

Evidencia científica de los factores de crecimiento en cirugía ortopédica y traumatología

Mariano Fernández-Fairen,^{*} Jaime Gutiérrez-Gómez,^{**}
Daniel Hernández-Vaquero,^{***} Ana Isabel Torres-Pérez,^{****}
José Sueiro-Fernández^{*****}

RESUMEN

En el ámbito de la ortopedia, ha sido revisada sistemática y críticamente la literatura existente en relación con los factores de crecimiento utilizados de forma específica (GF) o inespecífica, como el plasma rico en plaquetas (PRP) para discernir el nivel de evidencia científica, el riesgo/beneficio y el grado posible de recomendación de los procedimientos terapéuticos en los que actualmente se utiliza para la medicina deportiva. Los factores de crecimiento (GF), en específico las proteínas morfogénicas de hueso (BMP's), se extraen de la fórmula blanca de la sangre y también se encuentran disponibles comercialmente de forma recombinante por medio de la medicina genómica. Otras formas de obtención de factores de crecimiento son por medio de centrifugación de la sangre, en donde se obtienen concentrados de múltiples factores de crecimiento como el plasma rico en plaquetas (PRP). Los factores de crecimiento son beneficios en lesiones tendinosas crónicas, excepto en lesiones de ligamento cruzado anterior (LCA),

SUMMARY

The systematic and critical review of existing literature regarding the growth factors used specifically (GF) and nonspecific like him platelet rich plasma (PRP) to discern the level of scientific evidence, risk/benefit and possible grade of recommendation of therapeutic procedures in which currently used for sports medicine. Growth factors (GF) in specific bone morphogenic proteins (BMP's) extracted from white blood formula and are commercially available recombinantly using genomic medicine. Other forms of obtaining growth factors are by centrifugation of blood concentrates are obtained where multiple growth factors such as platelet rich plasma (PRP), growth factors are beneficial in chronic tendon injuries, except anterior cruciate ligament (ACL), osteoarthritis of the knee, long bone nonunions, posterolateral lumbar fusions. There is insufficient evidence to recommend the use of growth factors in muscle injuries, cervical spine arthrodesis,

- * Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Instituto de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Barcelona, España.
 ** Jefe de Servicio de Ortopedia Hospital General, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México. Profesor adjunto del Curso de Especialidad, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Chiapas, México.
 *** Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital San Agustín de Avilés, Facultad de Medicina de Oviedo, Oviedo, Asturias, España.
 **** Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España.
 ***** Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, España.

Dirección para correspondencia:
Mariano Fernández-Fairen
Diputación 321, 08009, Barcelona, España.
Teléfono: 934 870 641; Fax: 934 883 590
Correo electrónico: mferfai@gmail.com

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

en osteoartrosis de rodilla, en pseudoartrosis de huesos largos y en fusiones posterolaterales en columna lumbar. En la literatura no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de factores de crecimiento en lesiones musculares, artrodesis de columna vertebral cervical, artroplastias ni en patologías pediátricas como pseudoartrosis congénita de tibia ni en la elongación ósea de la acondroplasia. Cada caso es particular y el beneficio obtenido depende de la forma específica en la que se obtiene y aplica cada factor de crecimiento. Por lo tanto, no se recomienda generalizar el uso de factores de crecimiento para tratamiento de lesiones óseas, musculares y articulares.

Palabras clave: Factores de crecimiento, BMP, cartílago, tendón, ligamento, fracturas, no unión, concentrados plaquetarios, PRP.

arthroplasty or pediatric pathologies such as congenital pseudarthrosis of tibia or bone elongation of achondroplasia evidence. Each case is unique and the profit depends on the specific way in which it is obtained and applied each growth factor. Therefore, we do not recommend widespread use of growth factors for treatment of bone, muscle and joint injuries.

Key words: Growth factors, BMP, bone, cartilage, tendon, ligament, fracture, non-union, platelet concentrates, PRP.

Abreviaturas:

ACS: Suero acondicionado autólogo.
AGF: Factores de crecimiento autólogos.
APC: Concentrado de plaquetas autólogas.
BMP(s): Proteína(s) morfogenética(s) ósea(s).
DBM: Matriz ósea desmineralizada.
EGF: Factor de crecimiento epidérmico.
a-FGF: Factor de crecimiento fibroblástico ácido.
b-FGF: Factor de crecimiento fibroblástico básico.
GDF: Factor de diferenciación del crecimiento.
HGF: Factor de crecimiento de los hepatocitos.
IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.

L-PRG: Gel rico en plaquetas y leucocitos.
L-PRP: Plasma rico en plaquetas y leucocitos.
NGF: Factor de crecimiento nervioso.
OP-1: Proteína osteogénica 1 (BMP-7).
PDGF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.
PLG: Gel de plaquetas-leucocitos.
P-PRP: Plasma rico en plaquetas puro.
PRFM: Matriz fibrinoide rica en plaquetas.
PRP: Plasma rico en plaquetas.
TGF: Factor de crecimiento transformante.
VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

INTRODUCCIÓN

La presencia de factores de crecimiento (GFs) en el aparato locomotor y su utilización clínica es conocida desde hace tiempo, aunque apenas en la última década estos factores han alcanzado una importancia y difusión que los categoriza como fenómeno social, sobre todo en medicina del deporte. Entre 2003 y 2007, el número anual de procedimientos en los que se utilizaron factores de crecimiento, en especial proteínas morfogenéticas de hueso (BMPs), aumentó en 4.3 veces.¹ En un estudio de la *Scoliosis Research Society*, en 21% de las artrodesis vertebrales practicadas entre el 2004 y 2007 se emplearon BMPs.² Según datos del *Nationwide Inpatient Sample*, el uso de BMPs en artrodesis vertebrales creció desde 0.69% en el 2002 hasta 24.89% en el 2006.³

Aunque el número de publicaciones que hay al respecto es enorme, muchas no trascienden más allá de apuntes anecdóticos, sensacionalistas o de mercadotecnia, alentando falsas expectativas. Dada la confusión que puede generar la lectura acrítica de una literatura a veces sesgada, en este trabajo se ha examinado el asunto en profundidad y de manera más amplia que otras revisiones publicadas,⁴⁻¹⁰ a la luz de la evidencia científica clínica (EC), del grado de recomendación de estos medios (*Cuadro I*) y del coste/beneficio que pueden suponer.

Hay pocos estudios en esta materia con un nivel I o II de EC, debido sin duda a la dificultad logística y ética de realizar estudios aleatorizados en este terreno,¹¹ o de conseguir un número suficiente de casos para conformar cohortes numerosas que, seguidas minuciosamente en estudios prospectivos bien diseñados, pudieran resultar herramientas firmes para dicha validación.⁵ En general, las series son heterogéneas en cuanto a casuística, material (*Cuadro II*),¹²⁻¹⁴ soluciones terapéuticas acometidas,¹⁵ o procedimientos concomitantes utilizados,¹⁶ empleándose raramente los factores de crecimiento aislados como único tratamiento. No están claras las indicaciones, los factores a utilizar, las dosis o la forma de aplicación.^{17,18}

En esta revisión, junto a trabajos que tienen un buen nivel de calidad, se han incluido por su interés también algunos otros aunque su calidad no permita validar sus conclusiones al cien por ciento, a la luz de la EC.

MATERIAL Y MÉTODO

Se buscaron en las bases de datos trabajos en inglés, francés y español. Las bases de datos y metodología utilizadas fueron las incluidas hasta junio de 2012 en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas del Ministerio de Tecnología y Competitividad para la denominación UNESCO 320000... 329999 Ciencias Médicas (<http://bddoc.csic.es:8080/ayuda.do;jsessionid=74792249A8FC92FE2CB>), completándola con las bases de datos de la OMS (<http://www.who.int/library/databases/es/>). Incluyen PubMed, Cochrane Library, EMBASE, TRIPdatabase, SUMSearch, Prime Evidence e IME. Las palabras claves utilizadas fueron: *growth factors, BMP, bone, cartilage, tendon, ligament, fracture, non-union, spine, spinal fusion, arthrodesis, arthroplasty, sport medicine, pediatric orthopaedic, children*. Se realizó una clasificación de los trabajos por nivel de evidencia seguido de una anotación crítica, reclasificándolos y seleccionándolos con relación a los criterios de evidencia y búsqueda para el objetivo de este trabajo.

LESIONES MUSCULARES

Las lesiones musculares son, en su mayor parte, deportivas, buscándose su resolución rápida y completa para la pronta y total reintegración del deportista a su actividad.

El plasma rico en plaquetas (PRP) se ha empleado como acelerador del proceso curativo y optimizador de la regeneración muscular en lesiones agudas. Su utilización se ha justificado por algunos en función de que la aplicación de fac-

Cuadro I. International Cartilage Repair Society. Sistema de evaluación de las lesiones condrales.

Grado de recomendación de hacer/no hacer	Claridad riesgo/beneficio de hacer/no hacer	Calidad de la evidencia que lo soporta	Implicaciones
1A: fuerte recomendación, evidencia de alta calidad	Los beneficios superan claramente perjuicios y problemas o viceversa	Evidencia consistente a partir de ensayos controlados aleatorios	Puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de circunstancias sin reservas
1B: fuerte recomendación, evidencia de moderada calidad	Los beneficios superan claramente perjuicios y problemas o viceversa	Evidencia a partir de ensayos controlados aleatorios con limitaciones importantes	Aplicable en la mayoría de casos. Esa estimación puede cambiar con más investigación
1C+: fuerte recomendación, evidencia de baja calidad	Los beneficios superan claramente perjuicios y problemas o viceversa	Evidencia a partir de estudios observacionales irrefutables	Probablemente cambie con más investigación
1C: fuerte recomendación, evidencia de muy baja calidad	Los beneficios superan claramente perjuicios y problemas o viceversa	Evidencia a partir de observaciones clínicas no sistemáticas irrefutables	Probablemente cambie con más investigación. Toda estimación es muy incierta
2A: débil recomendación evidencia de alta calidad	Los beneficios son parejos a perjuicios y problemas	Evidencia consistente a partir de ensayos controlados aleatorios	Qué hacer depende del paciente y circunstancias
2B: débil recomendación, evidencia de moderada calidad	Los beneficios son parejos a perjuicios y problemas	Evidencia a partir de ensayos controlados aleatorios con limitaciones importantes	Probablemente son mejores otras alternativas para algunos pacientes en ciertas circunstancias
2C+: débil recomendación, evidencia de baja calidad	Los beneficios son parejos a perjuicios y problemas	Evidencia a partir de estudios observacionales irrefutables	Razonable emplear otras alternativas. Muy probable que cambie con más investigación
2C: fuerte recomendación, evidencia de muy baja calidad	Los beneficios son parejos a perjuicios y problemas	Evidencia a partir de observaciones clínicas no sistemáticas irrefutables	Razonable emplear otras alternativas. Toda estimación es muy incierta

Cuadro II. Variación en la actividad de los concentrados de plaquetas según el procedimiento de preparación (tomado de Roukis et al. ¹⁴).				
Sistema	AGF Autologous Growth Factor™	GPS II Gravitational Platelet Separation™	SmartPrep 2 APC+	Symphony II
Incremento de plaquetas versus nivel basal	5.75x	8x	7x	4-6x
Plaquetas recuperadas %	N/A	85.71	60.54	80.2
PDGF-ββ (incremento desde nivel basal) %	546	510	600	310
TGF-β (incremento desde nivel basal) %	380	360	727	620
VEGF (incremento desde nivel basal) %	N/A	620	428	290
EGF (incremento desde nivel basal) %	N/A	390	550	510

tores de crecimiento recombinantes específicos, tales como el IGF-1, el bFGF, el VEGF y el PDGF-AB, ha mostrado mejoras en la curación del músculo, activando la regeneración miofibrilar e incrementando la angiogénesis y la fuerza,¹⁹ aunque el trabajo experimental en que basan su aseveración sólo estudió el efecto del b-FGF en la promoción de la angiogénesis.²⁰ Además, hay cierta paradoja en la aplicación de PRP en lesiones agudas, muy prodigada, cuando su mayor efecto se ha descrito experimentalmente en lesiones crónicas.²¹

El único trabajo con EC suficiente en este terreno (*Cuadro III*), hasta la fecha, ha mostrado cómo inyectando suero autólogo acondicionado (ACS), con un incremento en el contenido de FGF-2, HGF y TGF-β1, en esguinces musculares, acelera de forma significativa su curación y el retorno a la actividad deportiva, en comparación con un grupo control tratado con una combinación nutricional-homeopática (nivel II de EC).²²

Hay que advertir que la *World Anti-Doping Agency* mantiene los factores de crecimiento IGF-1, PDGF, FGFs, HGF y VEGF en su lista de sustancias prohibidas, si bien tras mucha discusión se han eliminado de esa lista las inyecciones intramusculares de PRP.

TENDINOPATÍAS

El PDGF, al igual que los factores TGF-β, IGF-1 y bFGF, puede mostrar, dependiendo de las circunstancias, un comportamiento antitético –ya sea estimulador o bien

Cuadro III. Evidencia científica de la utilización de factores de crecimiento en tejidos distintos al hueso.

Autor	Entidad nosológica Intervención	Factor(es)	Estudio	Resultado	Nivel de EC
Músculo					
Wright-Carpenter et al. ²²	Esguinces musculares	ACS ↑ FGF-2, HGF, TGF-β1	Prospectivo cohorte	Aceleración curación y vuelta al deporte	II
Tendón					
Everts et al. ²⁴	Grado II, síndrome subacromial	L-PRP	Prospectivo	Recuperación más rápida; menos dolor	I
Randelli et al. ²⁵	Rotura manguito rotadores	L-PRP	Prospectivo cohorte	Menos dolor más función	II
Castricini et al. ²⁶	Roturas manguito pequeñas/medianas	PRFM	Prospectivo aleatorizado	No diferencias	I
Mishra & Pavelko ²⁷	Tendinosis crónica severa epicondileos	L-PRP	Prospectivo cohorte	Reducción dolor > anestésico local	II
Gosens et al. ²⁸	Epicondilitis crónica	L-PRP	Prospectivo aleatorizado	↓ dolor ↑ función infiltración corticoid.	I
de Jonge et al. ²⁹	Tendinopatía Aquiles crónica	L-PRP	Prospectivo aleatorizado	No diferencias	I
Ligamento					
Figueroa et al. ³¹	Plastia LCA (IT)	PRP	Prospectivo aleatorizado	No diferencias	II
Orrego et al. ³²	Plastia LCA (IT)	PRP	Prospectivo aleatorizado	No diferencias interfaz hueso-injerto No ensanch. túneles	II
Valentí Nin et al. ³³	Plastia LCA (HTH)	PDGF	Prospectivo aleatorizado	No diferencias	I
Cartilago					
Baltzer et al. ³⁵	Rodillas artrósicas	ACS	Prospectivo aleatorizado	Efecto superior a AH y placebo	I
Filardo et al. ³⁴	Rodillas artrósicas	PRP	Prospectivo	Mejoría que se mantiene 9 meses	II
Kon et al. ³⁶	Rodillas artrósicas	PRP	Prospectivo cohorte	Efecto dependiente de edad paciente y grado de artrosis	II

LCA: Ligamento cruzado anterior; HTH: hueso-tendón-hueso; AH: hialuronanos; resto de abreviaturas ver lista al inicio del texto.

inhibidor– en la reparación de las estructuras tendinosas o ligamentosas (*Cuadro IV*).²³ En este sentido, los efectos dependerán de los diferentes tendones ensayados.

En el manguito de los rotadores del hombro se han estimado diferencias significativas en cuanto a la recuperación más rápida, con menos dolor y mejor función aplicando PLG en casos de descompresión subacromial (nivel I de EC).²⁴ Este efecto favorable ha sido también publicado al añadir PRP a la reparación de roturas del manguito (nivel II de EC),²⁵ aunque en un estudio con nivel I de EC no se han apreciado diferencias significativas, clínicas ni estructurales, entre los casos que recibieron PRP en matriz de fibrina y los que no.²⁶

En epicondilitis crónica del codo la inyección de PRP mejora de forma prolongada el dolor y la función, significativamente más que la inyección local de anestésico (nivel II de EC),²⁷ o, incluso, la de corticoides (nivel I de EC).²⁸

Por el contrario, en tendinopatías crónicas del tendón de Aquiles, la administración de una inyección de PRP no consiguió ninguna mejoría clínica o estructural en comparación con la inyección de suero salino (nivel I de EC).²⁹ Esa falta de efecto favorable podría ser debido a que se necesita repetir la dosis dos o tres veces, como hace la mayoría de los autores, antes de conseguir un incremento en la proliferación de los fibroblastos,³⁰ si bien esto no se ha demostrado.

LESIONES LIGAMENTOSAS

Utilizando PRP en la reconstrucción quirúrgica del ligamento cruzado anterior (LCA) con tendones isquiotibiales (IT) no se han encontrado diferencias significativas en los resultados clínicos o en una más rápida y mejor biomecánica e histología de la plastia (nivel de EC II).^{31,32} Tampoco se encontraron diferencias

Cuadro IV. Efectos de los factores de crecimiento en los tejidos del aparato locomotor (modificado de Angel et al.²³).

Factor	Músculo	Cartílago hialino	Menisco	Tendón/ligamento	Hueso
BMP-2	–	↑	↑	–	↑
BMP-7	–	–	–	–	↑
BMP-12	–	–	–	↑	–
GDF-5	–	–	–	↑	↑↓
TGF-α	↑	–	↑	↓	–
TGF-β	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↑
PDGF	–	–	↑	↑↓	↓
IGF-1	↑	↑	↑↓	↑↓	↑
bFGF	↑	↑	↑	↑↓	↑
EGF	↓	↑	↑	↑	–

↑: Estimula la reparación; ↓: inhibe la reparación; ↑↓: ambos efectos, según las circunstancias.

clínicas ni biomecánicas a dos años en plastias del LCA con aloinjerto hueso-tendón-hueso (HTH) añadiendo o no PRP³³ que tuvieran nivel I de EC.

PATOLOGÍA CONDRAL

La acción de los diferentes factores de crecimiento sobre el cartílago es un tema muy sugestivo de cara a promocionar la curación de las lesiones condrales y a retrasar, impedir o hacer retroceder el proceso degenerativo en el que entran frecuentemente las articulaciones.

En clínica, la inyección repetida de PRP³⁴ o ACS³⁵ en rodillas con un grado moderado de artrosis reduce el dolor y mejora la función y calidad de vida del paciente, más que la viscosuplementación clásica con hialuronanos (nivel I de EC),³⁵ sobre todo en pacientes jóvenes y activos con bajo grado de degeneración condral. El efecto es igual al de los hialuronanos en los pacientes de edad más avanzada y mayor grado de artrosis (nivel II de EC).³⁶ De todas formas, el efecto es de corta duración, con un promedio de eficacia de nueve meses (nivel II de EC).³⁴ Cabe preguntarse si estos factores son capaces de detener o modificar la evolución de los procesos de degeneración articular, siendo su efecto condroprotector o condrorregenerador.³⁶

FRACTURAS, PSEUDOARTROSIS U OSTEOTOMÍAS EN ESQUELETO APENDICULAR

En un reciente ensayo clínico controlado y aleatorizado se muestra cómo tras la inyección de rhFGF-2 en hidrogel de gelatina, en el foco de fracturas diafisarias agudas simples de tibia enclavadas endomedularmente se acelera significativamente la consolidación y sin efectos adversos (nivel II de EC).³⁷ Eso mismo se observó en un amplio estudio en fracturas abiertas de tibia, con la rhBMP-2 en comparación al tratamiento convencional (nivel I de EC),³⁸ disminuyendo el sangrado y riesgo de infección (nivel I de EC).³⁹ La utilización de la rhBMP-2 permite un ahorro considerable sobre los métodos clásicos en el tratamiento de estas fracturas (nivel I de EC).⁴⁰

La mezcla de rhBMP-2 con aloinjerto se ha demostrado también en fracturas de tibia tratadas primariamente con clavo endomedular o fijador externo igual de efectiva y más inocua que el injerto autólogo en el tratamiento de pérdidas masivas óseas diafisarias (nivel II de EC).⁴¹

La rhBMP-7 ha funcionado también muy bien en el tratamiento de las pseudoartrosis de tibia junto con enclavamiento endomedular, con una efectividad similar a la del injerto autólogo (nivel I de EC).⁴² No hay diferencias significativas en el coste del tratamiento de pseudoartrosis asépticas de tibia si se utiliza rhBMP-7 o se recurre al injerto óseo autólogo de cresta, lo que unido a la eficacia e inocuidad del empleo de rhBMP-7 presenta el procedimiento como ventajoso (nivel II de EC).⁴³

La utilización de rhBMP-7 en pseudoartrosis en otras situaciones y localizaciones no ha alcanzado un nivel de EC suficiente que avale su empleo. Sólo hay EC suficiente en lo referente a la consolidación de pseudoartrosis de escafoides carpiano, donde la adición de OP-1 al aloinjerto con el objetivo de conseguir

dicha consolidación resulta similar al injerto autólogo (nivel II de EC).⁴⁴ Por el contrario, en osteotomías distales del radio fijadas con placa o fijador externo, para el tratamiento de una consolidación viciosa sintomática con defecto óseo metafisario tras fractura de dicha localización, el injerto autólogo proporcionó mayor rapidez y seguridad que la OP-1 (nivel II de EC).⁴⁵ No hay que olvidar que el efecto biológico es sólo una parte del objetivo, debiendo ir siempre asociado a un importantísimo factor mecánico: la estabilidad primaria del foco.

Comparando la rhBMP-7 con otros factores y la matriz ósea mineralizada (DBM), se ha hecho patente una consolidación más rápida de defectos diafisarios extensos en el peroné, donde la estabilidad mecánica no es tan importante (nivel II de EC).⁴⁶ La eficacia clínica y radiológica de la rhBMP-7 resultó también superior al PRP en pseudoartrosis persistentes de huesos largos (nivel I de EC).⁴⁷ En el mismo sentido, el gel de PRP combinado con aspirado de médula ósea resulta en una mejor curación de las osteotomías proximales de tibia de abertura que el gel de PRP solo (nivel II de EC).⁴⁸

No hay evidencia suficiente del riesgo de osificaciones intraarticulares secundarias al uso de BMPs en fracturas de meseta tibial,⁴⁹ ni que la DBM obvie dicho riesgo.⁵⁰

Según las revisiones sistemáticas de Garrison y cols.,^{5,6} los plazos de consolidación de las fracturas resultaron independientes de la utilización de BMPs. Las fracturas agudas requirieron menos procedimientos quirúrgicos secundarios usando BMPs que los casos control. En fracturas abiertas de tibia hay cierta evidencia de incremento de las tasas de consolidación sin nuevas intervenciones respecto a los grupos control. Cabe concluir que, para consolidar esas fracturas, la adición de BMPs al tratamiento convencional resulta más eficaz que éste solo, siendo las dosis altas más efectivas que las bajas. No hay evidencia de que las BMPs sean más eficaces que el injerto autólogo en el tratamiento de las pseudoartrosis, pero sí evitan los costes y riesgos de complicaciones inherentes a la obtención de dicho injerto. Los costes directos asociados a las BMPs son en general mayores que los de los tratamientos estándar, pero esa diferencia disminuye conforme aumenta la gravedad de la fractura tratada. Hay una evidencia limitada de que esos costes directos ligados al uso de las BMPs resultan compensados por la consolidación más rápida y el tiempo más reducido para volver al trabajo en las fracturas abiertas de tibia más complejas. Hay una probabilidad de 35.5% de que las BMPs sean costoefectivas en las fracturas abiertas de tibia (nivel I de EC).^{5,6} (*Cuadro V*).

ARTRODESIS INTERSOMÁTICAS VERTEBRALES

Los intentos de optimizar los resultados de las artrodesis intersomáticas con el uso de estos productos biológicos no han escapado de un intenso trabajo experimental que ha permitido albergar toda suerte de esperanzas. Para que esto sea así, hay que señalar que cuando se utilizan estos factores osteoinductivos en la columna vertebral es clave su cuidadosa colocación en el lugar exacto en que se busca la fusión, en un portador que los retenga lo suficiente para que su dispensa sea racionalmente distribuida a lo largo del tiempo, teniendo en cuenta

que la quimiotaxis e invasión celular se produce en los primeros 10-15 días tras la cirugía, procurando una hemostasia cuidadosa que prevenga su dilución y barrido, y limitando la exposición del hueso más allá de la zona a fusionar.⁵¹

Cuadro V. Evidencia científica de la utilización de factores de crecimiento en soluciones de continuidad ósea.

Autor	Intervención Entidad nosológica	Factor(es)	Estudio	Resultado	Nivel de EC
Kawaguchi et al. ³⁷	Enclavado Fracturas tibia	rhFGF-2	Prospectivo aleatorizado	Consolidación más rápida No efectos adversos	II
Govender et al. ³⁸	Enclavado Fracturas abiertas de tibia	rhBMP-2	Prospectivo aleatorizado	↗ % consolidaciones ↘ complicaciones y reintervenciones	I
Swiontkowski et al. ³⁹	Enclavado Fracturas abiertas tibia Gustilo IIIA y B	rhBMP-2	Prospectivo aleatorizado	Resultados similares Menor sangrado Menos infecciones	I
Jones et al. ⁴¹	Enclavado o FE Fracturas de tibia con pérdida ósea	rhBMP-2	Prospectivo aleatorizado	~ Eficacia e inocuidad que injerto autólogo de cresta	II
Friedlander et al. ⁴²	Enclavado Pseudoartrosis de tibia	rhBMP-7	Prospectivo aleatorizado	~ Eficacia injerto autólogo	I
Bilic et al. ⁴⁴	Injerto Pseudoartrosis escafoides carpiano	rhBMP-7	Prospectivo aleatorizado	Aloinjerto + rhBMP-7 ~ injerto autólogo	II
Ekrol et al. ⁴⁵	Placa o FE Osteotomías distales radio	rhBMP-7	Prospectivo aleatorizado	Estabilidad foco y rapidez consolidación injerto > rhBMP-7	II
Geesink et al. ⁴⁶	Defectos críticos diafisarios de peroné	rhBMP-7	Prospectivo aleatorizado	Relleno mejor y más rápido que DBM	II
Calori et al. ⁴⁷	Pseudoartrosis hueso largos	rhBMP-7 versus PRP	Prospectivo aleatorizado Prospectivo aleatorizado	Consolidaciones rhBMP-7 > PRP	I
Dallari et al. ⁴⁸	Osteotomías de abertura proximales de tibia	PRP + aspirado médula ósea autóloga	Prospectivo aleatorizado	Mejor curación del espacio creado	II

FE: Fijación externa; resto de abreviaturas en la lista al inicio del texto.

Clínicamente, la rhBMP-2 ha mostrado un comportamiento semejante al injerto autólogo en artrodesis intersomáticas lumbares anteriores (ALIF) por degeneración discal a un nivel, en cuanto a consecución de la fusión y a resultados clínicos, evitando los inconvenientes y complicaciones propios de la obtención del injerto (nivel II de EC).⁵² Yendo más allá, se habla de la preeminencia de la rhBMP-2 sobre el injerto autólogo en ALIF, tanto con cajas metálicas como con tacos de aloinjerto estructural (nivel I y II de EC).⁵³⁻⁵⁶

Es interesante señalar la actividad osteoclástica que puede observarse en los platillos vertebrales en artrodesis intersomáticas lumbares posterolaterales (PLIF),⁵⁷ o en artrodesis intersomáticas lumbares transforaminales (TLIF),⁵⁸ en las que se ha utilizado rhBMP-2 como adyuvante de la fusión, con una incidencia promedio de reabsorción y hundimiento de 44 y 25% respectivamente (nivel III de EC).⁵⁸ La alta incidencia de pseudoartrosis que han registrado algunas series de artrodesis intersomáticas lumbares podría estar causada por la agresividad de dicha fase reabsortiva (nivel II de EC).⁵⁹

En esta relación de complicaciones, y en franca contradicción con lo observado en animales de experimentación, en 75% de las PLIF donde se empleó rhBMP-2, se formó hueso fuera del espacio discal, frente a 13% de los casos en los que sólo se colocó injerto autólogo (nivel II de EC),⁶⁰ aunque otros trabajos con buen nivel de EC no refieran osificación heterotópica.^{56,61} Promediando unos trabajos con otros, la incidencia de esas osificaciones se ha estimado en 8 (rango 0-75%) y en 3% a nivel cervical (rango 2-13%).⁵⁸ No hay EC de que puedan causar trastornos neurológicos secundarios o no.

Se ha sugerido que los síntomas radiculares registrados en 11.4% de las TLIFs asociadas a rhBMP-2 podrían deberse a la acción directa de la proteína sobre las estructuras neurales.⁶² De cualquier manera, parecen recuperarse totalmente en seis semanas.⁶² El análisis del efecto de la rhBMP-2 sobre dichas estructuras, al quedar expuestas tras haber sufrido una abertura de la duramadre, no ha demostrado relación entre el uso de BMPs y posibles trastornos neurológicos postoperatorios (nivel III de EC).^{2,63}

Las complicaciones en las ALIFs resultaron más frecuentes con rhBMP-2 que con injerto autólogo de cresta (nivel II de EC).⁶⁴ En las PLIF, la rhBMP-2 ha sido asociada a osteólisis, formación de hueso ectópico, radiculitis y peores resultados.⁶⁴ En TLIF con rhBMP-2 se han registrado problemas en 22% de casos, siendo complicaciones mayores en 6% y menores en 16% de los pacientes.⁶⁵

En el 2007, las ALIF primarias suponían 16.6% y las PLIF y TLIF 30% de todos los procedimientos de fusión raquídea en los que se habían empleado BMPs.¹ Desde un punto de vista coste/beneficio, el uso de BMPs en ALIF a un solo nivel resulta similar a si se utiliza injerto autólogo de cresta (nivel II de EC).^{66,67} En una revisión del tema, con nivel I de EC, la probabilidad de que las BMPs sean costo-eficaces en fusiones vertebrales es sólo de 6.4%.⁵

Respecto al nivel cervical, las artrodesis intersomáticas suponían, en el 2007, 13.6% de todos los casos de artrodesis vertebrales en los que se hizo uso de

las BMPs.¹ Con BMP-2 se obtiene 100% de consolidaciones, sin efectos adversos y con una mejoría mayor cuando se combinó rhBMP-2 con aloinjerto y placa (nivel II de EC).⁶⁸

En columna cervical se han observado también fenómenos reabsortivos de los platillos vertebrales en las seis primeras semanas de la administración de rhBMP-2, parecido a lo que se ha señalado para la columna lumbar, con hundimiento del injerto en 40.5% de casos cervicales frente a 22% en casos lumbares (nivel IV de EC).⁶⁹ Además, se ha comunicado una alta incidencia de serias complicaciones locales, secundarias a la respuesta inflamatoria desmesurada provocada por la rhBMP-2,⁷⁰⁻⁷² significativamente mayor que cuando no se usa ésta (nivel III de EC).⁷¹ En cambio, la rhBMP-7 parece no tener los efectos indeseables de la rhBMP-2 en artrodesis cervicales intersomáticas, con una tasa de complicaciones de 2.4% para aquélla, frente a 27.5% registrado con esta última (nivel III de EC).⁷³

De todas formas, en artrodesis cervicales anteriores se ha registrado una mayor tasa de complicaciones con BMPs que sin ellas (7.09 versus 4.68%),³ y más en concreto con rhBMP-2 (5.8 versus 2.4%).^{2,58} La incidencia de infecciones con ésta fue de 2.1 frente a 0.4% sin ella.²

En este punto, la revisión exhaustiva del tema hecha por Carragee y cols. supone una notable llamada de atención, habiendo levantado una gran polémica. Los estudios independientes, no auspiciados por la industria, permiten estimar en 40% el riesgo de sucesos adversos, que pueden llegar incluso a comprometer la vida, en el postoperatorio inmediato de artrodesis cervicales intersomáticas en las que se ha empleado rhBMP-2, siendo entre 10 y 50 veces mayor que el relatado en las publicaciones patrocinadas (nivel II de EC).⁶⁴ Hay que ser muy cauto mientras no se disponga de datos con mayor fundamento. Además, las artrodesis cervicales anteriores con BMPs cuestan 36.37% más que sin ellas.³

En artrodesis cervicales posteriores, por el contrario, la tasa de complicaciones publicadas no es significativamente mayor con o sin adición de BMPs (nivel III de EC).^{74,75} En el conjunto de artrodesis posteriores cervicales, torácicas y lumbares, la tasa de complicaciones es de 8.5% utilizando BMPs frente a 8.4% cuando no se emplean.² El uso de BMPs en artrodesis posteriores cervicales, torácicas o lumbares, es un factor sin valor predictivo significativo de complicaciones, mientras que sí lo tiene en el caso de artrodesis intersomáticas cervicales.² Esto, junto al demoledor estudio de Carragee y cols.,⁶⁴ pone en entredicho la utilización de BMPs en este tipo de artrodesis.

El nivel de recomendación de empleo de la rhBMP-2 para artrodesis intersomáticas puede cifrarse en 2A, existiendo una recomendación positiva para la rhBMP-2 en ALIF con cajas de titanio,⁹ pero con evidencia insuficiente para proponer una pauta de tratamiento,¹⁰ debiendo ser muy prudentes, sobre todo en columna cervical, precisando lograr una mayor evidencia en una u otra dirección.⁹

En cuanto a la DBM, añadirla al aloinjerto estructural a nivel cervical dio tasas de colapso del injerto y de pseudoartrosis más altas, aunque no significativas,

que el injerto autólogo de cresta iliaca, en un procedimiento convencional (nivel II de EC).⁷⁶ El grado de recomendación para utilizar DBM en estas artrodesis es 1C, aunque es preciso contar con más información para poder calificarla de manera positiva o negativa.⁹

El uso de AGF en artrodesis intersomáticas lumbares no incrementa la tasa de consolidaciones, aunque parecen obtenerse con mayor rapidez (nivel II de EC).⁷⁷ Los supuestos beneficios clínicos no se aprecian en la práctica. El grado de recomendación para utilizar AGF como suplemento del injerto autólogo en artrodesis intersomáticas lumbares es 2B.⁹

ARTRODESIS LUMBARES POSTEROLATERALES

Hay una dilatada experiencia en animales respecto a la alta tasa de fusiones posterolaterales no instrumentadas que puede alcanzarse usando factores osteoinductivos.

En clínica, en artrodesis lumbares posterolaterales (PLLF) se ha podido ver que el uso de rhBMP-2 potenció e hizo más rápida la mejoría clínica y la fusión radiológica.⁷⁸⁻⁸⁰ La utilización de rhBMP-2 con injerto local en PLLF instrumentadas de múltiples niveles dio una incidencia de fusiones de 93%, similar a 96% obtenido en ALIF con cajas más rhBMP-2 sin injerto.⁸¹

La tasa de complicaciones directamente relacionables al uso de la rhBMP-2 en PLLF se ha cifrado en 0.1% de casos con certeza, y en el peor de los casos en 0.6% (nivel IV de EC).⁸² Sin embargo, en el análisis sistemático de la literatura ya mencionado, el riesgo de efectos adversos asociados a la rhBMP-2 fue equivalente o aun mayor que el debido a la obtención del injerto autólogo de cresta, con 15-20% de pacientes reportando lumbalgia y/o dolor irradiado residual.⁶⁴

La rhBMP-2 es una alternativa viable al injerto óseo autólogo en PLLF, no encontrando evidencia clínica suficiente para recomendar el uso de otros factores de crecimiento.¹⁰ Según un metaanálisis, la rhBMP-2 resulta más eficaz que el injerto óseo autólogo de cresta iliaca promoviendo y asegurando la fusión de PLLF (nivel II de EC).⁸³ Comparando costes de PLLF en las que se utilizó rhBMP-2 o injerto autólogo de cresta iliaca, el coste de la hospitalización fue mayor para los pacientes tratados con rhBMP-2 pero menor para los de honorarios médicos y rehabilitación, con un coste global del grupo estudiado menor que el del grupo control (nivel I de EC).⁸⁴ De cualquier forma, no se debe olvidar lo ya enunciado previamente respecto a la escasa probabilidad de que las BMPs sean costo-eficaces en fusiones vertebrales (nivel I de EC).⁵

También se ha utilizado rhBMP-7 u OP-1 en artrodesis PLLF como complemento o sustituto del injerto autólogo. En el primer supuesto, la adición de OP-1 al injerto autólogo, local o de cresta iliaca, no supuso mejora sobre el injerto solo (nivel II de EC).⁸⁵

Empleándola en vez de injerto, no hubo diferencias entre la rhBMP-2 y el propio injerto autólogo en cuanto a la fusión alcanzada (nivel II de EC).⁸⁶ En otro estudio con un nivel I de EC, no se apreciaron diferencias en resultados globales o efectos adversos, aunque sólo se observó la presencia de puentes óseos en 56% de los tratados con OP-1 frente a 83% con injerto autólogo.⁸⁷ En el mismo sentido resultó otro estudio, practicando una PLLF instrumentada

con OP-1 como sustituto del injerto autólogo local suplementado con gránulos de TCP/HA, consolidando 78% de los casos con OP-1 y 90% de los controles. La histología practicada a un año mínimo de seguimiento en los casos que mostraban una consolidación radiológica confirmaba la existencia de hueso viable en todos ellos, pero la fusión era realmente sólida sólo en 57% de los pacientes tratados con OP-1 frente a 78% del grupo control (nivel II de EC).⁸⁸

También como sustituto del injerto se ha aplicado intracorporalmente la rhBMP-7 sobre esponja de colágeno en fracturas vertebrales toracolumbares, tratadas mediante PLLF instrumentada. Los resultados no han sido buenos, no induciendo la rhBMP-7, tras una fase de intensa reabsorción, la formación con rapidez de una cantidad de hueso suficiente como para conseguir un soporte estructural efectivo sin contar con la instrumentación posterior.⁸⁹

El grado de recomendación del empleo de la rhBMP-7 en artrodesis lumbares posteriores es 1A pero, dado el relativamente menor índice de fusiones conseguidas, se necesitan más datos clínicos para determinar el grado exacto de recomendación de este factor en este procedimiento.⁹ Aparece equivalente al injerto óseo autólogo de cresta iliaca, consiguiendo la fusión de las PLLF pero con una heterogeneidad significativa.⁸³

En el 2007, las PLLF supusieron 20.4% de todas las fusiones vertebrales en las que se emplearon BMPs.¹ Éstas aparecen como más eficaces que el injerto autólogo para lograr la fusión, con una hospitalización más corta, siendo más efectivas en PLLF instrumentadas que en las no instrumentadas.⁸³ A pesar de todo, el coste hospitalario se incrementó en 37.24%, en contraste de cuando no se utilizaron BMPs.³

En cuanto a la DBM, ha sido empleada en este campo como suplemento del injerto autólogo, con idénticos resultados de cuando se utiliza solo pero precisando menor cantidad del mismo (nivel II de EC).⁹⁰ Tanto el injerto autólogo suplementado con DBM como la DBM enriquecida con aspirado de médula ósea exhibieron un comportamiento similar al del hueso autólogo (nivel II de EC).⁹¹ Esto la hace especialmente recomendable en casos de artrodesis extendidas, habiéndose encontrado en estos casos idénticos resultados entre la DBM con médula ósea autóloga y el injerto autólogo de cresta, aunque sin evidencia científica suficiente.⁹²

El grado de recomendación para usar DBM como suplemento del injerto autólogo en PLLF, tanto en adultos como en adolescentes con escoliosis es 1C+.⁹

Por último, la adición de concentrado autólogo de plaquetas APC,⁹³ o de AGF⁹⁴ al injerto autólogo no sólo no incrementa la tasa de fusiones de las PLLF en patología discal degenerativa o espondilolistesis degenerativa, sino que incluso resulta en una tasa superior de no consolidaciones: 25.4 frente a 7.5%, según se añada o no APC al injerto óseo autólogo local con TCP e HA (nivel II de EC),⁹³ y 15% frente a 10% si se asocia o no AGF al injerto autólogo de cresta iliaca (nivel II de EC).⁹⁴

El grado de recomendación para emplear PRP como suplemento del injerto autólogo en artrodesis posterolaterales lumbares, instrumentadas o no, es 2B.⁹ (Cuadro VI).

Cuadro VI. Evidencia científica de la utilización de factores de crecimiento en artrodesis raquídeas.

Autor	Intervención Entidad nosológica	Factor(es)	Estudio	Resultado	Nivel de EC
Burkus et al. ⁵²	Discopatía deg. 1 nivel ALIF	rhBMP-2	Prospectivo aleatorizado	rhBMP-2 ~ injerto autólogo	II
Boden et al. ⁵³	Discopatía deg. 1 nivel Listesis < 25% ALIF jaulas	rhBMP-2	Prospectivo aleatorizado	rhBMP-2 ~ injerto autólogo	II
Burkus et al. ⁵⁴	ALIF jaulas	rhBMP-2	Prospectivo aleatorizado	rhBMP-2 > injerto autólogo	II
Burkus et al. ⁵⁵	Discopatía deg. 1 nivel Listesis grado I ALIF aloinjerto	rhBMP-2	Prospectivo aleatorizado	rhBMP-2 > injerto autólogo	I
Slosar et al. ⁵⁶	ALIF aloinjerto + instrumentación post.	rhBMP-2	Prospectivo aleatorizado	rhBMP-2 ~ injerto autólogo	II
Pradhan et al. ⁵⁹	Discopatía deg. 1 nivel ALIF aloinjerto	rhBMP-2	Prospectivo de cohortes	Pseudoartrosis aloinjerto + rhBMP-2 > aloinjerto sólo	II
Haid et al. ⁶⁰	Discopatía deg. 1 nivel PLIF jaulas	rhBMP-2	Prospectivo aleatorizado	Osificación heterotop. rhBMP-2 > injerto autólogo de cresta	II
Burkus et al. ⁶¹	Discopatía deg. 1 nivel ALIF aloinjerto	rhBMP-2	Prospectivo aleatorizado	No mayor tasa de osificaciones heterotópicas	I
Baskin et al. ⁶⁸	Discopatía deg. cervical Aloinjerto + placa	rhBMP-2	Prospectivo aleatorizado	Mayor mejoría con rhBMP-2	II
Shields et al. ⁷⁰	ACDF ACVF	rhBMP-2 altas dosis	Retrospectivo serie de casos	Complicaciones 23.2%	IV
Smucker et al. ⁷¹	ACDF	rhBMP-2	Retrospectivo de cohortes	Complicaciones con rhBMP-2: 27.5% sin rhBMP-2: 3.6%	III
Crawford et al. ⁷⁴	PCF por inestabilidad postlaminectomía, fallo fusión, espondilosis	rhBMP-2	Retrospectivo de cohortes	Complicaciones nodif. significativa rhBMP-2 sí/no	III

Continúa Cuadro VI. Evidencia científica de la utilización de factores de crecimiento en artrodesis raquídeas.

Hiremath et al. ⁷⁵	PCF Inestabilidades	rhBMP-2	Retrospectivo de cohortes	Complicaciones nodif. significativa rhBMP-2 sí/no	III
Leach et al. ⁷³	ACDF	rhBMP-7 versus rhBMP-2	Prospectivo de cohorte	Complicaciones rhBMP-7: 2.4% rhBMP-2: 27.5%	III
An et al. ⁷⁶	ACDF Aloinjerto + DBM versus injerto autólogo	DBM	Prospectivo de cohortes grupo control	Hundimiento injerto Pseudoartrosis DBM ~ injerto	II
Hee et al. ⁷⁷	TLIF	AGF	Prospectivo de cohortes grupo control	Tasa consolidaciones DBM ~ AGF	II
Boden et al. ⁷⁸	Degeneración discal Listesis grado I PLLF 1 nivel	rhBMP-2	Prospectivo aleatorizado	Mejoría clínica y fusión radiológica más rápidas	II
Dimar et al. ⁷⁹	Degeneración discal Listesis grado I PLLF 1 nivel	rhBMP-2	Prospectivo aleatorizado	Mejoría clínica y fusión radiológica más rápidas	II
Singh et al. ⁸⁰	Inestabilidad a uno o varios niveles PLLF	rhBMP-2	Prospectivo cohorte caso control	Mejoría clínica y fusión radiológica más rápidas	II
Luhmann et al. ⁸¹	Inestabilidad a múltiples niveles ALIF/PLLF	rhBMP-2	Prospectivo de cohortes	PLLF rhBMP-2 injerto local ~ ALIF jaula rhBMP-2	II
Delawi et al. ⁸⁵	Estenosis canal- listesis 1 nivel PLLF instrumentada	rhBMP-7	Prospectivo aleatorizado	Resultado clínico, % fusiones, efectos adv. injerto con ~ sin OP-1	II
Johnsson et al. ⁸⁶	Lisis-listesis < 50% PLLF no instrumentada	rhBMP-7	Prospectivo aleatorizado	Fusión rhBMP-7 ~ injerto	II
Vaccaro et al. ⁸⁷	Listesis degenerativa + estenosis canal Liberación + PLLF	rhBMP-7	Prospectivo aleatorizado	Fusión rhBMP-7 < injerto	I
Kanayama et al. ⁸⁸	Listesis degenerativa PLLF instrumentada	rhBMP-7	Prospectivo aleatorizado	Fusión rhBMP-7 < injerto	II
Cammisa et al. ⁹⁰	Inestabilidades varios niveles PLLF instrumentada	DBM	Prospectivo de cohorte caso-control	Fusión DBM ~ injerto	II
Vaccaro et al. ⁹¹	Discopatía deg. Listesis deg. PLLF instrumentada	DBM	Prospectivo de cohorte caso-control	Fusión: injerto 67% DBM + injerto 70% DBM + médula 63%	II
Acebal-Cortina et al. ⁹³	Patología degenerativa PLLF instrumentada Injerto + TCP/HA	APC	Prospectivo de cohortes	↘ Tasa de fusiones	II

PCF: Artrodesis cervical posterior; PLLF: Artrodesis lumbar posterolateral; resto abreviaturas en la lista al inicio del texto.

ARTROPLASTIAS

Poco es lo escrito en este apartado y menos aún con EC suficiente.

El PRP se ha empleado en prótesis totales de rodilla para disminuir el sangrado y facilitar la cicatrización de la herida quirúrgica.⁹⁵ El grupo que lo recibió mostró un menor sangrado, menor necesidad de transfusión postoperatoria, una estancia hospitalaria más corta y, a seis semanas de la intervención, un mayor rango de movilidad de la rodilla operada que el grupo control (nivel II de EC).⁹⁵

En lo que respecta al hipotético efecto osteoinductor de los factores de crecimiento en caderas complejas o revisiones de artroplastia total de cadera, no hay ninguna publicación con nivel de EC suficiente. Añadir rhBMP-7 al aloinjerto compactado en revisiones de artroplastias de cadera no mejoró la fijación del implante. El alto número de revisiones precoces que se tuvieron que practicar en el grupo analizado motivó la suspensión del estudio.⁹⁶

Por último, en artroplastias de tobillo el riesgo de migración del componente tibial se multiplica por 8.5 veces si no hay una fusión sólida tibio-peronea distal, y se ha documentado hasta 29-38% de retardos de consolidación y 9-18% de pseudoartrosis de esos intentos de artrodesis. Utilizando PRP, se consiguió 100% de consolidaciones a seis meses, significativamente mejor que 62% observado en controles históricos sin ese aditivo (nivel III de EC).⁹⁷

ORTOPEDIA INFANTIL

Lo referido en este campo específico tan sólo se basa en publicaciones de casos clínicos aislados.

La pseudoartrosis congénita de tibia ha sido el campo de máxima utilización de las BMPs en ortopedia infantil,⁹⁸ pero sin ningún trabajo con un nivel suficiente de EC.

Hay también un trabajo con una buena serie de acondroplásicos en los que se alargaron sus extremidades añadiendo un trasplante de médula ósea y PRP. Se acortó el periodo de tratamiento, acelerándose la regeneración ósea, sobre todo a nivel femoral.⁹⁹

Se han descrito pocas complicaciones en pacientes pediátricos que pueden ser atribuidas directamente a la rhBMP-2, por lo que parece que su uso es relativamente inocuo y seguro en la población infantil,¹⁰⁰ aunque, como el resto de las publicaciones reseñadas en este apartado, la evidencia científica es insuficiente.

CONCLUSIONES

- 1) En lesiones musculares no hay EC de la bondad del empleo de factores de crecimiento, salvo un trabajo de nivel II de EC que muestra la mayor rapidez de curación usando suero autólogo condicionado en contraste con un tratamiento nutricional-homeopático.

- 2) En lesiones tendinosas hay diferencias en virtud del tendón tratado. Hay nivel I de EC a favor del empleo de PRP en cuanto a mejoría del dolor y de la función, de mayor rapidez de recuperación en tendinopatías crónicas del manguito de los rotadores, y de la ausencia de eficacia del PRP en las reparaciones terapéuticas del manguito de los rotadores. En epicondilitis crónica la inyección de PRP mejora de forma mantenida y prolongada el dolor y la función, significativamente más que la inyección local de anestésico (nivel II de EC) o la de corticoides (nivel I de EC). El PRP en las tendinopatías crónicas del tendón de Aquiles tiene efectos similares al suero salino (nivel I de EC).
- 3) En lesiones del LCA hay un nivel II de EC de que la adición de PRP no mejora los resultados en plastias con isquiotibiales y tacos óseos, y un nivel I de EC en plastias hueso-tendón-hueso (HTH) con aloinjerto.
- 4) La inyección de PRP disminuye el dolor y mejora, a corto plazo, la función y calidad de vida de pacientes jóvenes con rodillas artrósicas de bajo grado (nivel II de EC). En esos pacientes, la inyección de ACS hace lo mismo, con mayor eficacia que los hialuronanos clásicos (nivel I de EC), e igual que éstos en los pacientes de edad más avanzada y mayor grado de artrosis (nivel II de EC).
- 5) Con un nivel I o II de EC se puede asumir que la rhBMP-2 y la rhBMP-7 en fracturas, abiertas o no, defectos óseos y retardos de consolidación o pseudoartrosis, fundamentalmente de tibia, consiguen una tasa apreciable de consolidaciones, evitando las reintervenciones y la necesidad de injerto autólogo. Son más eficaces que la DBM y el PRP. No se puede concluir sobre un coste/beneficio favorable de las mismas.
- 6) A pesar de la existencia de varios trabajos con niveles I o II de EC mostrando la eficacia de las BMPs en artrodesis intersomáticas, tras quedar claro el sesgo que tienen muchos de esos trabajos al estar patrocinados por la industria, la utilización de estos productos en esas indicaciones ha quedado en entredicho, no habiendo un grado de recomendación suficiente para su uso y no pudiendo establecer una pauta racional de empleo. No existe tampoco constancia de que el coste/beneficio sea favorable. Hay que ser especialmente cautos en columna cervical. No hay tampoco evidencia que justifique la utilización de otros factores de crecimiento.
- 7) Todo lo dicho en el apartado anterior es válido para el caso de las BMPs en artrodesis lumbares posterolaterales, sólo que al ser su eficacia igual o mayor que la del injerto autólogo y ser menor la incidencia de complicaciones que en artrodesis intersomáticas, en trabajos de nivel I y II de EC, puede plantearse su utilización con un grado de recomendación suficiente, aunque el coste/beneficio no esté todavía suficientemente claro.
- 8) El resto de aplicaciones clínicas de factores de crecimiento no pasa de ser testimonial, sin un nivel de EC suficiente en ningún caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ong KL, Villarraga ML, Lau E, Carreon LY, Kurtz SM, Glassman SD. Off-label use of bone morphogenetic proteins in the United States using administrative data. *Spine*. 2010; 35: 1794-800.
2. Williams BJ, Smith JS, Fu KM, Hamilton DK, Polly DW Jr, Ames CP, et al. Does bone morphogenetic protein increase the incidence of perioperative complications in spinal fusion? A comparison of 55,862 cases of spinal fusion with and without bone morphogenetic protein. *Spine*. 2011; 36: 1685-1691.

3. Cahill KS, Chi JH, Day A, Claus EB. Prevalence, complications, and hospital charges associated with use of bone-morphogenetic proteins in spinal fusion procedures. *JAMA*. 2009; 302: 58-66.
4. Cole BJ, Seroyer ST, Filardo G, Bajaj S, Fortier SA. Platelet-rich plasma: where are we now and where are we going? *Sports Health*. 2010; 20: 1-8.
5. Garrison KR, Donell S, Ryder J, Shemilt I, Mugford M, Harvey I, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of bone morphogenetic proteins in the non-healing of fractures and spinal fusion: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2007; 11: 1-150.
6. Garrison KR, Shemilt I, Donell S, Ryder JJ, Mugford M, Harvey I, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) for fracture healing in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (6): CD006950. doi: 10.1002/14651858.CD006950.pub2.
7. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sport medicine. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009; 17: 602-608.
8. Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19: 516-527.
9. Miyazaki M, Tsumura H, Wang JC, Alanay A. An update of bone substitutes for spinal fusion. *Eur Spine J*. 2009; 18: 783-799.
10. Resnick DK, Choudhri TF, Dailey AT, Groff MW, Khoo L, Matz PG, et al. Guidelines for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 16: bone graft extenders and substitutes. *J Neurosurg Spine*. 2005; 2: 733-736.
11. Csima C, Swionkowski MF. Large clinical trials in musculoskeletal trauma: are they possible? Lessons learned from the international study of the use of rhBMP-2 in open tibial fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87: 218-222.
12. Bae H, Zhao L, Zhu D, Kanim LE, Wang JC, Delamarter RB. Variability across ten production lots of a single demineralized bone matrix product. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 427-435.
13. Castillo T, Pouliot M, Kim H, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med*. 2011; 39: 266-271.
14. Roukis TS, Zgonis T, Tiernan B. Autologous platelet-rich plasma for wound and osseous healing: a review of the literature and commercially available products. *Adv Ther*. 2006; 23: 218-237.
15. McKay B, Sandhu HS. Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in spinal fusion applications. *Spine*. 2002; 16 (Suppl. 1): S66-S85.
16. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery. A review of the literature. *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91: 987-996.
17. Lu HH, Vo JM, Chin HS, Lin J, Cozin M, Tsay R, et al. Controlled delivery of platelet-rich plasma-derived growth factors for bone formation. *J Biomed Mater Res A*. 2008; 86: 1128-1136.
18. Seeherman H, Wozney JM. Delivery of bone morphogenetic proteins for orthopedic tissue regeneration. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005; 16: 329-345.
19. Hamilton B, Knez W, Eirale C, Chalabi H. Platelet enriched plasma for acute muscle injury. *Acta Orthop Belg*. 2010; 76: 443-448.
20. Efthimiadou A, Nikolettos NK, Lambropoulou M, Papadopoulos N, Kontoleon E. Angiogenic effect of intramuscular administration of basic fibroblast growth factor in atrophied muscles: an experimental study in the rat. *Br J Sports Med*. 2006; 40: 355-358.
21. Hammond JW, Hinton RY, Curl LA, Muriel JM, Lovering RM. Use of autologous platelet-rich plasma to treat muscle strain injuries. *Am J Sports Med*. 2009; 37: 1135-1142.
22. Wright-Carpenter T, Klein P, Schäferhoff P, Appell HJ, Mir LM, Wehling P. Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: a pilot study on sportsmen with muscle strains. *Int J Sports Med*. 2004; 25: 588-593.
23. Angel MJ, Sgaglione NA, Grande DA. Clinical applications of bioactive factors in sports medicine: current concepts and future trends. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2006; 14: 138-145.
24. Everts PA, Devilee RJ, Mahoney CB, van Erp A, Oosterbos CJM, Stellenboom M, et al. Exogenous application of platelet-leukocyte gel during open subacromial decompression contributes to improved patient outcome. A prospective randomized double-blind study. *European Surg Repair*. 2008; 40: 203-210.
25. Randelli PS, Arrigoni P, Cabitza P, Volpi P, Maffulli N. Autologous platelet rich plasma for arthroscopic rotator cuff repair. A pilot study. *Disabil Rehabil*. 2008; 30: 1584-1589.
26. Castricini R, Longo UG, De Benedetto M, Panfoli N, Pirani P, Zini R, et al. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: A randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2011; 39: 258-265.
27. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med*. 2006; 34: 1774-1778.

28. Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W, den Ouden BL. Ongoing positive effect of platelet-rich plasma injection in lateral epicondylitis. A double-blind randomized controlled trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2011; 39: 1200-1208.
29. De Jonge S, de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SMA, Verhaar JAN, et al. One year follow-up of platelet-rich plasma treatment in chronic Achilles tendinopathy: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Am J Sports Med.* 2011; 39: 1623-1629.
30. DeLong JM, Beitzel K, Mazzocca AD, Shepard D, Roller BL, Hanypsiak BT. Update on platelet-rich plasma. *Curr Orthop Pract.* 2011; 22: 514-522.
31. Figueroa D, Melean P, Calvo R, Vaisman A, Zilleruelo N, Figueroa F, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of the integration and maturation of semitendinous-gracilis graft in anterior cruciate ligament reconstruction using autologous platelet concentrate. *Arthroscopy.* 2010; 26: 1318-1335.
32. Orrego M, Larrain C, Rosales J, Valenzuela L, Matas J, Durruty J, et al. Effects of platelet concentrate and a bone plug on the healing of hamstring tendons in a bone tunnel. *Arthroscopy.* 2008; 24: 1373-1380.
33. Valentí-Nin JR, Mora-Gasque GM, Valentí-Azcárate A, Aguerreta-Beola JD, Hernández-González M. Has platelet-rich plasma any role in anterior cruciate ligament allograft healing? *Arthroscopy.* 2009; 25: 1206-1213.
34. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011; 19: 528-535.
35. Baltzer AW, Moser C, Jansen SA, Krauspe R. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009; 17: 152-160.
36. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatment for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2011; 27: 1490-1501.
37. Kawaguchi H, Oka H, Jingushi S, Izumi T, Fukunaga M, Sato K, et al.; TESK Group. A local application of recombinant human fibroblast growth factor 2 for tibial shaft fractures: a randomized, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2010; 25: 2735-2743.
38. Govender S, Csimma C, Genant HK, Valentin-Opran A, Amit Y, Arbel R, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84: 2123-2134.
39. Swiontkowski MF, Aro HT, Donell S, Esterhai JL, Goulet J, Jones A, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 in open tibial fractures. A subgroup analysis of data combined from two prospective randomized studies. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88: 1258-1265.
40. Alt V, Donell ST, Chhabra A, Bentley A, Eicher A, Schnettler R. A health economic analysis of the use of rhBMP-2 in Gustilo-Anderson grade III open tibial fractures for the UK, Germany, and France. *Injury.* 2009; 40: 1269-1275.
41. Jones AL, Bucholz RW, Bosse MJ, Mirza SK, Lyon TR, Webb LX, et al. Recombinant human BMP-2 and allograft compared with autogenous bone graft for reconstruction of diaphyseal tibial fractures with cortical defects. A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg.* 2006; 88: 1431-1441.
42. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, et al. Osteogenic protein 1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial non-unions. *J Bone Joint Surg Am.* 2001; 83 (Suppl. 1): S151-S158.
43. Dahabreh Z, Calori GM, Kanakaris NK, Nikolaou VS, Giannoudis PV. A cost analysis of treatment of tibial fracture nonunion by bone grafting or bone morphogenetic protein-7. *Int Orthop.* 2009; 33: 1407-1414.
44. Bilic R, Simic P, Jelic M, Stern-Padovan R, Dodig D, van Meerdervoort HP, et al. Osteogenic protein-1 (BMP-7) accelerates healing of scaphoid non-union with proximal pole sclerosis. *Int Orthop.* 2006; 30: 128-134.
45. Ekrol I, Hajducka C, Court-Brown C, McQueen MM. A comparison of RhBMP-7 (OP-1) and autogenous graft for metaphyseal defects after osteotomy of the distal radius. *Injury.* 2008; 39 (Suppl. 2): S73-S82.
46. Geesink RG, Hoefnagels NH, Bulstra SK. Osteogenic activity of OP-1 bone morphogenetic protein (BMP-7) in a human fibular defect. *J Bone Joint Surg Br.* 1999; 81: 710-718.
47. Calori GM, Tagliabue L, Gala L, d'Imporzano M, Peretti G, Albisetti W. Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions: a prospective randomised clinical study on 120 patients. *Injury.* 2008; 39: 1391-1402.
48. Dallari D, Savarino L, Stagni C, Cenni E, Cenacchi A, Fornasari PM, et al. Enhanced tibial osteotomy healing with use of bone grafts supplemented with platelet gel or platelet gel and bone marrow stromal cells. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 2413-2420.

49. Boraiah S, Paul O, Hawkes D, Wickham M, Lorch DG. Complications of recombinant human BMP-2 for treating complex tibial plateau fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 3257-3262.
50. Newman JT, Smith WR, Ziran BH, Hasenboehler EA, Stahel PF, Morgan SJ. Efficacy of composite allograft and demineralized bone matrix graft in treating tibial plateau fractures with bone loss. *Orthopedics.* 2008; 31: 649.
51. Poynton AR, Lane JM. Safety profile for the clinical use of bone morphogenetic proteins in the spine. *Spine.* 2002; 27 (Suppl. 1): S40-S48.
52. Burkus JK, Gornet MF, Dickman CA, Zdeblick TA. Anterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2 with tapered interbody cages. *J Spinal Disord Tech.* 2002; 15: 337-349.
53. Boden SD, Zdeblick TA, Sandhu HS, Heim SE. The use of rhBMP-2 in interbody fusion cages. Definitive evidence of osteoinduction in humans: a preliminary report. *Spine.* 2000; 25: 376-381.
54. Burkus JK, Heim SE, Gornet MF, Zdeblick TA. Is INFUSE bone graft superior to autograft bone? An integrated analysis of clinical trials using the LT-CAGE lumbar tapered fusion device. *J Spinal Disord Tech.* 2003; 16: 113-122.
55. Burkus JK, Sandhu HS, Gornet MF, Longley MC. Use of rhBMP-2 in combination with structural cortical allografts: clinical and radiographic outcomes in anterior lumbar spinal surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87 (6): 1205-1212.
56. Slosar PJ, Josey R, Reynolds J. Accelerating lumbar fusions by combining rhBMP-2 with allograft bone: a prospective analysis of interbody fusion rates and clinical outcomes. *Spine J.* 2007; 7: 301-307.
57. Meisel HJ, Schnöring M, Hohaus C, Minkus Y, Beier A, Ganey T, et al. Posterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2. *Eur Spine J.* 2008; 17: 1735-1744.
58. Mroz TE, Wang JC, Hashimoto R, Norvell DC. Complications related to osteobiologics use in spine surgery. A systematic review. *Spine.* 2010; 95: S86-S104.
59. Pradhan BB, Bae HW, Dawson EG, Patel VV, Delamarter RB. Graft resorption with the use of bone morphogenetic protein: lessons from anterior lumbar interbody fusion using femoral ring allografts and recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Spine.* 2006; 31: E277-E284.
60. Haid RW Jr, Branch CL Jr, Alexander JT, Burkus JK. Posterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein type 2 with cylindrical interbody cages. *Spine J.* 2004; 4: 527-538.
61. Burkus JK, Sandhu HS, Gornet MF. Influence of rhBMP-2 on the healing patterns associated with allograft interbody constructs in comparison with autograft. *Spine.* 2006; 31: 775-781.
62. Mindea SA, Shih P, Song JK. Recombinant human bone morphogenetic protein-2-induced radiculitis in elective minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusions: a series review. *Spine.* 2009; 34: 1480-1484.
63. Glassman SD, Gum JL, Crawford CH 3rd, Shields CB, Carreon LY. Complications with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in posterolateral spine fusion associated with a dural tear. *Spine J.* 2011; 11: 522-526.
64. Carragee EJ, Hurwitz EL, Weiner BK. A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: emerging safety concerns and lessons learned. *Spine J.* 2011; 11: 471-491.
65. Owens K, Glassman SD, Howard JM, Djurasevic M, Witten JL, Carreon LY. Perioperative complications with rhBMP-2 in transforaminal lumbar interbody fusion. *Eur Spine J.* 2011; 20: 612-617.
66. Ackerman SJ, Mafilios MS, Polly DW Jr. Economic evaluation of bone morphogenetic protein versus autogenous iliac crest bone graft in single-level anterior lumbar fusion: an evidence-based modeling approach. *Spine.* 2002; 27 (Suppl. 1): S94-S99.
67. Polly DW Jr, Ackerman SJ, Shaffrey CI, Ogilvie JW, Wang JC, Stralka SW, et al. A cost analysis of bone morphogenetic protein versus autogenous iliac crest bone graft in single-level anterior lumbar fusion. *Orthopedics.* 2003; 26: 1027-1037.
68. Baskin DS, Ryan P, Sonntag V, Westmark R, Widmayer MA. A prospective, randomized, controlled cervical fusion study using recombinant human bone morphogenetic protein-2 with the CORNERSTONE-SR allograft ring and the ATLANTIS anterior cervical plate. *Spine.* 2003; 28 (12): 1219-1224; discussion 1225.
69. Vaidya R, Sethi A, Bartol S, Jacobson M, Coe C, Craig JG. Complications with the use of rhBMP-2 in PEEK cages for interbody spinal fusions. *J Spinal Disord Tech.* 2008; 21: 557-562.
70. Shields LB, Raque GH, Glassman SD, Campbell M, Vitaz T, Harpring J, et al. Adverse effects associated with high-dose recombinant human bone morphogenetic protein-2 use in anterior cervical spine fusion. *Spine.* 2006; 31: 542-547.
71. Smucker JD, Rhee JM, Singh K, Yoon ST, Heller JG. Increased swelling complications associated with off-label usage of rhBMP-2 in the anterior cervical spine. *Spine.* 2006; 31: 2813-2819.
72. Tumialán LM, Rodts GE. Adverse swelling associated with use of rh-BMP-2 in anterior cervical discectomy and fusion. *Spine J.* 2007; 7: 509-510.
73. Leach J, Bittar RG. BMP-7 (OP-1) safety in anterior cervical fusion surgery. *J Clin Neurosci.* 2009; 16: 1417-1420.

74. Crawford CH 3rd, Carreon LY, McGinnis MD, Campbell MJ, Glassman SD. Perioperative complications of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on an absorbable collagen sponge versus iliac crest bone graft for posterior cervical arthrodesis. *Spine*. 2009; 34: 1390-1394.
75. Hiremath GK, Steinmetz MP, Krishnaney AA. Is it safe to use recombinant human bone morphogenetic protein in posterior cervical fusion? *Spine*. 2009; 34: 885-889.
76. An HS, Simpson JM, Glover JM, Stephany J. Comparison between allograft plus demineralized bone matrix versus autograft in anterior cervical fusion. A prospective multicenter study. *Spine*. 1995; 20: 2211-2216.
77. Hee HT, Majd ME, Holt RT, Myers L. Do autologous growth factors enhance transforaminal lumbar interbody fusion? *Eur Spine J*. 2003; 12: 400-407.
78. Boden SD, Kang J, Sandhu H, Heller JG. Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to achieve posterolateral lumbar spine fusion in humans: a prospective, randomized clinical pilot trial. *Spine*. 2002; 27: 2662-2673.
79. Dimar JR, Glassman SD, Burkus KJ, Carreon LY. Clinical outcomes and fusion success at 2 years of single-level instrumented posterolateral fusions with recombinant human bone morphogenetic protein-2/compression resistant matrix versus iliac crest bone graft. *Spine*. 2006; 31: 2534-2539.
80. Singh K, Smucker JD, Gill S, Boden SD. Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 as an adjunct in posterolateral lumbar spine fusion: a prospective CT-scan analysis at one and two years. *J Spinal Disord Tech*. 2006; 19: 416-423.
81. Luhmann SJ, Bridwell KH, Cheng I, Imamura T, Lenke LG, Schootman M. Use of bone morphogenetic protein-2 for adult spinal deformity. *Spine*. 2005; 30 (17 Suppl.): S110-S117.
82. Glassman SD, Howard J, Dimar J, Sweet A, Wilson G, Carreon L. Complications with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in posterolateral spine fusion. A consecutive series of 1037 cases. *Spine*. 2001; 36: 1849-1854.
83. Papakostidis C, Kontakis G, Bhandari M, Giannoudis PV. Efficacy of autologous iliac crest bone graft and bone morphogenetic proteins for posterolateral fusion of lumbar spine. A meta-analysis of the results. *Spine*. 2008; 33: E680-E692.
84. Glassman SD, Carreon LY, Campbell MJ, Johnson JR, Puno RM, Djurasovic M, et al. The perioperative cost of Infuse bone graft in posterolateral lumbar spine fusion. *Spine J*. 2008; 8: 443-448.
85. Delawi D, Dhert WJ, Rillardon L, Gay E, Prestamburgo D, García-Fernández C, et al. A prospective, randomized, controlled, multicenter study of osteogenic protein-1 in instrumented posterolateral fusions: report on safety and feasibility. *Spine*. 2010; 20: 1185-1191.
86. Johnsson R, Strömqvist B, Aspenberg P. Randomized radiostereometric study comparing osteogenic protein-1 (BMP-7) and autograft bone in human noninstrumented posterolateral lumbar fusion: 2002 Volvo Award in clinical studies. *Spine*. 2002; 27: 2654-2661.
87. Vaccaro AR, Lawrence JP, Patel T, Katz LD, Anderson DG, Fischgrund JS, et al. The safety and efficacy of OP-1 (rhBMP-7) as a replacement for iliac crest autograft in posterolateral lumbar arthrodesis: a long-term (> 4 years) pivotal study. *Spine*. 2008; 33: 2850-2862.
88. Kanayama M, Hashimoto T, Shigenubo K, Yamane S, Bauer TW, Togawa D. A prospective randomized study of posterolateral lumbar fusion using osteogenic protein-1 (OP-1) versus local autograft with ceramic bone substitute. Emphasis of surgical exploration and histologic assessment. *Spine*. 2006; 31: 1067-174.
89. Laursen M, Høy K, Hansen ES, Gelineck J, Christensen FB, Bünger CE. Recombinant bone morphogenetic protein-7 as an intracorporeal bone growth stimulator in unstable thoracolumbar burst fractures in humans: preliminary results. *Eur Spine J*. 1999; 8: 485-490.
90. Cammisa FP Jr, Lowery G, Garfin SR, Geisler FH, Klara PM, McGuire RA, 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.
91. Vaccaro AR, Stubbs HA, Block JE. Demineralized bone matrix composite grafting for posterolateral spinal fusion. *Orthopedics*. 2007; 30: 567-570.
92. Price CT, Connolly JF, Carantzas AC, Ilyas I. Comparison of bone grafts for posterior spinal fusion in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2003; 28: 793-798.
93. Acebal-Cortina G, Suárez-Suárez MA, García-Menéndez C, Moro-Barrero L, Iglesias-Colao R, Torres-Pérez A. Evaluation of autologous platelet concentrate for intertransverse lumbar fusion. *Eur Spine J*. 2011; 20 (Suppl. 3): S361-S366.
94. Tsai CH, Hsu HC, Chen YJ, Lin MJ, Chen HT. Using the growth factors-enriched platelet glue in spinal fusion and its efficiency. *J Spinal Disord Tech*. 2009; 22: 246-250.
95. Everts PA, Devilee RJ, Brown-Mahoney C, Eeftinck-Schattenkerk M, Box HA, Knappe JT, et al. Platelet gel and fibrin sealant reduce allogeneic blood transfusions in total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006; 50: 593-599.

96. Kärrholm J, Hourigan P, Timperley J, Razaznejad R. Mixing bone graft with OP-1 does not improve cup or stem fixation in revision surgery of the hip: 5-year follow-up of 10 acetabular and 11 femoral study cases and 40 control cases. *Acta Orthop.* 2006; 77: 39-48.
97. Barrow CR, Pomeroy GC. Enhancement of syndesmotic fusion rates in total ankle arthroplasty with the use of autologous platelet concentrate. *Foot Ankle Int.* 2005; 26: 458-461.
98. Spiro AS, Babin K, Lipovac S, Stenger P, Mladenov K, Rupprecht M, et al. Combined treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia, including recombinant human bone morphogenetic protein-2: a case series. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93: 695-699.
99. Kitoh H, Kitakoji T, Tsuchiya H, Katoh M, Ishiguro N. Distraction osteogenesis of the lower extremity in patients with achondroplasia/hypochondroplasia treated with transplantation of culture-expanded bone marrow cells and platelet-rich plasma. *J Pediatr Orthop.* 2007; 27: 629-634.
100. Oetgen ME, Richards BM. Complications associated with the use of bone morphogenetic protein in pediatric patients. *J Pediatr Orthop.* 2010; 30: 192-198.