



Sustitutos óseos en ortopedia. Las sales de calcio y la matriz ósea desmineralizada

Dr. Raúl Álvarez San Martín*

Centro Médico ABC.

RESUMEN

Desde el punto de vista de los biomateriales; el hueso es una estructura compuesta, anisotrópica, porosa, que contiene células óseas y vasos sanguíneos embebidos en una matriz bifásica, formado por una combinación de mineral óseo, osteoide y células, que le dan al hueso su dureza, tenacidad y capacidad de regeneración. En cambio los biomateriales son todos aquellos insumos médicos obtenidos de manera sintética o natural (tejidos cadávericos), destinados a ser utilizados para interconectarse con los sistemas biológicos, con el fin de reparar, aumentar o reemplazar al hueso humano, cumpliendo con ciertas características como son la biocompatibilidad, bioactividad, biomimeticismo, biosensibilidad, bioabsorción, biodegradación, además de su osteoinducción, osteoconducción y osteointegración. Así en esta revisión se nombrarán las aplicaciones terapéuticas en Ortopedia de dos grandes grupos de biomateriales, tanto las sales de calcio (fosfatos, sulfatos e hidroxiapatita) como la matriz ósea desmineralizada a partir de sus principios biológicos relacionados.

Nivel de evidencia: V

Palabras clave: Biomateriales, hidroxiapatita, matriz ósea, ortopedia, injerto óseo.
(Rev Mex Ortop Ped 2014; 1:11-19)

SUMMARY

From biomaterials perspective, bone is porous, anisotropic and composite material, which biphasic matrix is embedded with bone cells and blood vessels, and formed by a combination of bone mineral, osteoid and cells with hardness, strength and regeneration properties. On contrary biomaterials are those natural (cadaveric) or synthetic medical issues, produced to be interconnected with biological systems, in order to repair, augment, or replace human bone, in accomplish with biocompatibility, bioactivity, biomimeticism, biosensitivity, bioabsorbability, biodegradation, and osteoinduction, osteoconduction and osteointegration also. In this review article will be named the basic science of those bone graft substitutes as calcium salts and demineralized bone matrix with therapeutic applications in orthopedic surgery.

Evidence level: V

Key words: Biomaterials, hydroxyapatite, bone matrix, orthopedic, bone graft.
(Rev Mex Ortop Ped 2014; 1:11-19)

INTRODUCCIÓN

Hueso. Desde el punto de vista de los biomateriales; el hueso es una estructura compuesta, anisotrópica, porosa, que contiene células óseas y vasos sanguíneos embebidos en una matriz bifásica.^{1,2} El hueso contiene tantos elementos orgánicos como pueden ser las fibras de colágena, lípidos, péptidos, proteínas, glicoproteínas, polisacáridos y citratos, así como aquellos

inorgánicos comprendiendo a los fosfatos de calcio, carbonatos, sodio, magnesio y sales de fluoruro principalmente. El componente orgánico principal (osteoid), lo constituyen varias proteínas que le confieren al hueso su capacidad de resistencia elástica, además de ser la matriz orgánica de deposición y crecimiento estructural de los minerales (el colágeno). Por otro lado, la fase inorgánica o mineral óseo, es una forma altamente sustituida de hidroxiapatita carbonatada $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, que en ocasiones también es formulada como $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, ya que son dos entidades moleculares. Dicha molécula representa el 99% del calcio y 80% del fósforo total del cuerpo humano.² Por tanto el hueso es una combinación de mineral óseo, osteoide y

* Especialista en Ortopedia. Centro Médico ABC.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/opediatria>

células, que le dan al hueso su dureza, tenacidad y capacidad de regeneración.³ Además la función mineral puede reemplazar a la función estructural, resultando en la pérdida de la integridad de la estructura ósea; así el hueso, como tejido vivo, requiere de actividades homeostáticas, que al ser interrumpidas por cualquier proceso patológico, el tejido puede sufrir degeneración y muerte.⁴ Así es necesario sustituirlo ya sea con hueso autólogo (y sus implicaciones)⁵ o con la opción de los biomateriales, en el marco biotecnológico más apegado a sus complejas características.

Biomateriales. Se considera en general que los biomateriales son todos aquellos materiales naturales o sintéticos destinados a interconectarse con los sistemas biológicos, con el fin de reparar, aumentar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo humano, todo en un marco seguro, fiable, económico y fisiológicamente aceptable. Pueden ser considerados como sustancias inertes, no viables (desde el punto de vista sistémico y farmacológico), con capacidad de ser utilizados como dispositivo médico.^{6,7}

Existen diversas familias o tipos de biomateriales como los metales y las aleaciones (p.ej. cobalto, titanio y acero inoxidable), las cerámicas (zirconia, alúmina, biovidrios, etc.) y los compuestos cerámico-metálicos (óxido de zirconio), los sustitutos óseos (fosfatos de calcio, sulfatos de calcio, hidroxiapatita), los dispositivos de carbono (nanofibras y nanotubos), los polímeros (acrilatos, polietilenos, polímeros biodegradables), la nueva gama de materiales compuestos (elastómeros, geles, matrices poliméricas, etc.) y los ortobiológicos (matriz ósea desmineralizada [MOD], plasma rico en plaquetas [PRP], hidrogeles, proteínas morfogenéticas [BMP's], médula ósea, etc.). Todos se pueden clasificar con base en su biocompatibilidad siendo así, inertes, bioactivos (biointeractivos), biomiméticos, biosensibles, bioabsorbibles, biodegradables, o para el caso de los tejidos osteotendinosos como aloinjertos y los ortobiológicos, que sean también osteoinductivos, osteoconductivos y osteointegradores.⁶⁻⁸

Los requerimientos de los biomateriales en ortopedia se concentran en tres grandes rubros: 1) compatibilidad (reacciones a los tejidos, cambios en sus propiedades mecánicas, químicas y físicas, su degradación con los potenciales cambios locales y sistémicos), 2) propiedades mecánicas (elasticidad, tensión, ductilidad, dureza, resistencia, deformidad, fatiga, etc.) y 3) manufactura (métodos de fabricación, calidad de las materias primas, obtención de superficies y texturas, capacidad de esterilización eficaz y segura, costo del producto, etc.).^{8,9} Por otro lado las respuestas biológicas de los tejidos al implante son diversas, así, si un material resulta ser tóxico,

el tejido de alrededor morirá, si el material es inerte y no tóxico se formará un tejido fibroso a su alrededor, si el material es no tóxico y bioactivo se formará una interfaz de unión, finalmente, si el material es no tóxico y se disuelve, el tejido de alrededor lo reemplazará.^{10,11}

Osteoconducción, osteoinducción y osteointegración. Es necesario recordar las capacidades biológicas que pueden ofrecer los aloinjertos y sustitutos óseos, para poder comprender su principio de aplicación.^{11,12} El término osteoconducción se refiere a la capacidad del injerto o sustituto óseo de proveer una superficie biocompatible, que se encuentra incluida en una estructura física o andamio que a su vez, permite el estímulo de las células primitivas, indiferenciadas y pluripotenciales para desarrollarse dentro de la línea celular osteoblástica/osteogénica. En cambio el término osteoinducción se refiere a la capacidad del injerto para permitir el reclutamiento de las células madre mesenquimales y su diferenciación hacia la línea osteoblástica/osteogénica. El término osteointegración se refiere al fenómeno biológico que ocurre entre los implantes ortopédicos y el hueso hospedero, por tanto se define como el anclaje directo de un implante a través de la formación de tejido óseo en la interfaz hueso-implante. La regeneración ósea, está facilitada por la angiogénesis y la porosidad, con tamaños óptimos de poro entre los 200 y 500 µm. La bioabsorción está facilitada por la microporosidad del injerto y los tamaños de poro (< 5 micrómetros son esenciales para la degradación de los sustitutos óseos), además de estar determinada su tasa o índice de reabsorción principalmente por su composición.¹¹⁻¹⁶

Sustitutos óseos

Sales de calcio. Las sales de fosfato de calcio son el componente mineral mayoritario del hueso, formando parte de un compuesto anisotrópico (biomineral embebido una matriz orgánica y agua).¹⁷ Dentro del grupo de las sales de fosfato de calcio (CaP), la hidroxiapatita (HA) es el componente en fase cristalina que termodinámicamente presenta mayor estabilidad en los fluidos corporales y posee la mayor similitud con la porción mineral ósea.¹⁸ El fosfato de calcio naturalmente está carbonatado y tiene HA deficiente en calcio con un índice de calcio-fósforo (índice Ca:P) menor de 1.67.^{17,18} La HA como biomaterial ha mostrado ser un compuesto sintético con excelente biocompatibilidad, afinidad por los polímeros y potencial osteogénico sin causar toxicidad sistémica, inflamación o reacción a cuerpo extraño.¹⁹ Por lo anterior es una opción adecuada para ser utilizado como sustituto óseo.²⁰ La HA puede obtenerse a partir de los esquele-

tos de animales, o ser sintetizada de manera sintética a través de diversas reacciones químicas y métodos físicos (p.ej. secos, húmedos, en alta temperatura y síntesis biogénica). Así se obtienen materiales con variantes de pureza, homogeneidad, composición y tamaño de partícula. Además existe una amplia variación en las propiedades mecánicas de los fosfatos de calcio sintético debido a los cambios en la estructura polícrstalina de los fosfatos de calcio relacionados a las distintas técnicas de manufactura.²¹ Por ejemplo, dependiendo de las condiciones de calentamiento, el fosfato de calcio se encuentra en forma de mono-, di-, tri- y tetra fosfato de calcio, puede ser hidroxiapatita de calcio (HA) o β-whitlokita ($\text{Ca}_9\text{Mg}(\text{PO}_4)_6(\text{HPO}_4)$) del sistema cristalino trigonal (trifosfato de calcio beta o β-TCP) o ambos. Otro aspecto importante es su variación en los índices de calcio-fósforo (índice Ca/P) siendo para la HA de 5/3 y para el β-TCP de 3/2.^{21,22}

Los procesos físicos de producción como el sinterizado de polvos, le proporcionan a la estructura de la HA propiedades de insolubilidad y puede convertirla en una cerámica dura y refractaria, con mejoras en sus propiedades de carga. Con lo anterior puede emplearse en huesos con alta tensión y compresión mecánicas como bloques prefabricados.²² Otros métodos de elaboración también permiten la obtención de pastas y fases líquidas llamadas «cementos» moldeables y que endurecen *in situ* al contacto con la temperatura de los tejidos.^{23,26,27} Además su biocompatibilidad, sus propiedades atóxicas, bioactivas, osteoconductivas, biodegradables, no inmunogénicas y no inflamatorias, la hacen un material preferente para implante óseo. Sin embargo, debido a sus propiedades biomecánicas (índice Ca/P = 10:6, densidad = 3,219 g/m³, módulo elástico = 40-117 Gpa, constante elástica de Poisson = 0.27, resistencia de compresión = 294 MPa, resistencia al doblamiento = 147 MPa, dureza = 3.43 GPa) no es recomendable utilizar a los cementos en sitios de carga, debido a que son materiales que tienen baja resistencia a la fractura, alta dureza y por tanto mayor fragilidad.²⁴

Se ha demostrado que el tamaño de los poros de un material con celdillas tiene importancia biológica. En los sustitutos con poros mayores de 150 μm es posible el crecimiento óseo hacia su interior, además del anclaje en el tejido circundante. Por tanto, ha sido muy importante que los poros presentes en la HA y en general en los fosfatos y sulfatos de calcio y algunos otros componentes como las cerámicas, sean de un tamaño fisiológico correcto para su biointegración. También la degradación varía de acuerdo a la composición de las sales de calcio (p. ej. cementos de

CaP/2 años, cementos de CaS/2-3 meses, HA sinterizada/>10 años).²⁵⁻²⁹ Otro aspecto es la elaboración de las partículas de nano hidroxiapatita o nHA (por sus gránulos de 67 nm) en comparación con la hidroxiapatita convencional (con gránulos 179 nm), ya que se ha mostrado una mejor osteoconducción y biointegración con partículas pequeñas.³⁰

Matriz ósea desmineralizada (MOD). La matriz ósea desmineralizada (*Demineralized Bone Matrix DBM*) fue definida en la década de los sesenta como la porción orgánica del hueso que contiene los complejos de proteínas óseas morfogenéticas (*Bone Morphogenic Proteins BMPs*) necesarias para la inducción ósea.³¹ Dichas proteínas forman parte de un grupo de factores de crecimiento pertenecientes a la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β).³² La matriz ósea desmineralizada es utilizada sola o en combinación como sustituto óseo para llenar defectos óseos secundarios a la pérdida ósea por secuelas de trauma, infecciones y tumores principalmente, o bien, como medio de expansión para injertos óseos. Cuando se busca combinar sus propiedades osteoinductivas con aquellas osteoblásticas, se puede mezclar la MOD heteróloga con un aspirado de médula ósea autóloga en cantidad no mayor de 1 a 2 mL. Es importante mencionar que un mayor aspirado no es proporcional a la cantidad de células progenitoras de osteoblastos, es decir, no aumenta la cantidad de células obtenidas a mayor volumen de médula ósea obtenida.³³

La actividad biológica de la MOD yace en la observación de su capacidad para formar hueso en tejidos blandos en modelos animales, o mejor dicho, la formación ectópica de hueso por autoinducción a partir de un sustrato orgánico óseo. El modelo de actividad biológica es realizado a partir de ensayos de osteoinducción *in vivo* (*mouse hamstring implant*), y aunque es un método estandarizado, reproducible y que es utilizado como predictor de desempeño y comportamiento clínico, tiene la limitante que su evaluación es través de un método histomorfométrico. La prueba consiste en utilizar un modelo de ratas a las cuales se les implanta 25 mg de MOD en el músculo de la pata trasera, el animal es sometido a la ausencia de cargas por un periodo de 28 días para después ser sacrificados, tomar radiografías y realizar cortes histológicos teñidos con tricrómico de Goldner, para luego ser observados bajo el microscopio.³⁴

La MOD es un aloinjerto proveniente de un hueso que es procesado para remover células, lípidos, tejido conectivo y componentes minerales a través de los procesos de lavado con antibióticos, descalcificación ácida, pulverización, liofilizado, radioesterilización

gamma (*sterility assurance level o SAL = 10⁻⁶*), además de agregar un transportador sintético. La MOD es un compuesto heterogéneo cuyo contenido puede variar dependiendo del fabricante, pero en general contiene colágenas tipo I con algunas tipo IV y X, proteínas no relacionadas al colágeno, factores de crecimiento, fosfato de calcio mineral (en aprox. 1-6%) y *detritus celulares*. Se ha observado que su rango de osteoinducción va en relación al tamaño de las partículas generadas, que a su vez dependen del método de procesamiento. El rango de las partículas oscila entre los 420 a 840 μm .³⁴⁻³⁷ La FDA de EUA la ha catalogado como «hueso alogénico desmineralizado liofilizado» (*demineralized freeze dried bone allograft o DFDBA*) y se han descrito varias aplicaciones terapéuticas.³⁶

El transportador es agregado a la MOD con el fin de obtener mejores capacidades físicas, como su moldeado, manipulación y reconstitución. Entre los tipos de transportador se encuentran los medios de fase reversa (copolímero biomédico termosensible, viscoso, permeable a la sangre, reabsorbible, resistente a la irrigación), el hidrogel termoplástico de colágena porcina no soluble, solventes anhidros miscibles en agua (p.ej. glicerol), la gelatina natural, los polímeros solubles en agua (p.ej. hialuronato de sodio) y los polímeros liberadores de calcio (p.ej. alginato de calcio).³⁷

Presentaciones y usos terapéuticos

Matriz ósea desmineralizada (MOD). El contexto clínico dictará su uso, así, si es necesario buscar la osteoinducción, es decir, que el tejido conectivo induzca un estímulo para la formación de hueso, es recomendable utilizar la MOD sola o en combinación con proteínas morfogenéticas extra, si lo que se busca es la osteoconducción a partir del implante, es decir, que la MOD sea el estímulo para la formación de hueso, es recomendable utilizar la MOD con minerales (p.ej. aloinjerto óseo pulverizado) y si se busca además la osteogénesis, como se mencionó, es posible agregar injertos autólogos (p.ej. médula ósea autóloga, sangre periférica o hueso esponjoso autólogo).^{32,33,36}

Por último, aunque es un error tratar de buscar soporte estructural óseo a partir del uso de la MOD en huesos de carga, sólo puede servir en tal circunstancia de manera relativa en huesos tubulares sin carga en combinación con minerales estructurales como aloinjerto de hueso pulverizado o en trozos (chips). La MOD es bioabsorbible en combinación con transportadores como los de origen mineral (p. ej. sulfatos o fosfatos), fibrilares o gelatina. Es útil en lavados quirúrgicos, se encuentra con medios de fase reversa

(MFR) o glicerina. Con esta última aunque no se ha reportado un solo caso clínico, se ha observado que el uso de la glicerina en pediatría tiene el riesgo de generar insuficiencia renal, por lo que no es recomendable utilizar MOD con glicerina en dicha población.^{101,103}

Sales de calcio. De manera comercial podemos encontrar diversas combinaciones de sales de calcio, una de ellas es el llamado cemento óseo, que consiste en una mezcla de fosfato monocálcico ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$), carbonato de calcio (CaCO_3) y fosfato tricálcico $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, aunque también las hay con fosfato tetracálcico ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ o hilgenstockita) y fosfatos dicálcicos (di-hidrato/brushita y anhidro/monetita). Su presentación es en polvo, que al ser combinado con solución fisiológica puede formar una pasta de consistencia líquida y por tanto, moldeable de manera intraoperatoria, y que se endurece para formar un material de HA o parecido a la HA, de manera rápida, en condiciones fisiológicas (pH intersticial = 7.35) y además con la ventaja en comparación con el cemento óseo de polimetil-metacrilato (PMMA), que su reacción es isotérmica, evitando así el daño tisular por calentamiento excesivo. En algunos casos (por tipo de presentación de fosfatos) se puede acortar el tiempo de endurecimiento de 20 a 5 minutos aplicando a la mezcla 0.25 M de ácido fosfórico en lugar de agua. La mezcla breve del polvo (en 15-20 min) resulta en un material formado por HA microporosa, no cerámica, insoluble en agua, en un periodo total aproximado de 4 horas, para luego obtener sus propiedades biomecánicas definitivas después de 48 horas. La HA sintética formada en el cemento óseo tiene una resistencia a la compresión igual o superior (10-100 MPa) a la del hueso esponjoso, no siendo así para las fuerzas de tensión (1-10 MPa) que resultan bajas. Debido a su insolubilidad en medio fisiológico, el cemento óseo de HA sintética es lento y difícil de remodelar (bioabsorber), por lo que puede permanecer de manera indefinida en el hueso. Otra presentación son los bloques y gránulos de fosfato de calcio compuestos en su gran mayoría por fosfato tricálcico con o sin HA, formados por sinterización. El resultado son bloques sólidos de estructura altamente cristalina con porosidad e interconexiones similares a las del hueso.^{26,27}

El sulfato de calcio contrario al fosfato de calcio, es reabsorbible y sustituido por hueso hospedero en un periodo aproximado de 12 semanas, por lo que sólo pueden ser utilizados como medio de expansión de injertos o como relleno de huecos óseos por pérdida de tejido en huesos que no sean de carga, ya que condicionan el colapso óseo por pérdida de resistencia a la compresión en superficies y zonas de carga (p. ej. zonas metáfisisarias).²⁶

La HA sustituida principalmente por sílice (Si) y magnesio (Mg), se ha comenzado a crear a partir de la sustitución iónica (p. ej. PO_4^- por SiO_4^-) para llenar defectos de espacio por pérdida ósea. El sílice ha mostrado favorecer la deposición de colágena y cristales de HA en el hueso normal, así como la estimulación de las células osteoprogenitoras y mesenquimatosas para la osteogénesis, en cambio el magnesio favorece procesos como su propia reabsorción rápida (p. ej. 18 meses), la remodelación ósea y osteogénesis. También otras presentaciones se han asociado a compuestos como los vidrios bioactivos bioabsorbibles, osteoinductivos y osteoconductivos compuestos por óxido de sílice, óxido de calcio y fósforo, y HA-colágena con propiedades osteoconductivas.^{38,39}

Los contextos clínicos más utilizados y reportados hasta la fecha, son en su mayoría en poblaciones adultas, donde se busca el aporte de materiales con capacidades tanto osteoinductivas como osteoconductivas o ambos. Los contextos más investigados son en traumatología,⁴⁰⁻⁴⁵ principalmente para las fracturas de radio distal,⁴⁶⁻⁵⁵ fracturas de cadera,⁵⁶⁻⁶¹ fracturas de meseta tibial,⁶²⁻⁶⁶ en cirugía de columna como artrodesis⁶⁷⁻⁷⁸ y plastias⁷⁹⁻⁸³ vertebrales, en oncología ortopédica (p. ej. lesiones tumorales benignas agresivas y malignas de bajo grado),⁸⁴⁻⁹⁶ así como algunos reportes de casos en cirugía de soporte estructural óseo como en osteotomías innominadas⁹⁷ y cirugía articular.⁹⁸⁻¹⁰⁰ El estudio de revisión sistematizada más grande hasta ahora realizado, fue el de Kurien y colaboradores¹⁰¹ en Inglaterra, donde se evaluó a los estudios de empleo terapéutico con sus niveles de evidencia, incluyó los datos de 59 sustitutos óseos producidos por 17 compañías (sales de calcio y MOD). El estudio concluyó que existen tan sólo cuatro productos de calcio (pasta de fosfato de calcio, biovidrio en cemento, cemento de fosfato de calcio y tricalcio beta con colágena tipo I), que han mostrado su uso quirúrgico-terapéutico con resultados similares o superiores al empleo del injerto óseo autólogo en diversos contextos clínicos (evidencia nivel I), principalmente en la cirugía de columna (artrodesis) y traumatología (defectos óseos).

CONCLUSIONES

A pesar de que existe una gran cantidad de productos disponibles para la reconstrucción ósea por secuelas de patologías traumáticas y ortopédicas variadas y de su aprobación para su uso terapéutico en

la reconstrucción ósea, sólo existen algunos cuantos estudios que evalúan su efectividad terapéutica en el contexto clínico con niveles de evidencia y recomendaciones terapéuticas (muchas no concluyentes), siendo favorecidas las justificaciones de su uso con base en resultados mostrados en estudios *in vitro* o en animales. En la actualidad existen pocos estudios clínicos que aportan evidencia clara sobre los usos de los sustitutos óseos en ortopedia pediátrica a pesar de la vasta disponibilidad comercial (aprox. 60 productos de calcio y 32 de MOD).¹⁰² Es probable que esto se deba a la dificultad para la reproducción de los resultados, la variabilidad biológica de los pacientes injertados y los métodos de valoración sobre la eficacia terapéutica y los diversos contextos clínicos en los que son utilizados.¹⁰¹⁻¹⁰³ Por tanto es importante generar mayor cantidad de estudios en contextos clínicos controlados, para dilucidar su verdadero potencial biológico reconstructor o regenerador, su eficacia terapéutica y los riesgos biológicos, así como también identificar los efectos adversos (inherentes al procesamiento o fabricación), los eventos adversos (inherentes a su aplicación en los humanos), además de establecer los protocolos de actuación ante una alerta sanitaria (p. ej. trazabilidad del banco de tejidos, instancia procesadora o fabricadora, búsqueda de donador-receptor, así como el potencial retiro de circulación de los tejidos o insumos de salud con riesgo biológico establecido).

En el contexto clínico es necesario tener siempre en cuenta el objetivo común de la reconstrucción ósea cuando se utilizan los sustitutos óseos, siempre basados no en la marca comercial del producto, sino en el principio biológico y fisiológico de la reparación ósea que se intenta obtener. Así en el contexto clínico podemos encontrar diversas situaciones, como el relleno de cavidades (tumor), establecer la unión ósea (artrodesis, artrorisis, pseudoartrosis, fracturas, osteotomías), en tratamientos de infección ósea o incluso la modificación plástica/anatómica (p. ej. revisión de implantes por osteólisis, plastia acetabular en Perthes o displasia acetabular, etc.). También es necesario considerar las limitantes y las propiedades que pueden aportar cada uno de los sustitutos óseos.

Así basados en la osteoconducción podemos considerar a todos aquellos sustitutos que aporten un andamio para la colonización celular del hospedero, que perpetúe el hueso nativo y que aporte un sustento mineral biocompatible o susceptible de remodelación (bioabsorbible) como las sales de calcio. Si dichas sales en su presentación ameritan ser utilizadas en cavidades de huesos sin carga, deberán ser em-

paquetadas, trozadas o convertidas en partículas de diferentes dimensiones, o depositadas como cementos óseos. También será necesario seguir los principios del manejo de aloinjertos en cavidades, como la hidratación del liofilizado previa a su implantación con solución fisiológica (bloques, «chips» y cementos), el triturado estandarizado (mecánico en molino óseo o rímas) o manual (gubias o mortero), para la obtención de partículas de tamaño específico, la realización del empaquetado por compactación en cavidades y considerar el tamaño del hueco por llenar (p. ej. $< 5 \text{ cm} = \text{adecuada compactación}$ o $> 5 \text{ cm} \geq \text{probabilidad de absorción de sustitutos solos}$, por lo que se prefieren injertos óseos autólogos tricorticales, o bien, bloques sinterizados de hidroxiapatita), además de contemplar si la cavidad puede mantener la contención del sustituto (p. ej. el cemento óseo líquido de sales de calcio en fracturas con corticales dañadas versus pellets mecanizados) o bien, si el sustituto óseo es demasiado frágil para ser sometido a cargas fisiológicas (p. ej. > reabsorción de polvos radioesterilizados liofilizados de hidroxiapatita o de cementos óseos de sulfatos de calcio en huesos de carga, o aplicación de MOD compresible, por lo que no deben ser usados para brindar apoyo estructural).

Al igual que con los aloinjertos óseo, el sitio de colocación del sustituto óseo deberá estar libre de infección y contar con lechos tisulares vascularizados (sangrantes) o estar libre de proceso neoplásico, para asegurar la llegada de nutrientes, células y complejos inmunes a la cavidad o zona afectada o prevenir recidivas tumorales y asegurar que ocurran (de acuerdo a su composición química y métodos de procesamiento en el banco de tejidos) los fenómenos de inflamación, revascularización, osteogénesis, remodelación e incorporación al esqueleto hospedador.

Si lo que se busca es lograr un aporte estructural para cargas o fusión (p. ej. artrodesis, artrorriasis) usualmente se buscan injertos óseos autólogos, aloinjertos frescos congelados, o también sustitutos óseos en bloque (hidroxiapatita) y para articulaciones pequeñas, aquellos de lenta absorción (fosfatos de calcio). Los aloinjertos óseos grandes (lajas o en bloque) deben ser susceptibles de fijación con implantes (placas, tornillos o calvillos), ya que la prioridad es la estabilidad biomecánica del aloinjerto, lograr una adecuada compresión con la interfaz del hueso hospedero y brindar el aporte mineral u orgánico o ambos, junto a los sustitutos, y no sólo estos últimos. Aunque para tales casos existen opciones con mejores resultados como los injertos vascularizados o el transporte óseo.

Para el caso de la osteoinducción se pueden considerar a todos aquellos sustitutos óseos que estimulen la diferenciación celular osteoblástica para la formación de hueso nuevo. Por tanto, lo que se busca es el estímulo biológico a través de factores de crecimiento y de diferenciación celular, como aquellos encontrados en la matriz ósea desmineralizada (p. ej las proteínas morfogenéticas), que en raras ocasiones se utiliza sola, (fracturas, artrodesis, defectos óseos $< 3 \text{ cm}$), pues generalmente, se combina con aloinjerto óseo o incluso con factores recombinantes añadidos (p. ej. BMPrh-2).

Para el caso de lechos óseos con antecedente de infección, será prioritario comprobar la ausencia de ésta, antes de colocar cualquier sustituto, debido a que son zonas no vasculares y pueden permitir el establecimiento de bacterias. En la actualidad se están investigando sustitutos óseos mezclados con antibióticos termoestables, abundantes en grupos carboxilo y con actividad *in situ* en forma de sistemas de liberación al medio fisiológico (p. ej. con hidroxiapatita en cubiertas biomiméticas) y algunos otros resistentes al lavado mecánico como aquellos que contienen medios de fase reversa (MOD); sin embargo, la terapia antibiótica intravenosa, el aseo quirúrgico y lavado mecánico de los tejidos, el cemento de polimetilmacrilato (PMMA) con antibióticos, los injertos autólogos y en últimos años, los aloinjertos óseos liofilizados radioesterilizados mezclados con antibióticos y sistemas de aspiración por presión negativa (VAC) mantienen el dominio de los esquemas de tratamiento.

La mezcla de los sustitutos óseos se puede realizar buscando aportar ambas propiedades biológicas (osteoinducción y osteoconducción), al combinar una sal de calcio como la hidroxiapatita o el fosfato de calcio con la matriz ósea desmineralizada. Así la combinación puede permitir, en teoría, el aporte de las propiedades de osteoinducción, osteoconducción y expansión física del injerto, es decir, aportar una fase mineral con una fase orgánica en un constructo moldeable.

Aunque estas mezclas no están disponibles aún de manera comercial, sí es posible encontrarlas como práctica médica quirúrgica transoperatoria, referida como «cóctel de antibióticos y/o factores de crecimiento»; sin embargo, las desventajas son que los efectos de interacción del contenido no son predecibles o reproducibles y mantienen la falta de conocimiento sobre los efectos fisiológicamente potenciadores o deletéreos.

Otra propiedad y recurso es aplicar células osteoblásticas a través de un baño del sustituto *in situ* o la mezcla con él, previa a la implantación. Las células

son provenientes de la médula ósea autóloga, obtenida por aspirado en el mismo tiempo quirúrgico o de manera electiva con expansión de clona en biorreactores celulares, con el fin de crear una fase artificial de osteogénesis, es decir, aportando células autólogas (osteoblastos) al sustituto óseo con el fin de que se produzca la formación de hueso nuevo a partir de las propiedades de osteoinducción de la fase orgánica y de osteoconducción de la fase mineral.

En resumen, hoy en día podemos hablar en Ortopedia de la ingeniería en tejidos transoperatorios, buscando crear con las opciones terapéuticas disponibles el estándar biológico (que es hasta ahora el hueso autólogo), pero con la ventaja de no tener las limitantes de comorbilidad de procuración de éste como fracturas, sangrado, dolor e infección y la limitante de la obtención de cantidades insuficientes de tejido.

Referencias

1. Service RF. Tissue engineers build new bone. *Science*. 2000; 289: 1498-1500.
2. Peppas NA, Langer R. New challenges in biomaterials. *Science*. 1994; 263: 1715-1720.
3. Dimitriou R, Tsiridis E, Giannoudis PV. Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury*. 2005; 36: 1392-1404.
4. Katz JL. Anisotropy of Young's modulus of bone. *Nature*. 1980; 283: 106-107.
5. Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, Bucknell AL, Davino NA. Complications of iliac crest bone graft harvesting. *Clin Orthop Relat Res*. 1996; 329: 300-309.
6. Navarro M, Michiardi A, Castaño O et al. Review. Biomaterials in orthopedics. *J R Soc Interface*. 2008; 5: 1137-1158.
7. Behera AP, Mishra SC. Classification of biomaterials used in medicine. *Int J Adv Applied Sci*. 2012; 1(3): 31-35.
8. Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am*. 2002; 84(3): 454-464.
9. Narayan R. Chapter 1. Overview of biomaterials and their use in medical devices. In: ASM Handbook, Volume 23: *Materials for medical devices*. Ohio, USA: ASM International, Materials Park; 2012.
10. Anderson JM. Biological responses to materials. *Annu Rev Mater Res*. 2001; 31: 81-110.
11. Nandi SK, Roy S, Mukherjee P et al. Orthopaedic applications of bone graft & graft substitutes: a review. *Indian J Med Res*. 2010; 132: 15-30.
12. Delloye C, Cornu O, Druez V, Barbier O. Bone allografts: what they can offer and what they cannot. *J Bone Joint Surg [Br]*. 2007; 89-B: 574-579.
13. Golish SR, Mihalko WM. Principles of biomechanics and biomaterials in orthopaedic surgery. American Academy of Orthopaedic Surgeons AAOS. Instructional Course Lecture. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2011; 93-A(2): 207-212.
14. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J*. 2001; (10): S96-S101.
15. Blom A. Mini-symposium: fracture healing. (v) which scaffold for which application? *Curr Orthop*. 2007; 21: 280-287.
16. Oh S, Oh N, Appleford M, Ong JL. Bioceramics for tissue engineering applications. A review. *Am J Biochem Biotech*. 2006; 2(2): 49-56.
17. Posner AS. Crystal chemistry of bone mineral. *Physiol Rev*. 1969; 40: 760-792.
18. Posner AS, Betts F. Synthetic amorphous calcium phosphate and its relation to bone mineral structure. *Acc Chem Res*. 1975; 8: 273-281.
19. Jagdale PN, Bamane SR. Calcium hydroxyapatite bioceramics and evaluation of their in vitro biocompatibility. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2011; 2(1): 180-186.
20. Holmes DE, Bucholz RW, Mooney V. Porous hydroxyapatite as a bone graft substitute in metaphyseal defects. *J Bone Jnt Surg*. 1986; 68: 904-911.
21. Sadat-Shojaei M, Khorasani MT, Dinpanah-Khoshdargi E, Jamshidi A. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomater*. 2013; (9): 7591-7621.
22. Orlovskii VP, Komlev VS, Barinov SM. Hydroxyapatite and hydroxyapatite-based ceramics. *Inorg Mat*. 2002; 38(10): 973-984.
23. Jarcho M. Retrospective analysis of hydroxyapatite development for oral implant applications. *Dental Clinics North Am*. 1992; 36(1): 19-26.
24. Knubovets R. Structural mineralogy and properties of natural phosphates. *Rev Chem Engineering*. 1993; 9(3-4): 161-216.
25. Müller L, Conforto E, Caillard D, Müller FA. Biomimetic apatite coatings-carbonate substitution and preferred growth orientation. *Biomat Eng*. 2007; 24: 462-466.
26. Dorozhkin SV. Self-setting calcium orthophosphate formulations: cements, concretes, pastes and putties. *Int J Mat Chem*. 2011; 1(1): 1-48.
27. Temenoff JS, Mikos AG. Injectable biodegradable materials for orthopedic tissue engineering. *Biomaterials*. 2000; 21: 2405-2412.
28. Barinov SM, Komlev VS. Calcium phosphate bone cements. *Inorg Mat*. 2011; 47(13): 1470-1485.
29. Yoshikawa H, Tamai N, Murase T, Myoui A. Review. Interconnected porous hydroxyapatite ceramics for bone tissue engineering. *J R Soc Interface*. 2009; 6: S341-S348.
30. Sanosh KP, Chu M, Balakrishnan A et al. Preparation and characterization of nano-hydroxyapatite powder using sol-gel technique. *Bull Mater Sci*. 2009; 32(5): 465-470.
31. Urist MR. Bone formation by autoinduction. *Science*. 1965; 150(3698): 893-899.
32. Cheng H, Jiang W, Phillips FM et al. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMP's). *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85: 1544-1552.
33. Muschler GF, Sengezer M, Celikoz B et al. Aspiration to obtain osteoblast progenitor cells from human bone marrow: the influence of aspiration volume. *J Bone Joint Surg Am*. 1997; 79: 313-318.
34. Peterson B, Whang PG, Iglesias R et al. Osteoinductivity of commercially available bone matrix. *J Bone Joint Surg Am*. 2004; 86: 2243-2250.
35. Kanakaris NK, Giannoudis PV. Clinical application of bone morphogenetic proteins: current evidence. *J Surg Orthop Adv*. 2008; 17: 133-146.
36. Bostrom MP, Seigerman DA. The clinical use of allografts, demineralized bone matrices, synthetic bone graft substitutes and osteoinductive growth factors: a survey study. *Hosp Spec Surg J*. 2005; (1): 9-18.
37. Gruskin E, Doll BA, Futrell FW et al. Demineralized bone matrix in bone repair: history and use. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012; 64(12): 1063-1077.
38. Webster TJ, Ergun C, Doremus RH, Bizios R. Hydroxyapatite with substituted magnesium, zinc, cadmium, and

- yttrium-II. Mechanisms of osteoblast adhesion. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2002; 59(2): 312-317.
39. Webster TJ, Massa-Schlueter EA, Smith JL, Slamovich EB. Osteoblast response to hydroxyapatite doped with divalent and trivalent cations. *Biomaterials*. 2004; 25(11): 2111-2121.
 40. Bajammal SS, Zlowodzki M, Lelwica A et al. The use of calcium phosphate bone cement in fracture treatment: a meta-analysis of randomized trials. *J Bone Joint Surg [Am]*. 2008; 90-A: 1186-1196.
 41. Cheung S, Westerheide K, Ziran B. Efficacy of contained metaphyseal and periarticular defects treated with two different demineralized bone matrix allografts. *Int Orthop*. 2003; 27(1): 56-59.
 42. Dickson KF, Friedman J, Buchholz JG, Flandry FD. The use of BoneSource hydroxyapatite cement for traumatic metaphyseal bone void filling. *J Trauma*. 2002; 53: 1103-1108.
 43. Larsson S, Bauer TW. Use of injectable calcium phosphate cement for fracture fixation: a review. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; (395): 23-32.
 44. Wilkins RM, Kelly CM. The effect of allomatrix injectable putty on the outcome of long bone applications. *Orthopedics*. 2003; 26(Suppl): 567-570.
 45. Ziran BH, Smith WR, Morgan SJ. Use of calcium-based demineralized bone matrix/allograft for nonunions and posttraumatic reconstruction of the appendicular skeleton: preliminary results and complications. *J Trauma*. 2007; 63: 1324-1328.
 46. Cassidy C, Jupiter JB, Cohen M et al. Norian SRS cement compared with conventional fixation in distal radial fractures: a randomized study. *J Bone Joint Surg [Am]*. 2003; 85-A: 2127-2137.
 47. Handoll HH, Watts AC. Bone grafts and bone substitutes for treating distal radial fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 2: CD006836.
 48. Jeyam M, Andrew JG, Muir LT, McGovern A. Controlled trial of distal radial fractures treated with a resorbable bone mineral substitute. *J Hand Surg Br*. 2002; 27: 146-149.
 49. Kopylov P, Adalberth K, Jonsson K, Aspenberg P. Norian SRS versus functional treatment in redisplaced distal radial fractures: a randomized study in 20 patients. *J Hand Surg Br*. 2002; 27: 538-541.
 50. Kopylov P, Runqvist K, Jonsson K, Aspenberg P. Norian SRS versus external fixation in redisplaced distal radial fractures: a randomized study in 40 patients. *Acta Orthop Scand*. 1999; 70: 1-5.
 51. Ladd AL, Pliam NB. The use of bone graft substitutes in distal radius fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. 1999; 7: 279-290.
 52. Sanchez-Sotelo J, Munuera L, Madero R. Treatment of fractures of the distal radius with a remodelable bone cement: a prospective, randomised study using Norian SRS. *J Bone Joint Surg [Br]*. 2000; 82-B: 856-863.
 53. Suhm N, Gisep A. Injectable bone cement augmentation for treatment of distal radius fractures: a review. *J Orthop Trauma*. 2008; 22(8 Suppl): S121-S125.
 54. Tyllianakis ME, Panagopoulos A, Giannikas D, Megas P, Lambiris E. Graft supplemented, augmented external fixation in the treatment of intra-articular distal radial fractures. *Orthopedics*. 2006; 29: 139-144.
 55. Zimmermann R, Gabl M, Lutz M et al. Injectable calcium phosphate bone cement Norian SRS for the treatment of intra-articular compression fractures of the distal radius in osteoporotic women. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2003; 123: 22-27.
 56. Mattsson P, Alberts A, Dahlberg G et al. Resorbable cement for the augmentation of internally-fixed unstable trochanteric fractures: a prospective, randomised multicentre study. *J Bone Joint Surg [Br]*. 2005; 87-B: 1203-1209.
 57. Mattsson P, Larsson S. Stability of internally fixed femoral neck fractures augmented with resorbable cement: a prospective randomized study using radiostereometry. *Scand J Surg*. 2003; 92: 215-219.
 58. Mattsson P, Larsson S. Unstable trochanteric fractures augmented with calcium phosphate cement: a prospective randomized study using radiostereometry to measure fracture stability. *Scand J Surg*. 2004; 93: 223-228.
 59. Mattsson P, Larsson S. Calcium phosphate cement for augmentation did not improve results after internal fixation of displaced femoral neck fractures: a randomized study of 118 patients. *Acta Orthop*. 2006; 77: 251-256.
 60. Blom AW, Wylye V, Livesey C et al. Impaction bone grafting of the acetabulum at hip revision using a mix of bone chips and a biphasic porous ceramic bone graft substitute. *Acta Orthop*. 2009; 80: 150-154.
 61. De Ridder V, Kerver B, Poser B. Posterior wall acetabular fractures: augmentation of comminuted and impacted cancellous bone with Norian SRS, a carbonated apatite cement. *Eur J Trauma*. 2003; 29: 369-374.
 62. Jubel A, Andermahr J, Mairhofer J et al. Use of the injectable bone cement Norian SRS for tibial plateau fractures: results of a prospective 30-month follow-up study. *Orthopäde*. 2004; 33(8): 919-927.
 63. Lobenhoffer P, Gerich T, Witte F, Tscherne H. Use of an injectable calcium phosphate bone cement in the treatment of tibial plateau fractures: a prospective study of twenty-six cases with twenty-month mean follow-up. *J Orthop Trauma*. 2002; 16: 143-149.
 64. Russell TA, Leighton RK. Comparison of autogenous bone graft and endothermic calcium phosphate cement for defect augmentation in tibial plateau fractures: a multicenter, prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg [Am]*. 2008; 90-A: 2057-2061.
 65. Simpson D, Keating JF. Outcome of tibial plateau fractures managed with calcium phosphate cement. *Injury*. 2004; 35: 913-918.
 66. Engel T, Lill H, Korner J, Verheyden P, Josten C. Tibial plateau fracture: biodegradable bone cement-augmentation. *Unfallchirurg*. 2003; 106-2: 97-101.
 67. Alexander DL, Manson NA, Mitchell MJ. Efficacy of calcium sulfate plus decompression bone in lumbar and lumbosacral spinal fusion: preliminary results in 40 patients. *Can J Surg*. 2001; 44: 262-266.
 68. Cammisa FP Jr, Lowery G, Garfin SR, et al. Two-year fusion rate equivalency between Grafton DBM gel and autograft in posterolateral spine fusion: a prospective controlled trial employing a side-by-side comparison in the same patient. *Spine*. 2004; 29: 660-666.
 69. Chen CL, Liu CL, Sun SS et al. Posterolateral lumbar spinal fusion with autogenous bone chips from laminectomy extended with OsteoSet. *J Chin Med Assoc*. 2006; 69: 581-584.
 70. Epstein NE. Beta tricalcium phosphate: observation of use in 100 posterolateral lumbar instrumented fusions. *Spine J*. 2009; 9: 630-638.
 71. Girardi FP, Cammisa FP Jr. The effect of bone graft extenders to enhance the performance of iliac crest bone grafts in instrumented lumbar spine fusion. *Orthopedics*. 2003; 26(Suppl): 545-548.
 72. Le Huec JC, Lesprit E, Delavigne C, et al. Tri-calcium phosphate ceramics and allografts as bone substitutes for

- spinal fusion in idiopathic scoliosis as bone substitutes for spinal fusion in idiopathic scoliosis: comparative clinical results at four years. *Acta Orthop Belg.* 1997; 63: 202-211.
73. Lerner T, Bullmann V, Schulte TL, Schneider M, Liljenqvist U. A level-1 pilot study to evaluate of ultraporous beticalcium phosphate as a graft extender in the posterior correction of adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2009; 18: 170-179.
 74. Niu CC, Tsai TT, Fu TS et al. A comparison of posterolateral lumbar fusion comparing autograft, autogenous laminectomy bone with bone marrow aspirate, and calcium sulphate with bone marrow aspirate: a prospective randomized study. *Spine.* 2009; 34: 2715-2719.
 75. Petruskevicius J, Nielsen S, Kaalund S, Knudsen PR, Overgaard S. No effect of Osteoset, a bone graft substitute, on bone healing in humans: a prospective randomized double-blind study. *Acta Orthop Scand.* 2002; 73: 575-578.
 76. Ploumis A, Albert TJ, Brown Z, Mehbod AA, Transfeldt EE. Healos graft carrier with bone marrow aspirate instead of allograft as adjunct to local autograft for posterolateral fusion in degenerative lumbar scoliosis: a minimum 2-year follow-up study. *J Neurosurg Spine.* 2010; 13-2: 211-215.
 77. Sassard WR, Eidman DK, Gray PM et al. Augmenting local bone with Grafton demineralized bone matrix for posterolateral lumbar spine fusion: avoiding second site autologous bone harvest. *Orthopedics.* 2000; 23: 1059-1064.
 78. Vaccaro AR, Stubbs HA, Block JE. Demineralized bone matrix composite grafting for posterolateral spinal fusion. *Orthopedics.* 2007; 30: 567-570.
 79. Bae H, Shen M, Maurer P, et al. Clinical experience using Cortoss for treating vertebral compression fractures with vertebroplasty and kyphoplasty: twenty-four-month follow-up. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010; 35: E1030-E1036.
 80. Grafe IA, Baier M, Nöldge G et al. Calcium-phosphate and polymethylmethacrylate cement in long-term outcome after kyphoplasty of painful osteoporotic vertebral fractures. *Spine.* 2008; 33: 1284-1290.
 81. Hillmeier J, Meeder PJ, Nöldge G et al. Balloon kyphoplasty of vertebral compression fractures with a new calcium phosphate cement. *Orthopäde.* 2004; 33: 31-39.
 82. Maestretti G, Cremer C, Otten P, Jakob RP. Prospective study of standalone balloon kyphoplasty with calcium phosphate cement augmentation in traumatic fractures. *Eur Spine J.* 2007; 16: 601-610.
 83. Middleton ET, Rajaraman CJ, O'Brien DP, Doherty SM, Taylor AD. The safety and efficacy of vertebroplasty using Cortoss cement in a newly established vertebroplasty service. *Br J Neurosurg.* 2008; 22: 252-256.
 84. Choy WS, Kim KJ, Lee SK, Yang DS, Park HJ. Treatment for hand enchondroma with curettage and calcium sulfate pellet (OsteoSet®) grafting. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2012; 22: 295-299.
 85. Clayer M. Injectable form of calcium sulphate as treatment of aneurysmal bone cysts. *ANZ J Surg.* 2008; 78(5): 366-370.
 86. Gitelis S, Virkus W, Anderson D, Piasecki P, Yao TK. Functional outcomes of bone graft substitutes for benign bone tumors. *Orthopedics.* 2004; 27(Suppl): 141-144.
 87. Joeris A, Ondrus S, Planka L, Gal P, Slongo T. ChronOS inject in children with benign bone lesions: does it increase the healing rate? *Eur J Pediatr Surg.* 2010; 20: 24-28.
 88. Kim JH, Oh JH, Han I et al. Grafting using injectable calcium sulfate in bone tumor surgery: comparison with de-mineralized bone matrix-based grafting. *Clin Orthop Surg.* 2011; 3: 191-201.
 89. Mankin HJ, Gebhardt MC, Jennings LC et al. Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors. *Clin Orthop Relat Res.* 1996; 324: 86-97.
 90. Mirzayan R, Panossian V, Avedian R, Forrester DM, Menendez LR. The use of calcium sulfate in the treatment of benign bone lesions: a preliminary report. *J Bone Joint Surg [Am].* 2001; 83-A: 355-358.
 91. Peltier LF, Jones RH. Treatment of unicameral bone cysts by curettage and packing with plaster-o-paris pellets. *J Bone Joint Surg (Am).* 1978; 60-Am(6): 820-822.
 92. Saika KC, Bhattacharya TE, Bhuyan SK et al. Calcium phosphate ceramics as bone graft substitutes in filling bone tumor defects. *Indian J Orthop.* 2008; 42(2): 169-172.
 93. Shindler OS, Cannon SR, Briggs TWR, Blunn GW. Composite ceramic bone graft substitute in the treatment of locally aggressive benign bone tumours. *J Orthop Surg.* 2008; 16(1): 66-74.
 94. Ultraporous beta-tricalcium phosphate alone or combined with bone marrow aspirate for benign cavity lesions: comparison in a prospective randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg (Am).* 2013; 95(2): 158-166.
 95. Van Hoff C, Samora JB, Griesser MJ et al. Effectiveness of ultraporous beta-tricalcium phosphate (vitoss) as bone graft substitute for cavity defects in benign and low-grade malignant bone tumors. *Am J Orthop.* 2012; 41: 20-23.
 96. Yamamoto T, Onga T, Marui T, Mizuno K. Use of hydroxyapatite to fill cavities after excision of benign bone tumours. *J Bone Joint Surg (Br).* 2000; 82-B: 1117-1120.
 97. Amemiya M, Kikkawa I, Watanabe H et al. The use of hydroxyapatite blocks for innominate osteotomy: a report of three cases. *J Orthop Sur.* 2008; 16(2): 237-240.
 98. Aulakh TS, Jayasekera N, Kuiper JH, Richardson JB. Long-term clinical outcomes following the use of synthetic hydroxyapatite and bone graft in impaction in revision hip arthroplasty. *Biomaterials.* 2009; 30: 1732-1738.
 99. Hamadouche M, Karoubi M, Dumaine V, Courpied JP. The use of fibre-based demineralised bone matrix in major acetabular reconstruction: surgical technique and preliminary results. *Int Orthop.* 2011; 35: 283-288.
 100. McNamara I, Deshpande S, Porteous M. Impaction grafting of the acetabulum with a mixture of frozen, ground irradiated bone graft and porous synthetic bone substitute (Apapore 60). *J Bone Joint Surg [Br].* 2010; 92-B: 617-623.
 101. Kurien T, Pearson RG, Scammell BE. Instructional Review: Trauma. Bone graft substitutes currently available in orthopaedic practice. The evidence for their use. *Bone Joint J.* 2013; 95-B: 583-597.
 102. Gross RH. The use of bone grafts and bone graft substitutes in pediatric orthopaedics: an overview. *J Ped Orthop.* 2012; 32: 100-105.
 103. De Long WG Jr, Einhorn TA, Koval K et al. Bone grafts and bone graft substitutes in orthopaedic trauma surgery: a critical analysis. *J Bone Joint Surg [Am].* 2007; 89-A: 649-658.

Correspondencia:

Raúl Alvarez San Martín
Sierra Nevada Núm. 234,
Lomas de Chapultepec, 11000, México, D.F.
E-mail: alvarez_sanmartin@yahoo.com.mx