.000 Daltons) y con dos proporciones de isómeros ópticos L/D diferentes (80/20 y 50/50) (Laboratorio PHUSIS, Le Versoud, Francia).

Todos los compuestos son sólidos a temperatura ambiente, presentándose en forma de gránulos con un tamaño de gránulo entre 0,5 mm y 1 mm. La esterilización de los compuestos se realizó mediante radiación gamma.

Los animales se agruparon en 4 grupos formados por 10 conejos a los que se ha realizado un implante con homopolímero de PLA. El grupo 5 o grupo control estuvo constituido por 10 conejos, en los que no se ha practicado ningún implante. Los conejos fueron sacrificados en número de dos a las 3 y 6 semanas, y en número de 6 a las 12 semanas.

Para la valoración de los resultados realizamos un estudio histológico, un análisis histomorfométrico con técnica de hueso no decalcificado y un control radiográfico. La valoración de los resultados siguió la metodología de un estudio doble ciego.

Las mediciones de los datos histomorfométricos se efectuaron de forma semicuantitativa obteniendo los siguientes parámetros: superficie de implante, profundidad de crecimiento trabecular intraimplante, área trabecular total, área del implante ocupada por trabéculas y área de polímero no reabsorbido. Para la valoración radiológica hemos utilizado la escala de Lane y Sandhu²² para conocer el porcentaje de formación ósea en el defecto a las 12 semanas.

Los resultados de las mediciones histomorfométricas se presentan como media ± desviación estandar. La normalidad de las variables cuantitativas se verificó con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, aceptándose el supuesto de normalidad si $p \geq 0,05$. Para la comparación de dichos resultados se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA), realizándose un establecimiento de contrastes mediante el método de Bonferroni en los casos con resultados estadísticamente significativos. Se aceptó una significación estadística si $p \leq 0,05$.

Se empleó el coeficiente de correlación de Pearson como medida de la asociación lineal entre los resultados histomorfométricos y radiológicos. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS Windows 9.0.

RESULTADOS

Resultados histológicos

En el grupo control observamos que en todos los períodos de evolución, el orificio tenía bordes esclerosos y estaba lleno de médula ósea con abundantes células grasas. No se observaron trabéculas óseas.

En los grupos PLA 80/20 (30.000) (fig. 1), PLA 80/20 (60.000) (fig. 2) y PLA 50/50 (60000) (fig. 3) se observó escasa neoformación ósea con abundante material polimérico con pocos signos de reabsorción a las 12 semanas y teji-

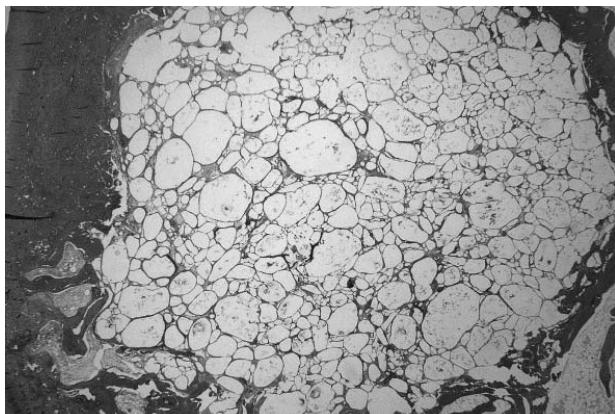


Figura 1. Imagen correspondiente al grupo de ácido poliláctico (PLA) 80/20 30.000 a las 12 semanas, mostrando escasa neoformación ósea, abundantes gránulos de polímero y esclerosis ósea perimplante (Tric., $\times 10$).

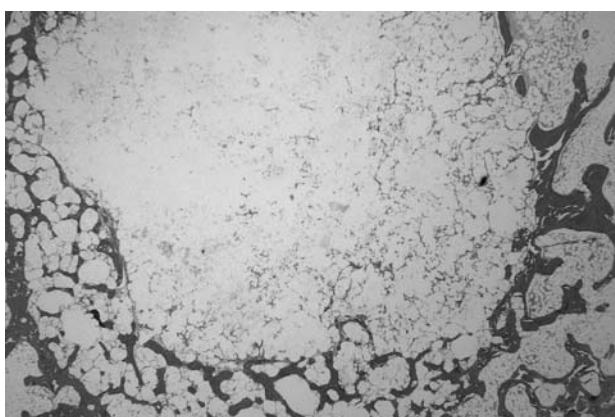


Figura 2. Grupo PLA 80/20 60.000 a las 12 semanas. Escasa neoformación ósea y abundantes gránulos de polímero (Tric., $\times 10$).

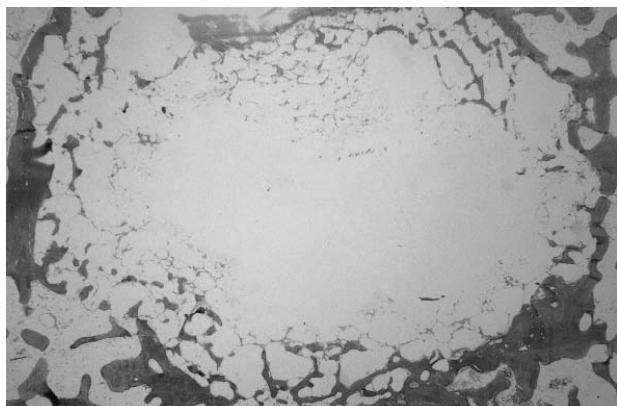


Figura 3. Grupo PLA 50/50 60.000 a las 12 semanas. Escasa neoformación ósea y abundantes gránulos de polímero (Tric., $\times 10$).

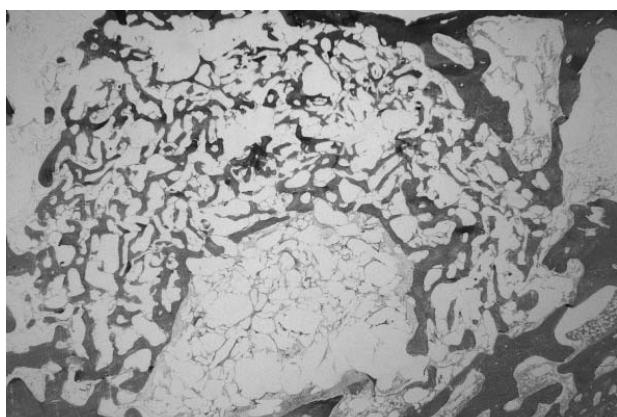


Figura 4. Grupo PLA 50/50 30.000 a las 12 semanas. Abundante neoformación ósea trabecular centrípeta (Tric., $\times 10$).

do fibrótico intraimplante y periimplante entre los gránulos de polímero, con presencia de células gigantes multinucleadas.

En el grupo PLA 50/50 (30.000) (fig. 4) se observó la formación de trabéculas óseas que invadían el implante de forma centrípeta. En estas trabéculas se apreció una gran actividad osteoblástica, con abundantes frentes de osteoblastos que en algunos casos llegó a ocupar la totalidad del defecto óseo creado a las 12 semanas. Se apreciaron células gigantes multinucleadas. Se observaron restos de polímero pero en menor cantidad que en los tres grupos previos.

Resultados del análisis histomorfométrico

Los datos de las mediciones histomorfométricas realizadas en los 4 grupos de estudio se exponen en la tabla 1. El grupo PLA 50/50 (30.000) es el que indujo una mayor neoformación trabecular en comparación con el resto de grupos con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

No encontramos diferencias entre los otros tres grupos de polímeros entre sí.

El porcentaje de área trabecular fue en el grupo PLA 50 (30.000) de 31,45% (DE 12,2) de trabécula ósea en el defecto, diferencias que fueron estadísticamente significativas al compararlas con los otros tres grupos de polímeros ($p < 0,05$).

En todos los implantes observados la neoformación ósea fue centrípeta, desde los bordes del defecto óseo creado al centro del mismo. En el grupo PLA 50/50 (30.000) la profundidad media de crecimiento fue de 1,21 mm. Las diferencias con los otros tres grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

El área de polímero no reabsorbido fue un indicador de la velocidad de absorción del polímero. En el grupo PLA 50 (30.000), a las 12 semanas de evolución, existía un 68,55% de polímero sin reabsorber, porcentaje que aumentó hasta un 90% en el resto de grupos, diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Tabla 1. Datos de las mediciones histomorfométricas realizadas en los cuatro grupos de este estudio

Grupo	ATT	PCOI	PAT	APNR
PLA 80/20 (30.000)	1,96 ± 1,13	0,32 ± 0,14	6,07 ± 3,96	27,47 ± 0,79
PLA 80/20 (60.000)	4,42 ± 2,11	0,63 ± 0,43	15,28 ± 7,57	24,18 ± 2,82
PLA 50/50 (30.000)	9,08 ± 3,55*	1,21 ± 0,4*	31,45 ± 12,19*	19,29 ± 3,62*
PLA 50/50 (60.000)	2,36 ± 1,34	0,34 ± 0,14	8,15 ± 4,64	25,81 ± 1,33

*Diferencias estadísticamente significativas.

Los valores vienen expresados como media ± desviación estándar. ATT: área trabecular total (mm^2); PCOI: profundidad de crecimiento óseo intraimplante (mm); PAT: porcentaje de área trabecular intraimplante; PLA: ácido poliláctico (diferentes tipos). APNR: área de polímero no reabsorbido (mm^2).

Resultados del estudio radiográfico

En el grupo PLA 50/50 (30.000), observamos que el 100% de los casos presentaron signos de neoformación ósea en el 50% o más del defecto óseo creado, mientras que en el resto de grupos la neoformación ósea fue de un 25% o menos, diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Encontramos una correlación lineal positiva entre el parámetro área trabecular total, determinada por histomorfometría, y la neoformación ósea observada en la radiología ($R_{xy} = 0,856$, $p < 0,001$); una correlación lineal positiva entre el parámetro profundidad de crecimiento trabecular y la neoformación ósea observada en la radiología ($R_{xy} = 0,794$, $p < 0,001$), y una correlación lineal negativa entre el parámetro área de polímero no reabsorbido y la neoformación ósea observada en la radiología ($R_{xy} = -0,832$, $p < 0,001$).

DISCUSIÓN

Los estudios de regeneración ósea en defectos óseos metafisarios, particularmente en el conejo, son siempre criticados, ya que estos animales tienen una gran capacidad osteoformadora. Nizard²³ y Kathagen²¹ describieron la prueba de esponjosa en conejos. Estos defectos óseos en los cóndilos femorales de conejos no presentan regeneración, incluso a los 8 meses^{21,23}. Nuestros hallazgos reafirman la validez de este modelo experimental y aseguran que la regeneración ósea que se produce al colocar un implante no es debida al lecho receptor sino al implante.

Para la utilización los homopolímeros de ácido láctico como sustitutivos óseos se requiere una tasa de absorción del implante rápida, que permita una sustitución gradual por hueso, no interfiriendo la neoformación ósea. Estas propiedades las poseen los polímeros con más bajo peso molecular y con proporciones de isómeros ópticos adecuadas.

La tasa de bioabsorción de un homopolímero depende de su peso molecular medio, a mayor peso molecular más lenta es la reabsorción; de la relación molar de formas isoméricas; de la porosidad del implante, a mayor porosidad, mayor tasa de absorción, y de la vascularización del lecho receptor, a mayor vascularización más rápida es la reabsor-

ción del implante^{18,24-26} mientras que el proceso de degradación es directamente proporcional al contenido de formas D. Al año los implantes de PLA 100 permanecen sin degradar, mientras que los de PLA 50 han desaparecido prácticamente en su totalidad¹⁹.

Los polímeros de alto peso molecular presentan una tasa de absorción del implante muy lenta, superior a los dos años²⁷. La utilización de polímeros de PLA de bajo peso molecular, por debajo de 9.000 Dalton, plantea problemas pues son compuestos viscosos a temperatura ambiente. En algunos estudios se ha observado necrosis tisular²⁸, debido a que se metabolizan rápidamente a ácido láctico, siendo las concentraciones elevadas de este ácido lo que provocaría la necrosis tisular. Los polímeros con peso molecular de 30.000-60.000 Dalton son sólidos a temperatura ambiente, lo que permite su utilización como material de relleno en defectos óseos.

Las propiedades de estos polímeros vienen condicionadas por su peso molecular medio y por el isomerismo óptico de los monómeros constituyentes del polímero. Existen dos isómeros ópticos del ácido láctico, el D y el L. La proporción de D/L láctico también influye en la reabsorción del producto y por lo tanto favorecerá o impedirá la neoformación ósea. Los polímeros con proporciones del 50% de cada una de las formas se reabsorben con mayor celeridad¹⁹.

La utilización de la radiación de alta energía para la esterilización de los implantes poliméricos en lugar de la esterilización con óxido de etileno evita que los restos de este producto alteren la respuesta inflamatoria de los polímeros^{20,29,30}.

El proceso de incorporación a nivel de un defecto óseo, de los copolímeros de PLA/PGA, se produce desde la periferia hacia el centro acompañándose de una aposición ósea de forma centrípeta⁸, que forman inicialmente bandas de colágeno maduro alrededor del implante²⁵. A medida que el implante se va fragmentando, fundamentalmente por hidrólisis, penetran pequeños capilares y se produce la llegada de células gigantes a cuerpo extraño y macrófagos y la formación de fibras colágenas³¹. En los espacios creados dentro del implante se observa una progresiva formación de puentes corticales, que van reemplazando el polímero a medida que éste es reabsorbido. Los restos de polímero aparecen rodeados de células mononucleadas y células gigantes³².

En los 4 grupos con implantes de polímero que forman nuestro estudio observamos que, a las tres semanas, se produce una desestructuración del tejido óseo que rodea el polímero y una invasión por células de la médula ósea. En el grupo de conejos con implantes de PLA 50/50 (30.000) aparece, además, tejido osteoide inmaduro en las áreas más próximas al hueso que es sustituido por trabéculas óseas entre las 6 y 12 semanas.

Estas trabéculas óseas invaden el implante de forma centrípeta, presentando una gran actividad osteoblástica, como han demostrado otros autores^{8,33}.

En los grupos con implantes de PLA 80/20 (60.000), PLA 80/20 (30.000) y PLA 50/50 (60.000) no se produce esta respuesta ósea, objetivándose, entre las 6 y 12 semanas la existencia de la formación de un tejido fibrótico con escasos signos de degradación y una reacción ósea con engrosamiento trabecular en el borde próximo al implante. La encapsulación de los polímeros bioabsorbibles también ha sido descrita en la bibliografía^{6,8,19,24,25}.

Esta mayor respuesta ósea observada en el grupo PLA 50/50 (30.000) se ve confirmada en el estudio histomorfométrico con cifras más altas en las variables área trabecular total y porcentaje de área trabecular. Katthagen obtuvo unos datos de porcentaje de área trabecular, con el hueso esponjoso autólogo, del 34,15% a las 4 semanas del implante²¹. Fernández de Retana, utilizando el mismo modelo experimental, obtuvo unos resultados en el porcentaje de área trabecular del grupo con hueso esponjoso autólogo del 16% a los dos meses del implante³⁴.

La respuesta inflamatoria a los polímeros bioabsorbibles viene mediada por células gigantes multinucleadas, que actuarían en el proceso de fagocitosis de restos de material residual. Estas células se observan en todos los implantes a partir de la tercera semana. Por su parte, la intensidad de las respuestas tisulares locales y de la actividad de los macrófagos ante los implantes poliméricos absorbibles está determinada por varios factores, como son la biocompatibilidad del polímero absorbible y de los productos de degradación del polímero, la velocidad de degradación del polímero, la forma del implante, la masa y estructura física, la pureza del polímero utilizado y las solicitudes a las que está sometido^{20,35}.

En nuestro estudio en los 4 polímeros analizados no existen diferencias en cuanto a biocompatibilidad del producto ni a la pureza, pues todos son homopolímeros puros de PLA, ni tampoco en la forma y estructura física, ni el lugar de la implantación. La respuesta tisular observada depende exclusivamente de la velocidad de reabsorción de los distintos polímeros.

En los dos grupos con implantes de polímeros de PLA 80/20 de nuestro estudio, que presentan una menor tasa de reabsorción que los polímeros de PLA 50/50, se muestra una escasa reacción inflamatoria a las 6 y 12 semanas de la implantación. Para muchos autores una respuesta moderada

a cuerpo extraño desencadenada por los polímeros bioabsorbibles es considerada como una respuesta biológica normal^{6,19,31}.

La utilización de la radiología para la valoración de la incorporación de los implantes plantea una serie de inconvenientes como son la subjetividad del observador y la calidad radiográfica. En nuestro estudio el material implantado es un material radiotransparente y todo el hueso que hallemos dentro del implante será hueso neoformado. Nuestros resultados han mostrado una correlación entre los hallazgos histológicos y las observaciones radiográficas, así como entre los datos histomorfométricos, referidos a área trabecular y profundidad de crecimiento óseo intraimplante, y los datos radiológicos han demostrado que existe una correlación lineal, estadísticamente significativa, entre ambos.

Todos los homopolímeros estudiados se comportan como sustancias osteoconductivas, encontrando mayor neoformación ósea y, por lo tanto, la mayor reabsorción de polímero en los homopolímeros de PLA con una proporción de isómeros L/D del 50/50 y con un peso molecular de 30.000 Dalton. Así, la respuesta inflamatoria, mediada por células gigantes multinucleadas, es mayor en el grupo que presenta una mayor tasa de reabsorción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sicard A, Mouly R. Conservation des greffons osseux (banque d'os). Techniques, résultats experimentaux et cliniques. Paris: Ed. Masson, 1954.
2. Delloye C, Allington N, Munting E, Vincent A. L'os de banque lyophilisé. Technique et résultats après trois années d'utilisation. Acta Orthop Belg 1987;53:2-11.
3. Delloye C. Current situation and future of tissue banking in orthopaedics. Post graduate lectures. First European Congress of Orthopaedics. E.F.O.R.T. Masson, 1993; p.161-72.
4. Burchardt H. Biology of bone transplantation. Orthop Clin North Am 1987;18:187-96.
5. Friedlaender GE, Tomford WW. Approaches to the retrieval and banking of osteochondral allografts. En: Friedlander GE, Goldberg VM, editors. Bone and cartilage allografts: Biology and clinical applications. Park Ridge, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1991. p. 185-92.
6. Hollinger JO, Battistone CG. Biodegradable bone repair materials. Synthetic polymers and ceramics. Clin Orthop 1986;207:290-305.
7. Meadows CL, Gher ME, Quintero G, Lafferty A. A comparison of polylactic acid granules and decalcified freeze-dried bone allograft in human periodontal osseous defects. J Periodontol 1993;64:103-9.
8. Nelson JF, Standford HG, Cutright DE. Evaluation and comparisons of biodegradable substances as osteogenic agents. Oral Surg 1977;43:836-43.
9. Tatum SA, Kellman RM, Freije JE. Maxillofacial fixation with absorbable miniplates: computed tomographic follow-up. J Craniofac Surg 1997;8:135-40.
10. Segmüller HE, Hayes MG, Saies AD. Arthroscopic repair of glenohumeral injuries with an absorbable fixation device. J Shoulder Elbow Surg 1997;6:383-92.

11. Eppley BL, Sadove AM, Havlik RJ. Resorbable plate fixation in pediatric craniofacial surgery. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100:1-7.
12. Antikainen T, Ruuskanen M, Taurioo R, Kallioinen M, Serlo W, Törmälä P, et al. Polylactide and polyglycolic acid-reinforced coralline hydroxyapatite for the reconstruction of cranial bone defects in the rabbit. *Acta Neurochir* 1992;117:59-62.
13. Schliephake H, Redecker K, Kage T. Reconstruction of calvarial defects by bioresorbable ceramics: an experimental study in rats. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1997;1:115-20.
14. Barrows TH. Synthetic bioabsorbable polymers. En: Szycher M, editor. High Performance Biomaterials: A comprehensive guide to medical and pharmaceutical applications. Lancaster: Technomic Publishing Co. Inc., 1991;p. 243-57.
15. Rokkanen P. Absorbable materials in orthopaedic surgery. *Ann Med* 1991;23:109-15.
16. Li S, Gareau H, Vert M. Structure-property relationships in the case of the degradation of massive aliphatic poly(polyhydroxyacids) in aqueous media. Part 1, Poly (DL-lactic acid). *J Mater Sci, Mater in Med* 1990;1:131-9.
17. Brady JM, Cutright DE, Miller RA, Battistone GC. Resorption rate, route of elimination and ultrastructure of the implant site of polylactic acid in the abdominal wall of the rat. *J Biomed Mater Res* 1973;7:155-66.
18. Miller RA, Brady JM, Cutright DE. Degradation rates of oral resorbable implants (polylactates and polyglicolates): rate modification with changes in PLA/PGA copolymer ratios. *J Biomed Mater Res* 1977;11:711-9.
19. Vert M, Christel P, Chabot F, Leray J. Bioresorbable plastic materials for bone surgery. En: Hasting GW, Ducheyne P, editors. Macromolecular biomaterials. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1984; p. 119-42.
20. Gogolewski S. Polímeros bioabsorbibles para aplicaciones ortopédicas. Esperanzas y problemas. En: Nuevos Avances en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Madrid: Eds. MAP-FRE S.A. XIX Symposium Internacional de Traumatología, 1993; p. 49-60.
21. Katthagen BD. En: Bone regeneration with bone substitutes. An animal study. Berlin: Springer Verlag, 1986.
22. Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Am* 1987;18:213-25.
23. Nizard M. Knochengewebsneubildung durch Collagen Apatit Implantation. *Habilitationsschrift, Universität Homburg*. 1981.
24. Wei G, Kotoura Y, Oka Yamamuro T, Wada R, Hyon S, Ikada Y. A bioreabsorbable delivery sistem for antibiotic treatment of osteomyelitis. The use of lactic acid oligomer as a carrier. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73B:246-52.
25. Cutright DE, Pérez B, Beasley JD, Larson WJ, Posey WR. Degradation rates of polymers and copolymers of polylactic and polyglycolic acid. *Oral Surg* 1974;37:142-52.
26. Hollinger JO, Schmitz JP. Restoration of bone discontinuity defects in dogs using a biodegradable implant. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:594-600.
27. Warden WH, Friedman R, Teresi LM, Jackson DW. Magnetic resonance imaging of bioabsorbale polylactic acid interference screws during the first 2 years after anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 1999;15:474-80.
28. Miyamoto S, Takaoka K, Okada T, Yoshikawa H, Hashimoto J, Suzuki S, et al. Evaluation of polylactic acid homopolymers as carrier for bone morphogenetic protein. *Clin Orthop* 1992;278:274-85.
29. Thoren K, Aspenberg P. Ethylene oxide sterilization impairs allograft incorporation in a conduction chamber. *Clin Orthop* 1995;318:259-64.
30. Ellis JR. Medical Markets for radiation sterilizable plastics. En: Szycher M, editor. High Performance Biomaterials: A comprehensive guide to medical and pharmaceutical applications. Lancaster: Technomic Publishing Co. Inc, 1991; p. 31-4.
31. Cutright DE, Hunsunck EE. The repair of fractures of the orbital floor using biodegradable polylactic acid. *Oral Surg* 1972;33:28-34.
32. Vert M, Chabot F, Leray J, Christel P. Stereoregular bioresorbable polyesters for orthopaedic surgery. *Makromol Chem* 1981;5 (Suppl):30-41.
33. Schmitz JP, Hollinger JO. A preliminary study of the osteogenic potential of a biodegradable alloplastic-osteoinductive alloimplant. *Clin Orthop* 1988;237:245-55.
34. Fernández de Retana P. Osteointegración del homoinjerto óseo triturado en los defectos cavitarios. Estudio experimental en conejos. (Tesis Doctoral). Universidad de Barcelona, 1994.
35. Gogolewski S, Jovanovic M, Perren SM, Dillon JG, Hughes MK. Tissue response and *in vivo* degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides, poly(3-hydroxybutyrate) and poly(3-hydroxybutyrate -co-3-hydroxyvalerate). *J Biomed Mater Res* 1993;27:1135-48.