

# Estado actual de los injertos óseos. Biología, función, conservación, riesgo de transmisión de enfermedades, inmunogenicidad e incorporación

J. GIL ALBAROVA, R. GARRIDO LAHIGUERA\*, R. GIL ALBAROVA\*\*\*

\*SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET, ZARAGOZA. \*\*UNIDAD MIXTA DE INVESTIGACIÓN. UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA. \*\*\*SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO. DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE VALENCIA.

**Recuerdo histórico.** Los primeros aloinjertos óseos utilizados en cantidad significativa en los Estados Unidos se obtenían de extremidades amputadas, aplicándose sobre artrodesis de raquis y pseudoartrosis (1,2). Debido a las dificultades propias de la época para mantener tejidos conservados a bajas temperaturas, sólo podían conservarse algunos injertos durante cortos períodos de tiempo. Posteriormente, la aparición de refrigeradores eléctricos permitió la conservación de cabezas femorales procedentes de fracturas de donantes vivos, proliferando los bancos de huesos intrahospitalarios (2-6).

La necesidad de aloinjertos óseos se incrementó posteriormente como consecuencia de su creciente utilización en la cirugía de revisión de prótesis articulares (7-15), en lesiones deportivas (2,3), en artrodesis del raquis (3,16-19) y en cirugía oncológica ortopédica (3,12,20-27). En la actualidad, se considera que en Estados Unidos existen unos 10.000 donantes por año a los bancos de huesos (2), por lo que los sistemas sanitarios han desarrollado programas y protocolos de coordinación hospitalaria para organizar las donaciones de órganos y tejidos. Se estima que en 1996, se practicaron 426.000 injertos óseos en los Estados Unidos. De ellos, 247.000 fueron

autoinjertos, 145.000 aloinjertos y en 34.000 casos se emplearon otros materiales (28,29). Se considera que el número de injertos óseos por año en el resto del mundo, alcanza el doble (13). Por otra parte, cada año se implantan 150.000 prótesis de cadera y otras 150.000 prótesis de rodilla en Estados Unidos, suponiéndose el doble de implantes por año en el resto del mundo (8), aunque otros autores recogen datos de 1.000.000 de prótesis articulares por año en el mundo (19). Se calcula que anualmente se invierten 500 millones de dólares en injertos óseos en los Estados Unidos, de los que la mitad se emplean en artrodesis de columna (30). Es obvia la necesidad de contar con alternativas al autoinjerto óseo, y en particular de contar con un sustituto ideal del hueso.

**Principios generales.** La terminología del trasplante óseo incluye diferentes conceptos en dependencia del tipo de injerto óseo utilizado. Un autoinjerto es aquel que se transplanta de un lecho a otro dentro del mismo individuo. Un aloinjerto es aquel tejido que se transplanta entre dos individuos genéticamente diferentes dentro de la misma especie. Un xenoinjerto es aquel tejido que se transplanta entre dos individuos pertenecientes a diferentes especies.

#### Correspondencia:

J. Gil Albarova  
Fray Luis Amigó 2, 1º C  
50006-Zaragoza  
jgilalba@posta.unizar.es

Cuando se transplanta un injerto desde un gemelo a su idéntico monozigoto, estamos utilizando un isoinjerto (7,31).

La colocación del injerto condiciona su denominación, ya que puede ser ortotópico cuando su localización anatómica es apropiada o heterotópico cuando no lo es. Los injertos musculoesqueléticos pueden ser también frescos o conservados. Son frescos cuando se transplantan directamente desde el lecho donante al lecho receptor en el caso de un autoinjerto, o bien se transplantan al receptor tras un período de tiempo relativamente corto en el caso de los aloinjertos (31).

Los injertos óseos pueden ser a su vez clasificados según su procedencia y estructura en los siguientes tipos (3,7,31):

- **Autoinjerto óseo esponjoso.** De gran capacidad osteogénica, se revasculariza rápidamente y presenta una pronta incorporación al lecho receptor. Su capacidad de soporte estructural es escasa, pero la rapidez con la que estimula la formación ósea facilita la estabilidad progresiva del lecho donde se implanta. Generalmente se extrae de la cresta ilíaca, con una no desdeñable morbilidad (20,28,31-33). Su enorme capacidad biológica depende de su histocompatibilidad, de su gran superficie recubierta de osteoblastos y sus precursores, así como de su arquitectura trabecular (31).

- **Autoinjerto cortical no vascularizado.** Aporta soporte estructural al lecho donde se implanta, tiene menor capacidad osteogénica y se revasculariza lentamente debido a que su estructura cortical no permite la penetración vascular hasta que la actividad osteoclástica periférica de reabsorción la facilita (34). El injerto presenta progresivamente una menor resistencia que el hueso normal, que persiste durante meses o años en dependencia de su tamaño (31).

- **Autoinjerto cortical vascularizado.** Ofrece un soporte estructural limitado. Si es estable, permite una consolidación rápida y su función es relativamente independiente del lecho receptor (35-37). Puesto que se implanta con un aporte vascular funcional, su incorporación difiere del autoin-

injerto no vascularizado, ya que durante el trasplante aproximadamente el 90% de los osteocitos pueden sobrevivir a la isquemia (20,31,36).

- **Matriz ósea alogénica desmineralizada.** No añade soporte mecánico estructural, pero puede ser moderadamente osteoinductiva, y se revasculariza rápidamente. Está disponible en muy diferentes presentaciones para su aplicación clínica o experimental con unos requerimientos especiales para su almacenamiento y conservación (29,31,38). Precisa del proceso de colonización celular y vascular para su posterior reabsorción y sustitución por nuevo hueso, favoreciendo la reparación ósea por osteoconducción (29,39). Su capacidad de inducir nueva formación ósea se ha demostrado en diferentes modelos animales similares al originalmente descrito por Urist en 1965 (29,39-42). La purificación de sus componentes activos, dio lugar al descubrimiento de una familia de moléculas reguladoras llamadas proteínas morfogenéticas (19,43,44).

- **Aloinjerto triturado.** Procura un limitado soporte mecánico, por lo general a la compresión, y se comporta como osteoinductivo. Su estructura porosa, en enrejado, facilita el crecimiento de los vasos desde el lecho receptor. Puede derivar del hueso esponjoso o cortical. Tanto el hueso cortical como el esponjoso mineralizado, puede procesarse para obtener formas diversas en dependencia de las necesidades de su aplicación, y frecuentemente los aloinjertos triturados se conservan mediante liofilización (31).

- **Aloinjerto corticoesponjoso y cortical.** Ofrecen soporte estructural y presentan una limitada actividad osteoconductiva (31). Generalmente se extraen del ilíaco, el fémur distal o la tibia proximal. Su morfología también puede ser variada en dependencia de las necesidades clínicas (9). Tras su procesado, el hueso cortical puede conservarse mediante congelación a  $-70^{\circ}\text{C}$ , o mediante liofilización. La congelación mantiene sus propiedades mecánicas, permitiendo su implantación inmediata tras la

descongelación (31,45,46). La liofilización altera las propiedades del hueso cortical mineralizado, de forma que el injerto precisa de rehidratación antes de su implantación, pese a lo cual no es tan resistente en torsión y flexión y su incorporación puede ser inconstante (39,47).

- **Aloinjerto masivo osteocondral.** Se utilizan en la reconstrucción articular tras cirugía tumoral. Son injertos que incluyen hueso cortical, hueso esponjoso metafisario, y cartílago articular. Generalmente se conservan a temperaturas que oscilan de -70°C a -80°C, tras tratar el cartílago articular con dimetil-sulfóxido para su conservación, aunque este método sólo permite sobrevivir a los condrocitos más superficiales (31). El cartílago articular necrótico mantiene su función durante unos años y degenera posteriormente, siendo recubierto por pannus o tejido fibrovascular de reparación (31). Entre sus posibles complicaciones se señalan la no unión en la superficie de contacto con el lecho receptor, los cambios degenerativos articulares y la inestabilidad articular (12,21,25,26,31).

El término osteogénesis hace referencia a la formación de hueso sin precisar su origen celular (31,48,49). Cuando se forma nuevo hueso sobre un injerto o en sus inmediaciones, su origen puede radicar en el propio injerto a partir de células que sobreviven al trasplante y son capaces de formar hueso (7,50), o bien originarse a partir de células del lecho huésped (45). Las células de superficie de los injertos óseos corticales o esponjosos correctamente manejados pueden sobrevivir y producir nuevo hueso (2,7,50-52).

Se han realizado cultivos celulares de células periósticas, que posteriormente han dado lugar a la formación de cartílago y hueso tras ser implantadas subcutáneamente en ratas (53). A este respecto, el trasplante experimental en conejos de células cultivadas tipo osteoblasto mediante inyección en el foco de distracción de un alargamiento óseo, ha demostrado favorecer la maduración del calo óseo (54).

Otra forma en la que el injerto puede

funcionar como estimulador de osteogénesis es siendo osteoinductivo. La osteoinducción es el proceso de reclutamiento de células de tipo mesenquimal del lecho receptor que se diferencian hacia células formadoras de cartílago o células formadoras de hueso. Este proceso está mediado por la liberación de factores desde el injerto (2,7,29,31,50). La presencia de cartílago se observa aproximadamente a las 2 semanas de la implantación, dando lugar a tejido óseo a las 3 ó 4 semanas (29,41). La osteoinducción de los injertos mineralizados se considera mínima, excepto en las células que sobreviven al trasplante y producen factores osteoinductores. Por el contrario, la capacidad osteoinductora de la matriz ósea desmineralizada es mucho más notable (29,31,41,42,50,55).

La matriz ósea contiene algunas proteínas morfogenéticas, factor transformador Beta del crecimiento, factores insulina de crecimiento tipos I y II, factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos, factores de crecimiento derivados de plaquetas, interleukinas, factores estimuladores de colonias de granulocitos, y factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos (19,56-61). Todos ellos influyen o inducen la transformación de células mesenquimales en células formadoras de hueso. El proceso de osteoinducción requiere que el lecho receptor del injerto goce de un buen trofismo, a diferencia de la osteogénesis del injerto que puede darse con independencia del mismo (31).

El término osteoconducción hace referencia al proceso tridimensional de colonización y crecimiento de brotes capilares, tejido fibrovascular y células osteoprogenitoras desde el lecho receptor, que utilizan el injerto a modo de un andamio para la formación de nuevo hueso (2,7,29,31,34,62). La osteoconducción puede acompañarse del proceso de formación activa de hueso en el caso de injertos de hueso esponjoso, o bien ocurrir de forma pasiva, sin la participación del injerto en el caso del hueso cortical (31). El proceso de osteoconducción sigue un patrón espacial determinado por la

estructura del injerto, el aporte vascular de los tejidos circundantes, el comportamiento mecánico del injerto y las estructuras que lo envuelven (7,31).

**Función del injerto.** La función que desempeñan los injertos de tejidos musculoesqueléticos es con frecuencia una combinación de sus cualidades mecánicas y biológicas (31,63). En determinadas situaciones, una de dichas funciones puede desempeñar una papel predominante sobre la otra, y con el transcurso del tiempo, invertirse esta predominancia. Así, la actividad biológica total de un injerto es la suma de su propia actividad biológica (células vivas y sus productos), su capacidad de activar los tejidos receptores circundantes mediante factores bioactivos, y su capacidad de permitir el crecimiento del tejido receptor (31,50,63,64). El injerto no puede desempeñar de forma aislada su función, sino que precisa de la respuesta de las células que lo rodean, y en determinados casos del aporte sanguíneo (31).

El comportamiento mecánico del injerto en el lecho receptor es de gran importancia, puesto que los injertos óseos pueden presentar una remodelación en respuesta a la carga mecánica (7,19,65). Las cargas excesivas o inapropiadas pueden condicionar efectos deletéreos sobre el injerto óseo (66). La incorporación de un injerto es un proceso complejo y multifactorial en el que intervienen numerosas variables, capaces de condicionar el patrón de incorporación y la proporción de la misma, que depende de la interacción entre el injerto y el medio que lo envuelve (31,63,67). Recientemente, se ha propuesto como posible función asociada de los injertos óseos la vehiculización de antibióticos. La impregnación de injerto esponjoso triturado con diversos antibióticos ha demostrado un comportamiento similar "in vitro" que "in vivo" (69).

**Procesado y conservación de los injertos.** Los diferentes métodos de procesado, conservación y almacenamiento de los injertos, deben de ser evaluados cuida-

dosamente desde el punto de vista de sus posibles efectos sobre las propiedades biológicas y mecánicas del tejido (31,70-72). De esta forma, la esterilización mediante autoclave es exitosa desde el punto de vista de lograr la eliminación de organismos patógenos, pero no resulta funcional ya que provoca la denaturación del injerto y la consiguiente pérdida de potencial biológico (31,34,70). Por otra parte, altas dosis de radiación son capaces de reducir la resistencia y rigidez del injerto óseo (31,73).

El objetivo de este proceso debe ser la eliminación de las proteínas, células y tejidos para reducir en lo posible la potencial sensibilización inmunitaria del receptor a los antígenos del donante (2,31). Actualmente, este proceso suele incluir un primer paso opcional de irradiación a bajas dosis (<20kGy) para destruir bacterias de superficie no patógenas, una posterior limpieza física para eliminar tejidos no deseables y reducir así la carga celular. A continuación, ondas de ultrasonidos o lavado pulsátil con agua para eliminar las células y la sangre remanentes, seguido de tratamiento con etanol para denaturar las proteínas y eliminar algunos virus y bacterias, y un lavado con antibiótico para eliminar las bacterias restantes (2,4,29,31).

Algunos aloinjertos óseos son desmineralizados durante el proceso. Los métodos más comunes de conservación son la congelación y la liofilización (29,46). La congelación afecta mínimamente las propiedades de la mayoría de los injertos, a diferencia de la liofilización que además de hacer perder al injerto resistencia a la compresión y a la flexión, requiere una rehidratación cuidadosa del mismo antes de su implantación (29,31,46,47). Sin embargo, la liofilización permite conservar el tejido una vez procesado y empaquetado a temperatura ambiente durante más de 5 años (29).

Si el injerto ha sido recogido y procesado de forma estéril, no requiere otro tratamiento (5). En caso contrario, requiere una esterilización que puede llevarse a cabo mediante irradiación o mediante óxido de etileno. La irradiación es efectiva y bacteri-

cida a dosis relativamente bajas (<20kGy), aunque es difícil determinar la dosis a la que es capaz de eliminar los virus. Esta dosis estará en relación directa con la carga viral y la radiosensibilidad del virus. Sin embargo, la dosis considerada como potencialmente eliminadora de virus (>30kGy) afecta a las propiedades del injerto (29,31,47,73,74). La esterilización de injertos óseos con óxido de etileno se acompaña de pobres resultados en cuanto a la incorporación, y en particular si se utilizan para reforzar fusiones óseas en zonas de carga (29,73,75).

En el caso de la matriz ósea alogénica desmineralizada, el almacenamiento del hueso a temperatura ambiente durante 24 horas antes de su procesamiento, puede conllevar su inactividad biológica posterior (38). La esterilización mediante óxido de etileno bajo ciertas condiciones y la irradiación gamma a dosis de 2,5 Mrad reducen sustancialmente su capacidad de osteoconducción y osteoinducción (29,68,71,72,76,77). La combinación de liofilización y esterilización por radiación gamma resulta perjudicial para las propiedades mecánicas del injerto cortical (29,72). Sin embargo, el hueso esponjoso sufre menos deterioro de sus propiedades mecánicas tras esterilización por radiación gamma (29,78). La liofilización por sí sola no parece tener efectos sobre la capacidad osteoinductora de la matriz ósea desmineralizada (29,42).

Se ha observado que el procesamiento de la matriz ósea desmineralizada utilizando una combinación de ácido hidroclorehídrico y alcohol (metanol, etanol o isopropilol) hace perder sus propiedades osteoinductoras, al igual que la utilización de ácido acético, ácido nitroso, ácido nítrico, ácido láctico, agentes quelantes, solución de glutaraldehído, formaldehído, y la aplicación de ultrasonidos durante la desmineralización (29,42,71). Por otra parte, se ha descrito en animales de experimentación, que la desmineralización de la matriz ósea debe alcanzar al menos el 40% del nivel normal para lograr una buena respuesta osteoin-

ductora (79). Los disolventes orgánicos empleados en la eliminación de la grasa no parecen tener efectos sobre la osteoinducción, e incluso pueden mejorarla (29,80). Sin embargo, las temperaturas extremas durante su procesamiento resultan perjudiciales (29,42,80).

El tamaño de las partículas de matriz ósea desmineralizada juega un papel en su capacidad osteoinductora. Así, partículas inferiores a 75  $\mu\text{m}^2$  provocan una predominante respuesta inflamatoria, mientras que las que oscilan entre 75  $\mu\text{m}^2$  y los 2  $\text{mm}^2$  promueven osteoinducción (29,77,81).

**Riesgo de transmisión de enfermedades.** Se considera que en los Estados Unidos se utilizan unos 150.000 aloinjertos musculoesqueléticos anualmente (2,31). Resulta evidente que estas cifras entrañan el riesgo de transmisión de enfermedades entre donantes y receptores. Actualmente, los patógenos de mayor interés son el virus de inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (3,31,82-85). En los últimos años, los avances tecnológicos han permitido mejorar sustancialmente los métodos de detección de antígenos y anticuerpos en el donante, condicionando un notable incremento en la fiabilidad de los mismos. De esta forma se minimiza cada vez más el potencial riesgo de transmisión de enfermedades desde el donante al receptor, considerándose que el riesgo actual de transmisión viral a través de injertos musculoesqueléticos una vez realizados los controles que exige la normativa de la Asociación Americana de Bancos de tejidos es de 1 caso por millón (16,29,85).

Sin embargo, los actuales métodos de detección de anticuerpos en sangre de los donantes de injertos, todavía presentan un período "ventana" que oscila entre 15 y 30 días en dependencia del test empleado (2,3). Dentro de los diferentes injertos, los aloinjertos masivos osteocondrales son los que entrañan un mayor riesgo de transmisión de enfermedades, debido a que pueden

contener restos en su cavidad medular, pese a su preparación y conservación protocolizada. Los de menor riesgo son las porciones talladas de hueso esponjoso y las de hueso cortical (2). Recientemente, se ha sugerido asociar a los protocolos de recogida de injertos óseos, el estudio histológico de una porción del injerto para confirmar la ausencia de enfermedades metabólicas, tumores y otras alteraciones del tejido recogido (26).

**Inmunogenicidad.** La respuesta del huésped a un aloinjerto es predominantemente una respuesta de mediación celular a los antígenos de superficie celular del aloinjerto (7,20,29,86). Los antígenos de clase I y clase II, codificados por los genes del complejo de histocompatibilidad mayor son los mayores aloantígenos reconocidos por los linfocitos T responsables de la respuesta celular (7,63,31). Las células de todos los tejidos musculoesqueléticos presentan antígenos clase I, y con frecuencia, alguna población celular presenta antígenos clase II (7,87). Los antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor están presentes a su vez en la superficie de otras células y pueden desempeñar un importante papel en el proceso de rechazo de órganos parenquimatosos. No se conoce con exactitud su papel concreto en la respuesta del huésped al tejido musculoesquelético (31). Los mecanismos de rechazo de un material alogénico pueden incluir procesos de citotoxicidad mediada por células, por anticuerpos, y procesos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (7,25,31,63). Este tipo de respuestas han sido observadas "in vivo" tras la implantación de diferentes aloinjertos musculoesqueléticos (31).

Los aloinjertos musculoesqueléticos y los aloinjertos de órganos parenquimatosos parecen sensibilizar al huésped de una forma similar, aunque existen importantes diferencias en los mecanismos de rechazo. Los aloinjertos musculoesqueléticos no vascularizados, a menudo no contienen células vivas, que son las responsables habituales del rechazo de los órganos parenquimatosos (7,31). De esta forma, el proceso de rechazo

es mucho más difícil de identificar y cuantificar en los trasplantes de tejidos musculoesqueléticos que en los de órganos parenquimatosos, que además suelen tener marcadores biológicos de su función. Por otra parte, la biopsia de tejidos musculoesqueléticos transplantados es difícil de interpretar debido a lo irregular del infiltrado celular, y además no suelen existir porciones prescindibles del injerto que puedan utilizarse a tal fin (7,31). Así pues, el proceso de rechazo debe inferirse de la reabsorción del injerto o de un fallo mecánico prematuro del mismo, que también puede depender de una insuficiente estabilidad mecánica del injerto o de un proceso de cargas mecánicas inadecuadas (31).

**Incorporación de los injertos.** Tras la implantación quirúrgica de un injerto, aparece una secuencia de sucesos en el lecho que incluyen la hemorragia, inflamación, revascularización del injerto, junto la sustitución y remodelación del mismo por tejido derivado del lecho de implantación, de variable magnitud (2,7,19,29,31,63).

La incorporación exitosa de un aloinjerto se define como el normal desempeño de la función del tejido original al que sustituye, manteniendo su integridad mecánica y funcional durante y después del proceso de incorporación. La función mecánica depende no sólo de la actividad biológica del injerto sino también de la técnica quirúrgica empleada, la estabilidad de su fijación, la impactación o no del mismo, el estado del lecho donde se implanta, la rehabilitación postoperatoria, y el estado general de salud del paciente entre otros muchos factores (7,19,31,64).

Los procesos biológicos generales que tiene lugar en el injerto y en el lecho de implantación durante el proceso de incorporación incluyen la formación de un hematoma con liberación de factores de crecimiento y sus mediadores, la inflamación con migración y proliferación de células mesenquimales junto con el desarrollo de un tejido fibrovascular en la periferia del injerto, la invasión vascular del injerto, la

reabsorción osteoclástica de la superficie del injerto, y la formación ósea de tipo intramembranosa o endocondral (7,19,20,46,63).

La respuesta del receptor al injerto es diferente en dependencia del tipo de injerto. En el autoinjerto óseo esponjoso, se inicia un proceso de hemorragia e inflamación en el postoperatorio inmediato, acompañado de la muerte de un número importante de células, en especial de osteocitos en las lagunas trabeculares. Sin embargo, los osteoblastos de superficie sobreviven en una gran proporción y dan lugar a la formación de hueso (7,34). A los dos días de su implantación, el injerto empieza a ser infiltrado por vasos, osteoblastos, y precursores de osteoblastos desde su periferia hacia el centro (7,19,46,88). Su crecimiento acompañará a la reabsorción y remodelación del injerto, con nuevos depósitos de osteoide que rodearán áreas de hueso necrótico, que posteriormente será reemplazado por nuevo hueso sintetizado por los osteoblastos del lecho receptor. El proceso de osteoconducción y remodelación puede prolongarse durante algunos meses en algunos injertos esponjosos, hasta lograr una integración completa entre los 6 y los 12 meses tras su implantación (7,19,31,40,63,64).

El autoinjerto cortical no vascularizado, presenta progresivamente una menor resistencia que el hueso normal, que persiste durante meses o años en dependencia de su tamaño (7,19,21,22,28,31,40). La fase mecánica de incorporación es mucho más prolongada que en el injerto esponjoso, pudiendo permanecer necróticas grandes porciones de hueso cortical durante largos periodos de tiempo (2,7,16,19).

El autoinjerto cortical vascularizado, no requiere un recambio celular ni una invasión vascular por parte del lecho receptor para su incorporación (7,31,89). La unión al lecho receptor se consigue rápidamente y a diferencia de lo observado en el autoinjerto cortical no vascularizado, no son tan evidentes los fenómenos de reabsorción, osteoconducción y remodelación (7,19,64,67). Aunque el injerto no presenta una debilita-

ción progresiva por reabsorción, si precisa una fijación estable hasta hipertrofiarse en respuesta a la carga mecánica de su nuevo emplazamiento, estando sometido a los mismos mecanismos de remodelación que el hueso normal (7,19,31,64).

La matriz ósea alogénica desmineralizada, presenta tras su implantación una rápida agregación plaquetaria con formación de hematoma y un proceso inflamatorio acompañante caracterizado de la migración de leucocitos polimorfonucleares en las primeras 18 horas (7,19,31). A continuación, son atraídas células mesenquimales tipo fibroblasto, que establecen contacto con la matriz implantada. Estas células presentan una diferenciación hacia condrocitos alrededor del quinto día tras la implantación, iniciando la producción de matriz cartilaginosa, que será posteriormente mineralizada. Transcurridos 10-12 días, la invasión vascular se acompaña de osteoblastos, apareciendo células multinucleadas, e iniciándose la degeneración de los condrocitos. Se inicia la formación de nuevo hueso por aposición sobre la superficie del cartílago mineralizado (19,31). La presencia de proteínas osteoinductivas en suficiente proporción, permite el desarrollo de la osteogénesis, aunque el origen y el método de procesar la matriz alogénica desmineralizada tienen una relación directa sobre su capacidad osteoconductora (7,19,31,38,64,90).

La incorporación de los aloinjertos esponjosos triturados sigue los mismos pasos que en los autoinjertos, pero los aloinjertos se comportan sólo como osteoconductivos al no contener células vivas, y no son osteoinductivos puesto que su matriz está mineralizada (7,31,46). Esta mineralización les confiere resistencia a la compresión, por lo que pueden colaborar en el soporte de cargas durante la incorporación del injerto. Puesto que no precisan de reabsorción para la revascularización, no sufren la pérdida transitoria de resistencia mecánica observada en la incorporación del hueso cortical mineralizado (31,64). Por otra parte, su incorporación y remodelación puede ser superior a la de injertos

estructurales esponjosos (19).

El aloinjerto corticoesponjoso y cortical, presentan una primera fase de inflamación postimplantación similar a la de todos los injertos. La invasión vascular se inicia acompañada de la migración celular inflamatoria. Durante este tiempo, el huésped puede encontrar antígenos derivados de las células del injerto, si es que existen, e iniciar una sensibilización pudiendo inducir la formación de anticuerpos específicos, y observarse una respuesta inmunológica mediada por células (19,31,64,67). Los aloinjertos masivos son penetrados por vasos y son lentamente sustituidos por nuevo hueso, en su zona más superficial en una proporción limitada (21,40). El grado de vascularización puede valorarse por la incidencia de fracturas que oscila entre el 16% y el 50% según las series (90,64). Este tipo de injertos pueden sufrir fracturas por fatiga secundarias a cargas cíclicas prolongadas en el tiempo. Los aloinjertos corticales se mantienen significativamente más débiles en el tiempo que los autoinjertos corticales, una vez implantados (7,9,21,22,40,45). Si el

tiempo de evolución es suficiente, la estabilidad del injerto adecuada, y las cargas proporcionadas, los aloinjertos corticales segmentarios se asemejan biomecánica y estructuralmente a los autoinjertos (19,31,64).

Los aloinjertos masivos osteocondrales presentan un patrón de incorporación similar a lo referido para los aloinjertos corticales congelados.

Los dos factores determinantes de la magnitud y la velocidad de unión entre el injerto y el huésped son la estabilidad mecánica del lecho y el contacto entre ambos. Si el injerto no presenta una adecuada estabilidad mecánica, el tejido de granulación que lo rodea dará lugar a una fibrosis que se interpondrá entre el injerto y el lecho, dificultando su incorporación. De particular importancia resulta la vascularización del lecho de implantación, así como la riqueza del mismo en progenitores de células endoteliales y fibroblastos, decisivas en la respuesta a un implante osteoinductivo y/o osteoconductor así como a estímulos angiogénicos (7,31,40,66,64).

## Bibliografía

1. **Albee FH.** The fundamental principles involved in the use of the bone graft in surgery. *Am J Med Sci* 1915; 149:313-25.
2. **Tomford WW, Mankin HJ.** Bone Banking. Update on Methods and materials. *Orthop Clin North Am* 1999; 30:565-70.
3. **Ortiz Cruz EJ, Campo Loarte J, Martínez Marín, Canosa Sevillano R.** Estructura y organización de un banco de huesos y tejidos. *Rev Ortop Traumatol* 2000; 44:127-38.
4. **Oteiza Urbanell C, Leyes Vence M, Leiva Leon J, Arriola Guenaga FJ, 5. Amillo Garayoa S.** Estudio comparativo de distintos métodos para la detección de contaminación bacteriana en aloinjertos óseos. *Rev Ortop Traumatol* 1995; 39:502-4.
5. **Segur Vilalta JM, Suso Vergara S, García Ramiro S, Combalá Aleu A, Ramón Soler R.** Factores de contaminación de los aloinjertos óseos. *Rev Ortop Traumatol* 1997; 41:584-7.
6. **Wilson PD.** Experience with a bone bank. *Ann Surg* 1947; 126:932-46.
7. **Bauer TW, Muschler GF.** Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop* 2000; 371:10-27.
8. **Behairy Y, Jasty M.** Bone grafts and bone substitutes in hip and knee surgery. *Orthop Clin North Am* 1999;30:661-71.
9. **Haddad FS, Spangehl MJ, Masri BA, Garbuz DS, Duncan CP.** Circunferencial allograft replacement of the proximal femur. A critical analysis. *Clin Orthop* 2000; 371:98-107.
10. **Hollinger JO, Brekke J, Gruskin E, Lee D.** Role of bone substitutes. *Clin Orthop* 1996; 324:55-65.
11. **Leopold SS, Jacobs JJ, Rosenberg AG.** Cancellous allograft in revision total hip arthroplasty. A clinical review. *Clin Orthop* 2000; 371:86-97.
12. **San Julian M.** Recambios protésicos de cadera y rodilla en cirugía tumoral ósea. *Rev Ortop Traumatol* 2000; 44:237-49.
13. **Shors EC.** Coraline Bone Graft substitutes. *Orthop Clin North Am* 1999; 30:599-613.
14. **Täyil M, Jeppson C, Aspenberg P.** Bone graft incorporation. Effects of osteogenic protein-1 and impaction. *Clin Orthop* 2000; 371:240-5.
15. **Valentí Nin JR, Noain Sanz E, Leyes Vence M.** Aloinjerto óseo y cirugía de revisión de la prótesis total de cadera. *Rev Ortop Traumatol* 2000; 44:159-67.
16. **Ehrlert DM, Vaccaro AR.** The use of allograft bone in lumbar spine surgery. *Clin Orthop* 2000; 371:38-45.
17. **Ludwig SC, Boden SC.** Osteoinductive bone graft substitutes for spinal fusion. A basic science summary. *Orthop Clin North Am* 1999; 30:635-45.
18. **Sandhu HS, Grewal HS, Parvataneni H.** Bone grafting

- for spinal fusion. *Orthop Clin North Am* 1999; 30:685-98.
19. **Tagil M.** The morselized and impacted bone graft. Animal experiments on proteins, impaction and load (Thesis). *Acta Orthop Scand* 2000; 71(Suppl 290):1-40.
  20. **Canosa Sevillano, Perez Blanco R.** Diferentes alternativas de reconstrucción, biológicas y con biomateriales, de los defectos óseos. *Rev Ortop Traumatol* 1992; 36IB:128-34.
  21. **Cara JA, Gil Albarova J, Amillo S, Cañadell J.** Utilización de aloinjertos masivos en la cirugía reconstructiva tumoral. *Rev Ortop Traumatol* 1992; 36IB:8-16.
  22. **Cara JA, Amillo S.** Prótesis de resección de rodilla en cirugía reconstructiva tumoral. *Rev Ortop Traumatol* 1992; 36IB:39-42.
  23. **Malinin TI, Couceiro J, Mnymneh W, Hornicek FJ.** Cirugía de preservación de la extremidad en cirugía ortopédica oncológica. *Rev Ortop Traumatol* 1998; 42:324-9.
  24. **Mankin HJ, Fogelson Fs, Thrasher AZ.** Massive resection and allograft replacement in the treatment of malignant bone tumors. *N Engl J Med* 1976; 294:1247-55.
  25. **Mankin HJ, Ortiz Cruz EJ, Bibiloni J.** Resultados a largo plazo y futuro de los trasplantes con aloinjertos óseos. *Rev Ortop Traumatol* 1996; 40:556-61.
  26. **Palmer SH, Gibbons CLMH, Athanasou NA.** The pathology of bone allograft. *J Bone Joint Surg* 1999; 81 B:333-5.
  27. **Parrish FF.** Allograft replacement of all or part of the end of a long bone following excision of a tumor: report of twenty-one cases. *J Bone Joint Surg* 1973;55A:1-11.
  28. **Bostrom MPG, Lane JM, Tomin E, Browne M, Berberian W, Turek T, Smith J, Wozney J, Schildhauer T.** Use of bone morphogenetic protein-2 in the rabbit ulnar non-union model. *Clin Orthop* 1996; 327:272-82.
  29. **Boyce T, Edwards J, Scarborough N.** Allograft bone. The influence of processing on Safety and performance. *Orthop Clin North Am* 1999; 30:571-81.
  30. **Boden SD.** Bioactive factors for bone tissue Engineering. *Clin Orthop* 1999; 376S:84-94.
  31. **Stevenson S.** Biology of bone grafts. *Orthop Clin Nort Am* 1999;30:543-52.
  32. **Tay BKB, Patel VV, Bradford DS.** Calcium sulfate and calcium fosfate based bone substitutes. Mimicry of the mineral phase of bone. *Orthop Clin North Am* 1999; 30:615-23.
  33. **Younger EM, Chapman MW.** Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Traum* 1989; 3:192-5.
  34. **Burwell RG.** The fate of bone allografts. En *Apley AG (Ed): Recent advances in Orthopaedics.* Londres: Churchill Livingstone, 1969, p. 115-207.
  35. **Goldberg VM, Stevenson S, Shaffer JW, Davy D, Klein L, Zika J, Field G.** Biological and physical properties of autologous vascularized fibular grafts in dogs. *J Bone Joint Surg* 1990;72A:801-10.
  36. **González del Pino J, Lovic A, Olsen B.** Injerto de peroné vascularizado para reconstrucción tumoral. *Rev Ortop Traumatol* 1997;41:308-18.
  37. **Hornicek FJ, Gebhardt MC, Sorger JI, Mankin HJ.** Tumor reconstruction. *Orthop Clin North Am* 1999; 30:673-84.
  38. **Yazdi M, Bernick S, Paule WJ, Nimni M.** Postmortem degradation of demineralized bone matrix osteoinductive potential: Effect of time and storage temperature. *Clin Orthop* 1991; 262:281-7.
  39. **De Pablos J, Alfaro C, Martinez-Loth G, Nilsson O, Barrios C.** Valor de la desmineralización e aloinjertos en el tratamiento de grandes defectos. *Rev Ortop Traumatol* 1992; 36IB:495-503.
  40. **García De Lucas, De Pedro JA, Lopez Bravo A, San Román J, Cuadrado MA, Perez Caballer AJ, Lopez-Duran L.** Osteoregeneración Inducida por biomateriales y BMP en defectos diafisarios. *Rev Ortop Traumatol* 1995; 39:443-56.
  41. **Reddi AH, Wientroub S, Muthukumar N.** Biologic principles of bone induction. *Orthop Clin North Am* 1987; 18:207-12.
  42. **Urist MR.** Bone: Formation by autoinduction. *Science* 1965; 150:893-9.
  43. **Cuadrado MA, De Pedro JA, Garcia de Lucas FG, Cebrian JL, Furio V, Asenjo JA, Valor R, Lopez-Duran L.** Reparación experimental de grandes defectos óseos mediante el implante de un extracto parcialmente purificado de BMP. *Rev Ortop Traumatol* 1992; 36IB:488-94.
  44. **Trippel SB, Coutts Rd, Einhorn TA, Mundy GR, Rosenfeld RG.** Growth factors as therapeutic agents. *J Bone Joint Surg* 1996; 78A:1272-86.
  45. **Burchardt H.** The biology of bone graft repair. *Clin Orthop* 1983;42:28-42.
  46. **Losada Viñas JI, Amillo Garayoa S.** La osteogencidad de los aloinjertos de hueso esponjoso. Estudio experimental en corderos. *Rev Ortop Traumatol* 1996; 40:84-90.
  47. **Pelker RR, Friedlaender GE.** Biomechanical aspects of bone autografts and allografts. *Orthop Clin North Am* 1987; 18:235-9.
  48. **Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R.** Bone biology. Part I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *J Bone Joint Surg* 1995;77A:1256-75.
  49. **Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R.** Bone biology. Part II. *J Bone Joint Surg* 1995; 77A: 1276-89.
  50. **Cook SD, Rueger DC.** Osteogenic protein-1. Biology and applications. *Clin Orthop* 1996; 324:29-38.
  51. **Basset CAL.** Clinical implications of cell function in bone grafting. *Clin Orthop* 1972; 87:49-59.
  52. **Gray JC, Elves MW.** Early osteogenesis in compact bone jsografts: A quantitative study of the contributions of the different graft cells. *Calcif Tissue Int* 1979; 29:225-37.
  53. **Uchida A, Kikuchi T, Shimomura Y.** Osteogenic capacity of cultures human periosteal cells. *Acta Orthop Scand* 1988; 59:29-33.
  54. **Tsubota S, Tsuchida H, Shinokawa Y, Tomita K, Minato H.** Transplantation of osteoblast-like cells to the distracted callus in rabbits. *J Bone Joint Surg* 1999; 81B:125-9.
  55. **Bolander ME, Balian G.** The use of demineralized bone matrix in the repair of segmental defects. *J Bone Joint Surg* 1986; 68A:1264-74.
  56. **Bostrom MPG, Saleh KJ, Einhorn TA.** Osteoinductive growth factors In preclinical fracture and long bone defects models. *Orthop Clin North Am* 1999; 30:647-58.
  57. **Goldring SR, Goldring MB.** Cytokines and skeletal physiology. *Clin Orthop* 1996; 324:13-23.
  58. **Kale AA, DiCesare PE.** Osteoinductive agents: basic science and clinical applications. *Am J Orthop* 1995; 24:752-61.
  59. **Mohan S, Baylink DJ.** Bone growth factors. *Clin Orthop* 1991;263:30-48.
  60. **Mundy GR.** Regulation of bone formation by bone morphogenetic proteins and other growth factors. *Clin Orthop* 1996;323:24-8.
  61. **Winn SR, Udulag H, Hollinger JO.** Carrier systems for bone morphogenetic proteins. *Clin Orthop* 1999; 367S:95-106.
  62. **Cornell CN.** Osteoconductive materials and their role as substitutes for autogenous bone grafts. *Orthop Clin North Am*1999; 30:591-8.
  63. **Léniz P, Forriol F.** Estudio de la Incorporación de tres tipos de hueso esponjoso (autoinjerto, aloinjerto congelado y liofilizado). Modelo experimental en corderos. *Rev Ortop Traumatol* 1999; 43:300-4.
  64. **Stevenson S, Emery SE, Goldberg VM.** Factors affecting bone graft incorporation. *Clin Orthop* 1996; 324:666-74.
  65. **Kushner A.** Evaluation of Wolff's law of bone formation. *J Bone Joint Surg* 1940; 22:589-96.
  66. **Sauer HD, Schoettle H.** The stability of osteosynthesis bridging defects. *Arch Orthop Traum Surg* 1979; 95:27-30.

- 67. Stevenson S, Li XQ, Davy DT, Klein L, Goldberg V.** Critical biological determinants of nonvascularised cortical bone graft incorporation: Quantifying a complex process and structure. *J Bone Joint Surg* 1997; 79A:1-16.
- 68. Urist MR, Hernandez A.** Excitation transfer in bone: Deleterious effects of cobalt 60 radiation-sterilization of bank bone. *Arch Surg* 1974; 109:486-93.
- 69. Witso E, Persen L, Loseth K, Benum P, Bergh K.** Cancellous bone as an antibiotic carrier. *Acta Orthop Scand* 2000;71:80-4.
- 70. Moreno J, Forriol F.** Efectos de la conservación (congelación y autoclave) de los injertos óseos corticales sobre el contenido mineral y de colágeno. Estudio experimental en fémur de cordero. *Rev Ortop Traumatol* 1998; 42:474-9.
- 71. Munting E, Wilmart JF, Wijne A, Hennebert P, Delloye C.** Effect of sterilization on osteoconduction. *Acta Orthop Scand* 1988; 59:34-8.
- 72. Triantafyllou N, Sotiropoulos E, Tryantafyllo JB.** The mechanical properties of lyophilized and irradiated bone grafts. *Acta Orthop Belg* 1975; 41 (Suppl 1):35-43.
- 73. Jinno T, Miric A, Feighan J, Kirk SK, Davy DT, Stevenson S.** The effects of processing and low dose irradiation on cortical bone grafts. *Clin Orthop* 2000; 375:275-85.
- 74. Hamer AJ, Strachan JR, Black MM, Ibbotson CJ, Stockley I, Elson RA.** Biomechanical properties of cortical allograft bone using a new method of bone strength measurement. A comparison of fresh, fresh-frozen and irradiated bone. *J Bone Joint Surg* 1996; 78B:363-8.
- 75. Buttermann GR, Glazer PA, Bradford DS.** The use of bone allografts in the spine. *Clin Orthop* 1996; 324:75-85.
- 76. Aspenberg P, Lindqvist SB.** Ethene oxide and bone induction. Controversy remains. *Acta Orthop Scand* 1998; 69:173-6.
- 77. Thoren K, Aspenberg P.** Ethylene oxide sterilization impairs allograft incorporation in a conduction chamber. *Clin Orthop* 1995; 318:259-64.
- 78. Anderson MJ, Keyak JH, Skinner HB.** Compressive mechanical properties of human cancellous bone after gamma irradiation. *J Bone Joint Surg* 1992; 74A:747-52.
- 79. Guo MZ, Xia ZS, Lin LB.** The mechanical and biological properties of demineralised cortical bone allografts in animal. *J Bone Joint Surg* 1991; 73B:791-4.
- 80. Harakas NK.** Demineralised bone-matrix induced osteogenesis. *Clin Orthop* 1984; 188:239-51.
- 81. Urist MR, Iwata H.** Preservation and biodegradation of the morphogenetic property of bone matrix. *J Theor Biol* 1973;38:155-67.
- 82. Conrad EU, Gretch Dr, Obermeyer KR, Moogk MS, Sayers M, Wilson JJ, Strong M.** Transmission of the Hepatitis-C virus by tissue transplantation. *J Bone Joint Surg* 1995; 77A:214-24.
- 83. Cook SD, Wolfe MW, Salked SL, Rueger DC.** Effect of recombinant human osteogenic protein-1 on healing on segmental defects in non-human primates. *J Bone Joint Surg* 1995; 77A:734-50.
- 84. Simmonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL.** Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *N Engl J Med* 1992; 326:726-32.
- 85. Tomford WW.** Transmission of disease through transplantation of musculoskeletal allografts: Current concepts review. *J Bone Joint Surg* 1995; 77A:1742-54.
- 86. Burwell RG, Gowland G, Dexter F.** Studies in the transplantation of bone: VI. Further observations concerning the antigenicity of homologous cortical and cancellous bone. *J Bone Joint Surg* 1963; 45B:597-608.
- 87. Skjodt H, Mollet T, Freiesleben SF.** Human osteoblastlike cells expressing MCH class II determinants stimulate allogenic and autologous peripheral blood mononuclear cells and function as antigen-presenting cells. *Immunology* 1989; 68:416-20.
- 88. Ray RD.** Vascularization of bone graft and implants. *Clin Orthop* 1972; 87:43-8.
- 89. Dell PC, Burdhardt H, Glowczewskie FP.** A roentgenographic, biomechanical and histological evaluation of vascularized and non-vascularized segmental fibular canine autografts. *J Bone Joint Surg* 1985; 67A:105-12.
- 90. Berrey BH, Lord CF, Gebhardt CT, Mankin HJ.** Fractures of allografts. *J Bone Joint Surg* 1990; 72A:825-33.