

Injertos óseos en cirugía ortopédica

Barón Zárate-Kalfópulos,* Alejandro Reyes-Sánchez**

Resumen

En cirugía ortopédica existe cada vez mayor demanda de injertos óseos debido al incremento en el número y la complejidad de las cirugías. El actual estándar de oro es el injerto óseo autólogo, sin embargo, sus tasas de no unión, morbilidad en el sitio de toma del injerto y la limitada cantidad con la que se cuenta, han fomentado el surgimiento de diferentes alternativas al mismo, que funcionan como sustitutos óseos. Para obtener éxito en su utilización, se deben conocer las distintas propiedades de cada una de estas alternativas y del ambiente en el que van a ser colocadas. A medida que los sustitutos óseos y los factores de crecimiento se convierten en realidades clínicas, un nuevo estándar de oro será definido. Las técnicas de ingeniería de tejidos y terapia génica tienen como objetivo crear un sustituto óseo óptimo, con una combinación de sustancias que tengan propiedades osteoconductoras, osteoinductivas y osteogénicas.

Palabras clave: injerto óseo autólogo, aloinjerto óseo, matriz ósea desmineralizada, médula ósea, ingeniería de tejidos ósea.

Summary

In orthopedic surgery the demand for the use of bone grafts increases daily because of the increasing quantity and complexity of surgical procedures. At present, the gold standard is the autologous bone graft but the failure rate, morbidity of the donor site and limited availability have stimulated a proliferation for finding materials that work as bone graft substitutes. In order to have good success, we must know the different properties of these choices and the environment where the graft is going to be used. As bone graft substitutes and growth factors become clinical realities, a new gold standard will be defined. Tissue engineering and gene therapy techniques have the objective to create an optimum bone graft substitute with a combination of substances with properties of osteoconduction, osteogenesis and osteoinduction.

Key words: Autologous bone graft, allograft bone, demineralized bone matrix, bone marrow, bone tissue engineering.

Introducción

Los injertos óseos se usan prácticamente en todos los aspectos de la cirugía ortopédica reconstructiva y abarcan desde el tratamiento de fracturas hasta complejas técnicas de salvamento de extremidades en cirugía tumoral.¹ Respecto a cirugía de columna, en Estados Unidos se realizan 289 mil procedimientos anuales en los que se tiene que colocar algún injerto óseo.²

Los injertos óseos tienen una doble función: mecánica y biológica. Dependiendo del resultado clínico que se busque, una de las funciones puede ser más importante que la otra. En la interfase injerto óseo-huésped existe una compleja relación donde múltiples factores pueden intervenir en la correcta incorporación del injerto; dentro de ellos destacan la zona de implantación, vascularización del injerto, interfase hueso-huésped, inmunogenética entre donante y huésped, técnicas de conservación, factores locales y sistémicos diversos (hormonales, uso de medicamentos, calidad ósea, enfermedades crónico-degenerativas) y las propiedades mecánicas (que dependen del tamaño, la forma y tipo de injerto utilizado).³ De manera inicial se debe determinar cuál es la función que debe cumplir el injerto a utilizar. Los injertos tienen diferentes propiedades:

- **Osteogénesis:** síntesis de hueso nuevo a partir de células derivadas del injerto o del huésped. Requiere células capaces de generar hueso.⁴
- **Osteoinducción:** proceso por el que las células madre mesenquimatosas son reclutadas en la zona receptora y a su alrededor para diferenciarse en condroblastos y osteoblastos. La diferenciación y el reclutamiento son modulados por factores de crecimiento derivados de la matriz del injerto, cuya actividad es estimulada al extraer el mineral

* Residente de posgrado en Cirugía de Columna Vertebral, Instituto Nacional de Rehabilitación

** Jefe de la División de Cirugía Especial y miembro de la Academia Mexicana de Cirugía.

Instituto Nacional de Rehabilitación, México.

Solicitud de sobretiros:
Barón Zárate-Kalfópulos,
Yácatas 378, Col. Narvarte,
03020 México, D. F.
Tel.: 5682 3708.
Fax: 5523 5405.
E-mail: baronzk@hotmail.com

Recibido para publicación: 04-11-2005
Aceptado para publicación: 27-02-2006

óseo. Entre los factores de crecimiento se encuentran las proteínas morfogenéticas óseas 2, 4 y 7, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, interleucinas, factor de crecimiento fibroblástico, factores de crecimiento pseudo-insulínico, factores estimuladores de las colonias de granulocitos y factores estimuladores de las colonias de granulocitos-macrófagos. También se liberan factores angiogénicos, como el factor de crecimiento vascular derivado del endotelio y la angiogenina.

- **Osteoconducción:** proceso en el que tiene lugar un crecimiento tridimensional de capilares, tejido perivascular y células madre mesenquimatosas, desde la zona receptora del huésped hacia el injerto. Este andamiaje permite la formación de hueso nuevo mediante un patrón previsible, determinado por la biología del injerto y el entorno mecánico de la interfase huésped-injerto.⁴

De manera ideal un injerto óseo debe tener estas tres propiedades, además de ser biocompatible y proporcionar estabilidad biomecánica.

Los injertos óseos se clasifican conforme a su origen:

- **Autoinjerto óseo:** trasplante de hueso llevado de una zona anatómica a otra del mismo individuo.
- **Aloinjerto óseo:** hueso transferido entre dos individuos genéticamente diferentes pero de la misma especie.
- **Xenoinjerto óseo:** tejido transferido entre dos individuos de diferentes especies.⁵

El proceso de incorporación de un injerto óseo es un mecanismo complejo que varía dependiendo del sitio de colocación y el tipo de injerto utilizado. Se divide en tres fases:

- **Fase temprana** (1 a 3 semanas): osificación membranosa en la zona adyacente a la cortical ósea y la conversión del hematoma posoperatorio en estroma fibroblástico alrededor del injerto.
- **Fase intermedia** (4 a 5 semanas): incorporación y remodelación del injerto con una zona central cartilaginosa y osificación endocondral alrededor de la misma.
- **Fase tardía** (6 a 10 semanas): mayor cantidad de médula ósea en formación de hueso cortical alrededor de la zona central y remodelación ósea.⁶

Injerto óseo autólogo

El injerto óseo autólogo desde hace más de 100 años representa el estándar de oro de los injertos óseos.^{4,5} Puede ser de hueso esponjoso, corticales no vascularizados o corticales vascularizados, y los diferentes tipos de injertos pueden tener distintas propiedades.⁵ El injerto tiene propiedades osteogénicas (células osteoblásticas derivadas de la médula ósea y células preosteoblásticas precursoras), osteoconduc-

tivas (proteínas no colágenas de la matriz ósea, incluyendo factores de crecimiento) y osteoconducciones (mineral óseo y colágeno). Hay histocompatibilidad total y ningún riesgo de transmisión de enfermedades.

El injerto óseo autólogo ofrece, además, soporte estructural a implantes colocados y termina convirtiéndose en estructuras mecánicas eficientes capaces de soportar cargas debido a la sustitución progresiva por hueso.⁶ Sin embargo, existen problemas con el uso de autoinjertos óseos, como la insuficiente cantidad de injerto, riesgo de morbilidad posquirúrgica significativa en la zona donadora de hasta 30 %: infección, dolor, hemorragia, debilidad muscular y lesión neurológica. También implica mayor tiempo quirúrgico, pérdida sanguínea y un costo adicional.⁵ En cirugía de columna se asocia a tasas de no unión en artrodesis posterolateral de 50 % sin instrumentación y de 10 a 15% con instrumentación.⁷

Aloinjerto óseo

En Estados Unidos se utilizan anualmente más de 200 mil aloinjertos óseos para procedimientos musculoesqueléticos.³ En México se cuenta desde septiembre de 2000 con el Banco de Huesos y Tejidos del Servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, el cual ha proporcionado 4,175 tejidos que han sido utilizados en 2,451 procedimientos quirúrgicos; de éstos, 67 % ha sido requerido por cirujanos ortopedistas, en su mayoría en forma de hueso.⁸

Los aloinjertos se emplean fundamentalmente para soportar cargas mecánicas y resistir fallos en las zonas donde hace falta soporte estructural. Cuentan con propiedades osteoconducciones. Tienen las ventajas de estar disponibles en cantidades importantes y en diferentes formas y tamaños, no se sacrifican estructuras del huésped y no hay morbilidad del sitio donador.⁵ La mayor preocupación cuando se utilizan aloinjertos es la posibilidad de transmitir algunos virus como el VIH o el de hepatitis C o B. Además, los procesos que se utilizan para eliminar los componentes antigénicos (congelamiento o irradiación) del injerto para evitar la inducción de una respuesta inmune del huésped y asegurar la esterilidad, tienen un efecto dosisdependiente sobre las propiedades biológicas y biomecánicas de los injertos.^{1,3-5}

Dadas las complicaciones de los autoinjertos y aloinjertos óseos, actualmente existen estrategias para tratar de aumentar las tasas de consolidación ósea en presencia de injerto óseo o para tratar de reemplazar la necesidad de su utilización o la cantidad del mismo. A los materiales con potencial generador de hueso se les clasifica como:

- **Extensor óseo:** material que permite la utilización de una menor cantidad de injerto óseo con el mismo resultado final o de la misma cantidad de injerto pero cubriendo ma-

Cuadro I. Funciones que desempeñan las diferentes alternativas para injertos óseos³

Función	Cantidad requerida de injerto autólogo	Volumen del injerto	Tasas de fusión exitosa
Extensor óseo	La normal o menos	Mayor o la misma	Igual al injerto autólogo
Potenciador óseo	La normal o menos	Mayor o la misma	Mejor que el injerto autólogo
Sustituto óseo	Ninguna	Igual o mayor	Igual o mejor que el injerto autólogo

por área de superficie para obtener la misma tasa de fusión final.³

- *Potenciador óseo*: sistema que en conjunto con el injerto óseo aumenta las tasas de fusión utilizando la misma o una menor cantidad de injerto.³
- *Sustituto óseo*: material que se puede emplear en lugar del injerto y que obtiene tasas de fusión iguales o mejores que el injerto óseo autólogo (cuadro I).³

Cerámicas

Los materiales osteoconductivos deben tener una porosidad que permita la vascularización y provea un área de adherencia a las células osteogénicas. El tamaño del poro óptimo para que esto ocurra es entre 100 y 500 µm, con un volumen total de poros de 75 a 80 %;⁹ además, los compuestos deben ser no inmunogénicos y el hueso debe tener una capacidad alta de adherencia a los mismos.

La hidroxiapatita y los compuestos de fosfato cálcico son los materiales más utilizados como materiales osteoconductivos ya que cumplen con estas características, sin embargo, tienen propiedades biomecánicas pobres con baja capacidad para soportar las sollicitaciones en flexión y compresión, produciendo con facilidad fracturas del material, lo que los imposibilita para realizar reconstrucciones que requieran estas propiedades.^{10,11} Cuando se utilizan estos compuestos, un factor importante a considerar es la tasa de biorreabsorción de las mismas, que generalmente es prolongada y afecta la remodelación ósea en el sitio de colocación; la tasa de biorreabsorción está determinada por la densidad del compuesto y su capacidad para ser revascularizado.¹²

El fosfato tricálcico es una cerámica porosa que se convierte de manera parcial en hidroxiapatita una vez implantada en el cuerpo. El fosfato tricálcico es más poroso y se reabsorbe más rápido que la hidroxiapatita, lo que le da ventaja para favorecer la remodelación ósea, sin embargo, lo hace biomecánicamente más débil a las fuerzas de compresión.¹⁰

La hidroxiapatita coralina es procesada por un intercambiador electrotermal que convierte el fosfato cálcico de coral a hidroxiapatita cristalina, cuyos poros tienen un diámetro entre 200 y 500 µm y su estructura es muy similar a la del hueso esponjoso.¹¹ Bucholz reportó que el injerto autólogo esponjoso y el

cristal de hidroxiapatita tienen un desempeño clínico similar cuando son utilizados para rellenar defectos óseos metafisarios que provocan hundimiento de superficies articulares en las fracturas de platillo tibial. Una contraindicación para utilizar este material en metafisis es la existencia de un defecto articular que permita la migración del material hacia la articulación.¹²

Cho y colaboradores reportaron el uso de cajas intersomáticas de PEEK rellenas de calcio bifásico y las comparó con cajas rellenas de injerto autólogo de cresta iliaca en pacientes con espondilosis cervical en los que se realizó descompresión anterior y artrodesis; indicó tasas de unión de 100 % más rápidas en el grupo con injerto autólogo a los cinco meses, contra 100 % a los seis meses en el grupo con de fosfato cálcico, sin embargo, los días de hospitalización, tiempo quirúrgico, sangrado fueron menores en este grupo, además no hubo morbilidad de la toma del injerto, que en el grupo de injerto autólogo fue de 6 %. Concluyeron que el uso de fosfato cálcico es una buena opción como alternativa al injerto autólogo en estos pacientes.¹³

Matriz ósea desmineralizada (MOD)

En 1965, Urist describió la preparación de la MOD y su uso como agente osteoinductivo, demostrando que la implantación extraesquelética de la MOD en animales resulta en osificación heterotópica.¹⁴ Una solución ácida moderada remueve del hueso sus componentes minerales y se obtiene una mezcla de colágena tipo I y proteínas no colágenas que incluyen factores de crecimiento, dentro de los cuales se encuentran las proteínas morfogenéticas del hueso. La MOD no proporciona ninguna integridad estructural, por lo que se debe utilizar en un ambiente de estabilidad como factor osteoinductivo, sin embargo, tiene también potencial osteoconductor debido a su contenido de colágena.¹⁵ A pesar de su elevado empleo, en la actualidad existen pocos estudios que validen a la MOD como una alternativa a los injertos óseos, pero existen estudios que la validan como un potenciador de la fusión cuando se acompaña del injerto óseo autólogo.¹⁶⁻¹⁸ Sassard y colaboradores informan un estudio retrospectivo donde comparan al injerto autólogo de hueso esponjoso con MOD (Grafton Osteotech Inc.®) contra el injerto autólogo solo; la investigación fue realizada en pacientes con artrodesis posterolateral

lumbar instrumentada. Reportaron tasas bajas de fusión en ambos grupos, 60 y 56 % respectivamente, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.¹⁸ Haciendo una evaluación de los compuestos de la MOD, la actual actitud clínica debe ser utilizarla únicamente como potenciadora y extensora de injerto óseo autólogo y no como sustituto del mismo.¹⁸⁻²⁰

Proteínas morfogenéticas del hueso

Urist informó el descubrimiento de glicoproteínas solubles de bajo peso molecular que nombró proteínas morfogenéticas del hueso, las cuales encontró dentro de la porción osteoinductiva de la MOD.¹⁴ Wozney clonó estas proteínas y las identificó como parte de la superfamilia de proteínas del factor de crecimiento transformador de proteínas beta, logrando clonar nueve de estas moléculas, designándolas "proteínas morfogenéticas del hueso".²⁰ De esta manera, las proteínas morfogenéticas del hueso pueden ser sintetizadas por técnicas moleculares, por lo que potencialmente pudieran conseguirse cantidades ilimitadas, motivando la existencia de estudios en los que se trata de comprobar su potencial osteoinductor.²¹

Las proteínas morfogenéticas del hueso más estudiadas son las proteínas morfogenéticas recombinantes 2 y 7 (PMHrh-2 y PMHrh-7). En 11 de 14 pacientes, Boden utilizó esponjas de colágena con PMHrh-2 en cajas de titanio para fusión espinal anterior lumbar en un solo nivel y en los tres pacientes restantes empleó injerto autólogo de hueso esponjoso. En el grupo con PMHrh-2, 10 de los 11 pacientes (91%) presentaron fusión a los tres meses y a los seis meses todos los pacientes estaban fusionados. En el grupo control, dos de los pacientes tuvieron fusión al año y un paciente presentó no unión.²² Vaccaro y colaboradores publicaron su serie en la que evaluaron la seguridad y eficacia de la PMHr-7 como sustituto de hueso esponjoso autólogo en artrodesis posterolateral instrumentada por espondilolistesis. Se trató de un estudio prospectivo donde participaron 24 pacientes: a 12 se les colocó PMHr-7 y a los otros 12, injerto autólogo de hueso esponjoso de cresta iliaca. Al año de seguimiento, 86 % de los pacientes a quienes se les había colocado PMHr-7 mostró mejoría clínica, comparado con 73 % de los pacientes del grupo de injerto autólogo. En términos de tasas de fusión, 74 % de los pacientes con PMHr-7 tuvo criterios de artrodesis exitosa, en comparación con 60 % del grupo con injerto autólogo.²³ Widemann y colaboradores²⁴ probaron la posibilidad de recubrir los materiales de osteosíntesis con factores osteoinductivos, factores de crecimiento y proteínas morfogenéticas del hueso; demostraron la eficacia de esta técnica en un modelo experimental, introduciendo un nuevo concepto que de desarrollarse servirá para que se cuente con materiales de osteosíntesis bioactivos.

Actualmente el uso de las proteínas morfogenéticas del hueso tiene un nivel de evidencia I, sin embargo, existen muchas variables que influyen en el resultado final. El costo-beneficio de estos productos no está bien establecido y están en estudio medios de transporte como polímeros biodegradables que permitan el transporte al lugar donde son requeridos.²⁵⁻²⁹

Médula ósea no fraccionada y células madre mesenquimatosas

La médula ósea autóloga representa una fuente de células madre osteoprogenitoras y factores de crecimiento que funcionan como reforzadores de la formación ósea. Estas propiedades están bien documentadas.²⁹⁻³¹ La médula ósea se utiliza en múltiples procedimientos ortopédicos; la toma de la misma comparada con la de injerto autólogo es mucho menos agresiva, por lo que la morbilidad de la toma del injerto es menor, puede ser aspirada de la cresta iliaca posterosuperior en volúmenes de 100 a 150 ml y se puede inyectar a nivel de una fractura o sitio de no unión, estimulando la curación ya que contiene células madre mesenquimatosas capaces de diferenciarse en diferentes tipos de tejido mesodérmico además de hueso, incluyendo el cartílago, músculo y tejido conectivo, y su diferenciación hacia una línea tisular en particular depende de señales inductivas específicas proveídas por citocinas y factores de crecimiento locales. La implantación de células madre mesenquimatosas funciona para reforzar la producción de hueso, aumentando el número de células osteogénicas capaces de participar en este proceso de regeneración.³²⁻³⁵

La MOD es un excelente transportador dado que cuenta con propiedades osteoconductoras y osteoinductivas. Connolly y colaboradores usaron médula ósea autóloga combinada con 10 mg de MOD, lo que formó un material de consistencia similar a la arena, que rellena defectos óseos de manera adecuada. Este compuesto se puede inyectar de manera percutánea.³¹

La médula ósea y las células madre mesenquimatosas no ofrecen ningún soporte estructural y cuando se colocan solas, los elementos osteogénicos tienden a esparcirse lejos del área donde son necesarias. Por esta razón es necesario combinarlas con materiales de potencial mayor para promover la formación ósea.³⁶

Plasma rico en plaquetas

Las plaquetas liberan diferentes factores de crecimiento que funcionan de manera sinérgica para aumentar la formación de tejido óseo promoviendo la proliferación de células madre mesenquimatosas. Estas moléculas incluyen el factor β de crecimiento plaquetario y factor de crecimiento derivado de

Cuadro II. Propiedades de los injertos óseos⁷

Injerto óseo	Células osteogénicas	Factores osteoinductivos	Matriz osteoconductiva	Fuerza biomecánica inicial	Morbilidad en la zona donadora
Autólogo hueso esponjoso	+++	++	+++	-	++
Autólogo hueso cortical	+	+	+	+++	++
Aloinjerto hueso congelado	-	+	+	++	-
Aloinjerto liofilizado	-	+	+	+	-
Cerámicas	-	-	+++	+	-
Matriz ósea desmineralizada	-	++	+	-	-
Factores de crecimiento osteoinductivos	-	+++	-	-	-
Médula ósea no fraccionada	++	+	-	-	+
Células madre mesenquimatosas	+++	-	-	-	+
Concentrado plaquetario autólogo	-	++	-	-	-

las plaquetas. La estrategia consiste en obtener una muestra de sangre del paciente y se concentra en una matriz de fibrinógeno; la preparación se combina con trombina formando un coágulo de fibrina que se puede administrar junto con un transportador osteoconductivo formando un injerto óseo combinado. La administración de plasma rico en plaquetas provoca migración de células madre mesenquimatosas al sitio de la lesión, y sus factores de crecimiento promueven la mitosis y activación osteoprogenitora de estas células.³⁷ En el año 2003, Schlegel y colaboradores publicaron los resultados del empleo de hueso autólogo esponjoso en defectos creados en la cabeza de cerdos, contra hueso autólogo combinado con concentrado rico en plaquetas. En estudios microrradiográficos y de microscopia de luz encontraron que el hueso autólogo provee buenos resultados para rellenar los defectos óseos y cuando se utiliza en combinación con concentrado plaquetario produce resultados similares que el hueso autólogo solo y no significativamente mejores.³⁸ Arpornmaeklong y colaboradores publicaron la capacidad del plasma rico en plaquetas para provocar la diferenciación de las células madre mesenquimatosas en osteoblastos *in vivo* y lo compararon con la PMHr-2; encontraron que el plasma rico en plaquetas disminuye la actividad de la fosfatasa alcalina y el depósito de calcio, por lo que sugieren que el plasma rico en plaquetas inhibe la diferenciación osteoblástica de las células madre mesenquimatosas.³⁹

Ingeniería de tejidos óseos

En la actualidad la comunidad científica ha desarrollado la utilización de los principios básicos de la biología, química, matemáticas, física e ingeniería, para diseñar materiales y compuestos materiales con células para mejorar o asistir la reconstrucción quirúrgica de los tejidos dañados; las características de los diseños intentan replicar los procesos biológicos

básicos de los diferentes tejidos.⁴⁰⁻⁴² Estos conceptos se conocen como biomimética y la aplicación de los mismos para la restauración, reparación, reemplazo, montaje o regeneración de la función se conoce como *ingeniería de tejidos*.⁴²

El hueso formado por ingeniería de tejidos debe contener una matriz extracelular biomimética, células capaces de diferenciarse en osteoblastos y factores de crecimiento que envíen señales que promuevan el reclutamiento celular, la mitogénesis, la diferenciación y la renovación celular. Las matrices que funcionan como andamios para el crecimiento celular deben ser absorbibles y favorecer el anclaje y desarrollo de las células a los mismos, por lo general son polímeros sintéticos que cumplen con estas características y que, además, son fáciles de producir; la cantidad puede ser ilimitada y tiene potencial de degradación que les permite ser sustituidos por la regeneración tisular. En la actualidad no se cuenta todavía con un material sintético que cumpla con todas estas características, se encuentran en desarrollo los estudios que permitirán que estas tecnologías sean aplicables clínicamente; cuando esto suceda, su uso deberá estar basado en estudios que demuestren la seguridad, efectividad y costo-beneficio.^{43,44}

En el cuadro II se resumen las diferentes propiedades de los injertos óseos.

Panorama general

Dada la demanda cada vez mayor de injertos óseos, han surgido alternativas al injerto óseo autólogo. Si bien los más utilizados son los aloinjertos y xenoinjertos, se encuentran en desarrollo alternativas sintéticas conocidas como sustitutos óseos, de manera ideal éstos deben ser biocompatibles, biodegradables, osteoconductivos, osteoinductivos, con una estructura similar al hueso, de fácil uso y bajo costo. Estos productos varían en su composición, mecanismo de acción y

efectividad, su uso se debe basar en determinar la función que queremos que realicen, valorar el ambiente en el que van a ser colocados y emplearlos únicamente si cuentan con estudios que validen su seguridad. Es razonable pensar que una combinación de estas sustancias dará mejores resultados que el injerto autólogo de hueso, por lo que es de esperar que en los próximos años sea definido un nuevo estándar de oro.

Referencias

- Vacarro AR, Patel TC, Fischgrund J, Anderson DG, Truumees E, Herkowitz HN. A pilot study evaluating the safety and efficacy of OP-1 putty (shBMxP-7) as a replacement for iliac crest autograft in posterolateral lumbar arthrodesis for degenerative spondylolisthesis. *Spine* 2004;29:1885-1892.
- Khan S, Hidaka C, Sandhu HS, Girardi F, Cammisa F, Diwan AD. Gene therapy for spine fusion. *Orthop Clin North Am* 2000; 31:473-484.
- Gazdag AR, Lane JM, Glaser D, Forster RA. Alternatives to autogenous bone graft: efficacy and indications *J Am Acad Orthoped Surg* 1995;3:1-8.
- Whang PG, Wang JC. Bone graft substitutes for spinal fusion. *Spine J* 2003;3:155-165.
- Stevenson S. Biology of bone grafts. *Orthop Clin North Am* 1999; 30:543-552.
- Boden SD. The biology of posterolateral lumbar spinal fusion. *Orthop Clin North Am* 1998;29:603-619.
- Greenwald S, Boden S, Goldberg V, Khan Y, Laurencin C. Bone graft substitutes: facts, fictions and applications. *J Bone Joint Surg* 2001; 83:S98-103.
- Garza CP, Mendoza OF, Galván RM, Álvarez EL. Banco de hueso y tejidos: alta tecnología disponible para los ortopedistas mexicanos. *Acta Ortoped Mex* 2004;18:261-265.
- Safdar N, Khan F, Cammisa H Jr, Sandhu S, Ashish D, et al. The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg* 2005;13:77-86
- Cornell CN. Osteoconductive materials as substitutes for autogenous bone grafts. *Orthop Clin North Am* 1999;30:591-598.
- Boden S. Overview of the biology of lumbar spine fusion and principles for selecting a bone graft substitute. *Spine* 2002;27:26-31.
- Buchholz RW, Carlton A, Holmes R. Interporous hydroxyapatite as bone graft substitute in tibial plateau fractures. *Clin Orthop* 1989; 240:53-62.
- Cho DY, Lee WY, Sheu PC, Chen CC. Cage containing a biphasic calcium phosphate ceramic (Triosite) for the treatment of cervical spondylosis. *Surg Neurol* 2005;63:497-504.
- Urist MR. Bone formation by autoinduction. *Science* 1965;150:893-899.
- Ludwig SC, Boden SD. Osteoinductive bone graft substitutes for spinal fusion. *Orthop Clin North Am* 1999;30:635-645.
- Chapman MW, Buchholz R, Cornell C. Treatment of acute fractures with collagen-calcium phosphate graft material. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:495-502.
- Sandhu HS et al. Bone grafting for spinal fusion. *Orthop Clin North Am* 1999;30:685-698.
- Sassard WR, Eidman DK, Gray PM. Analysis of spine fusion utilizing demineralized bone matrix. *Orthop Trans* 1994;18:886-887.
- Nade S, Armstrong L, McCartney E, Baggaley B. Osteogenesis after bone marrow transplantation: the ability of ceramic materials to sustain osteogenesis from transplanted bone marrow cells: preliminary studies. *Clin Orthop* 1983;181:255-263.
- Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science* 1998;242:1528-1534.
- Sonobe J, Okubo Y, Kaihara S, Miyatake S, Bessho K. Osteoinduction by bone morphogenetic protein 2-expressing adenoviral vector: application of biomaterial to mask the host immune response. *Hum Gene Ther* 2004;15:659-668.
- Boden SD, Adeblick TA, Sandhu HS. The use of rhBMP-2 in interbody fusion cages. Definitive evidence of osteoinduction in humans: a preliminary report. *Spine* 2000;25:376-381.
- Vacarro AR, Patel TC, Fischgrund J, Anderson DG, Truumees E, Herkowitz HN, et al. A pilot study evaluating the safety and efficacy of OP-1 putty (shBMP-7) as a replacement for iliac crest autograft in posterolateral lumbar arthrodesis for degenerative spondylolisthesis. *Spine* 2004;29:1885-1892.
- Widemann B, Bamdad P, Holmer C, et al. Local delivery of growth factors from coated titanium plates increases osteotomy healing in rats. *Bone* 2004;34:862-868.
- De Biase P, Capanna R. Clinical applications of BMPs. *Injury* 2005; 36:43S-46S.
- Cook SD, Baffes GC, Wolfe MW, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-7 induces healing in a canine long-bone segmental defect model. *Clin Orthop* 1994;301:302-312.
- den Boer FC, Bramer JA, Blokhuis TJ, et al. Effect of recombinant human osteogenic protein-1 on the healing of a freshly closed diaphyseal fracture. *Bone* 2002;31:158-164.
- Mizumoto Y, Moseley T, Drews M, et al. Acceleration of regenerate ossification during distraction osteogenesis with recombinant human bone morphogenetic protein-7. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85A:124-130.
- Boden S. Bone graft and fusion-enhancing substances: practical applications of gene therapy. In: Vaccaro, ed. *Principles and Practice of Spine Surgery*. 1st ed. Philadelphia: Mosby; 2003. pp. 127-139.
- Paley D, Young MC, Wiley AM, Fornasieer VL, Jackson RW. Percutaneous bone marrow grafting of fractures and bone defects: an experimental study in rabbits. *Clin Orthop* 1986;208:300-311.
- Conolly J, Guse R, Lippiello L, Dehne R. Development of an osteogenic bone marrow preparation. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71:684-91.
- Muschler GF, Boehm C, Easley KA. Aspiration to obtain osteoblast progenitor cells from bone marrow: the influence of aspiration volume. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:1699-1709.
- Muschler GF, Nitto H, Boehm C, Easley KA. Age and gender related changes to cellularity of human bone marrow and the prevalence of osteoblastic progenitors. *J Orthop Res* 2001;19:117-125.
- Inoue K, Ohgushi H, Yoshikawa T, et al. The effects of aging on bone formation in porous hydroxyapatite: biochemical and histologic analysis. *J Bone Miner Res* 1997;12:989-994.
- Arpornmaeklong P, Kochel M, Depprich R, et al. Influence of platelet-rich plasma PRP on osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells: an *in vitro* study. *Int J Maxillofac Surg* 2004;33:60-70.
- Dietmar W, Huttmacher R, García A. Scaffold-based bone engineering by using genetically modified cells. *Gene* 2005;347:1-10.
- Doblaré M, García JM, Gómez MJ. Modelling bone tissue fracture and healing. *Eng Fract Mec* 2004;71:1809-1840.
- Mayer U, Joos U, Wiesmann P. Biological and biophysical principles in extracorporeal bone tissue engineering. I. *Int J Maxillofac Surg* 2004;33:325-332.
- Sun JS, Yueh-Hsiu S, Lin FH. The role of muscle-derived stem cells in bone tissue engineering. *Biomaterials* 2005;26:3953-3960.
- Orban J, Marra K, Hollinger J. Composition options for tissue-engineered bone. *Tissue Eng* 2002;8:529-539.