

ALOINJERTOS ÓSEOS, LIGAMENTOSOS, TENDINOSOS Y SUSTITUTIVOS ÓSEOS EN LA CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA DE LA ARTICULACIÓN DEL PIE. CONCEPTOS BÁSICOS

Dr. F. Forriol Campos

Área de Investigación. Hospital FREMAP. Majadahonda (Madrid)

La cirugía del pie requiere técnicas cada vez más sofisticadas y recurrir al banco de tejidos para conseguir restablecer una función adecuada. Los bancos de tejido de huesos y partes blandas disponen de diversos tipos de tejidos conservados en diferentes condiciones. Examinamos la conservación y propiedades de los aloinjertos tendinosos, óseos y cartilagosos.

PALABRAS CLAVE: Cirugía reconstructiva. Pie. Aloinjerto. Preservación.

BONY, TENDINOUS AND BONE SUBSTITUTIVE ALLOGRAFTS IN RECONSTRUCTIVE SURGERY OF THE FOOT JOINT. FUNDAMENTAL CONCEPTS: Surgery of the foot requires ever more sophisticated techniques and recourse to the tissue bank in order to achieve re-establishment of an adequate function. The bone and soft tissue banks have available different types of tissue preserved under varying conditions. We here review the conservation and properties of bony, cartilaginous and tendinous allografts.

KEY WORDS: Reconstructive surgery. Foot. Allografts. Preservation.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de huesos y articulaciones entre individuos de la misma especie (aloinjerto) o de diferente especie (xenoinjerto) es un objetivo buscado desde hace muchos años. Los nuevos tratamientos para el cáncer, las nuevas tecnologías de criopreservación y el desarrollo de los bancos de tejidos y de la cirugía –especialmente, de las técnicas artroscópicas– han cambiado los planteamientos y las indicaciones en la utilización de los injertos.

Además, los traumatismos han abierto un amplio campo de posibilidades al banco de tejidos, pues un llamado “banco de huesos” no dispone sólo de tejido óseo, cortical o esponjoso: incluye, además, los injertos osteocondrales y de partes blandas, como son piel, tendones, ligamentos y fascias.

En la cirugía del pie son cada vez más utilizados para efectuar técnicas cada vez más complejas y definitivas que tienden a conservar la extremidad funcional. Era frecuente el aporte de injertos para conseguir la consolidación de las artrodesis, pero hoy, además, se indican los aloinjertos de

partes blandas y sustitutivos óseos en la cirugía de los tendones, recubrimientos de piel y en el relleno de cavidades, especialmente en fracturas de calcáneo.

Vamos a revisar el efecto de la conservación, las técnicas de almacenaje de los injertos de ligamentos, tendones, cartílago y la integración de los elementos necesarios en cirugía ortopédica.

EFFECTO DE LA CONSERVACIÓN SOBRE LOS INJERTOS DEL SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO

Un banco de huesos debe garantizar la esterilidad e integridad de todo el material, asegurando la disponibilidad de diferentes formas y tamaños en cualquier momento. Las técnicas más empleadas en la conservación de injertos son la congelación y la liofilización, aunque en los últimos años, por el miedo a la transmisión del HIV, también se han acompañado de diferentes métodos de esterilización.

CONSERVACIÓN DE TENDONES Y LIGAMENTOS

Los tendones alogénicos se utilizan con éxito en la reconstrucción de los ligamentos articulares, si bien se ha visto que se debilitan durante los primeros meses después de la cirugía para aumentar su resistencia, pasado un tiempo, con la remodelación e incorporación del injerto.

Cuando se implanta un injerto ligamentoso, el número de células aumenta con el tiempo, por la proliferación de

Correspondencia:

Francisco Forriol

Hospital de Majadahonda

Ctra. de Pozuelo, 61 • 28220 Majadahonda (Madrid)

e-mail: francisco_forriol@fremap.es

las células del propio injerto o por la invasión de células del huésped. Aunque la mayoría de los trabajos sugieren que las células en este tipo de injertos están muertas y son sustituidas por las células del huésped, no hay que olvidar, como han demostrado Frank *et al.*, que las células de los ligamentos congelados conservan su capacidad de sintetizar colágeno *in vitro* después de seis semanas de congelación, a -70°C .

La congelación no altera las propiedades mecánicas de los tendones, aunque Ohno *et al.* demuestran que el área de sección y las propiedades mecánicas del ligamento rotuliano disminuyen después de su colocación, no observando células hasta tres semanas después de la cirugía.

Los tendones liofilizados son fáciles de manejar y almacenar y se obtienen con disolventes o por medio de congelación en seco. La utilización de disolventes orgánicos, como la acetona, puede ser ventajosa, pues disuelve los lípidos de las membranas superficiales de los virus, mientras que la congelación en seco no lo consigue. Por su parte, la congelación profunda, con nitrógeno líquido, destruye de forma sencilla y rápida los fibroblastos sin alterar la morfología del tendón o su comportamiento mecánico.

ESTERILIZACIÓN DE LOS INJERTOS

Altas dosis de radiación (> 3 Mrads) destruyen la mayor parte de las bacterias y virus en los tejidos humanos, aunque reducen la resistencia a compresión del hueso. La radiación necesaria para inactivar el HIV en el hueso es desconocida, pero debe superar los 3 Mrads. La radiación daña la vascularización y a las células en la fase G1 del ciclo celular, provocando un retraso de la síntesis de DNA y, también, limita la división celular durante varias generaciones celulares. Además, dosis de radiación de 50 kGy destruyen la respuesta osteoinductiva de las matrices óseas desmineralizadas.

Algunos autores han encontrado diferencias al someter los injertos a los rayos gamma o al óxido de etileno. Gibbons *et al.* demostraron una correlación entre el efecto de la irradiación con rayos gamma y las propiedades mecánicas del aloinjerto H-T-H rotuliano de cabra, pues las radiaciones alteran la estructura de colágena y la resistencia a tensión cuando se superan los 3 Mrads. La radiación gamma modifica las propiedades mecánicas de los tendones y reduce la resistencia a tensión de los aloinjertos tanto congelados como liofilizados. La radiación de los tejidos en seco produce cambios importantes en las propiedades mecánicas, por lo que se aconseja realizarla mientras el tejido está húmedo.

PROCESO DE REPARACIÓN DE LOS INJERTOS LIGAMENTOSOS Y TENDINOSOS

Amiel *et al.* han denominado *ligamentación* a la adaptación funcional de un injerto tendinoso, después de 30 semanas, para convertirse en el ligamento al que sustituye.

Los estudios en tejidos de la articulación de la rodilla cuentan con mayor experiencia. El aloinjerto de ligamento rotuliano, utilizado para la reconstrucción del ligamento cruzado anterior, los fibroblastos, están muertos, y constituye uno de los factores más importantes en la disminución de la resistencia mecánica del injerto, aunque también influyen la nutrición, el estímulo mecánico de los tejidos adyacentes, los cambios de la unión de hueso-injerto, la propia cirugía, que interrumpe el aporte vascular, y la inflamación. La resistencia de un injerto rotuliano disminuye de forma rápida después de su fijación, y luego aumenta lentamente con el tiempo, sin llegar a alcanzar su resistencia original. A partir de las dos semanas del implante la debilidad intrínseca de la plastia disminuye y se produce un acortamiento de la misma, a pesar de encontrar una buena revascularización y reestructuración histológica.

Otro dato de interés es la edad del donante. Se recomiendan donantes menores de 55 años de edad, pues las propiedades estructurales del complejo hueso-ligamento rotuliano-hueso se deteriora con la edad.

Se ha dicho que la buena supervivencia de un injerto ligamentoso depende de su revascularización. Johnson *et al.* sospechan que algunos de los trabajos publicados son erróneos, pues en la mayoría se toma una biopsia inapropiada al recoger tejido fibroso reorganizado periligamentoso y no del propio injerto. Efectuó biopsias del injerto y concluyó que éste era un compuesto hipovascularizado rodeado por un tejido reactivo muy vascularizado.

Bosch *et al.* analizaron los injertos de ligamento rotuliano dos años después de su colocación, y establecieron que después de su implante hay necrosis y degeneración seguidas de un proceso de revascularización, acompañadas a su vez de una migración celular y formación de matriz extracelular; además, el tendón donante no dispone de la misma estructura morfológica que el receptor. Utilizamos tendones de la pata de ganso o de Aquiles para sustituir cualquier estructura tendinosa del esqueleto. Las alteraciones degenerativas, con la presencia de colágeno de tipo III y la acumulación anormal de glicosaminoglicanos, coinciden con una disminución de las características mecánicas del injerto en comparación con el ligamento control (60% de resistencia y 70% del módulo elástico).

La fase final del proceso de reparación está marcada por una disminución de células y vasos. Algunas células inflamatorias y células gigantes permanecen en el denso entramado avascular de colágeno. El tejido está activo y el colágeno es sustituido de forma continua. Según Kleiner *et al.* la repoblación y proliferación celular, así como la producción de colágeno en el injerto, se produce antes de la llegada de los vasos, lo que hace que el injerto ligamentoso no necesite de un periodo de hipervascularización, y su viabilidad dependerá más de la difusión sinovial que de los vasos del propio injerto.

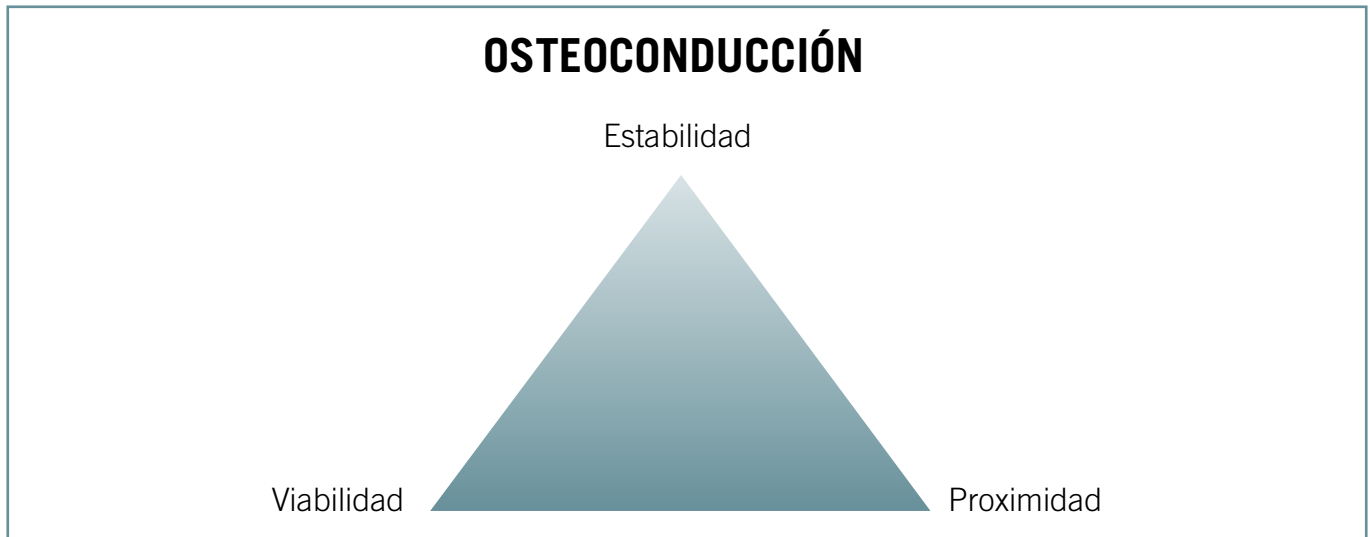


Figura 1. La estabilidad y viabilidad del material implantado junto con la proximidad al tejido receptor son las características para conseguir una integración adecuada de un bioimplante.

Figure 1. The stability and viability of the implanted material, together with its proximity to the receptor tissue, are the main characteristics for achieving adequate integration of a biograft.

LOS SUSTITUTOS ÓSEOS Y SUS POSIBILIDADES ACTUALES

Los sustitutos óseos por excelencia son los injertos, de hueso cortical o esponjoso, y conservados de formas distintas, aunque también hay que considerar otros materiales, minerales o cerámicos, o la ingeniería de tejidos, que permite la reparación de los defectos óseos con el aporte celular, de factores de crecimiento y de sustitutos óseos para conseguir la regeneración del tejido lesionado.

Los sustitutos óseos pueden ser: activos, cuando inducen la formación de hueso, inertes, si no intervienen sobre la osteogénesis, o incompatibles, cuando desfavorecen o impiden el proceso. Una sustancia densa, sin orificios ni poros, impide que el hueso crezca en su interior, mientras que materiales muy porosos permiten el desarrollo de vasos y trabéculas, aunque pueden ser muy frágiles y romperse.

El hueso es un tejido único por sus propiedades; una estructura material rígida y, sin embargo, con gran plasticidad morfológica. La mecánica del hueso es compleja y difícil de estudiar. Además, se remodela durante toda la vida, un mecanismo que evita su rápido envejecimiento con la muerte de los osteocitos y microlesiones por fatiga. El hueso está en un proceso de remodelación continua, y la reabsorción, en un momento determinado, puede predominar sobre la formación y producir enfermedades involutivas, como la osteoporosis.

Otra característica de la reparación ósea es que el tejido óseo no produce un tejido cicatricial; por el contrario –como pocos tejidos del organismo–, se repara con su propia

estructura. El hueso forma hueso, y este principio resulta de gran utilidad para la reparación de los defectos óseos, pues cualquier sustituto óseo deberá ser sustituido, finalmente, por hueso del propio receptor.

A la hora de escoger o definir un biomaterial para reparar el hueso, hay que considerar si tiene una o más de las siguientes propiedades:

- **Osteogénesis.** Aunque todos los sustitutos óseos terminan siendo sustituidos por hueso, sólo el injerto autólogo de hueso se integra y desarrolla el proceso de formación ósea desde el primer momento.

- **Osteoconducción.** Es la capacidad del sustituto para que crezca el hueso desde los márgenes del defecto reabsorbiendo gradualmente la matriz implantada, como ocurre con los aloinjertos de hueso cortical y los biomateriales reabsorbibles. Para que se dé un proceso de osteoconducción adecuado, se precisa que el implante esté próximo al hueso vecino, permita la viabilidad de las células osteogénicas que crecen aprovechando sus poros y que haya una estabilidad entre el propio implante y el hueso vecino (**Figura 1**).

- **Osteoinducción.** Se trata de la capacidad de un material para promover la transformación fenotípica de células indiferenciadas en osteoblastos, como sucede con las proteínas morfogénicas, los péptidos o las matrices óseas desmineralizadas. *Osteoinducción* es un término que proviene de la embriología y que ha sido definido como “la acción evocativa de una célula sobre otra”, idea tomada de Berrill, o “acción evocativa de un tejido sobre otro”. Un tipo de célula, la inductora, actúa sobre otra, para despertar el origen de una tercera totalmente diferente. Las características de esta

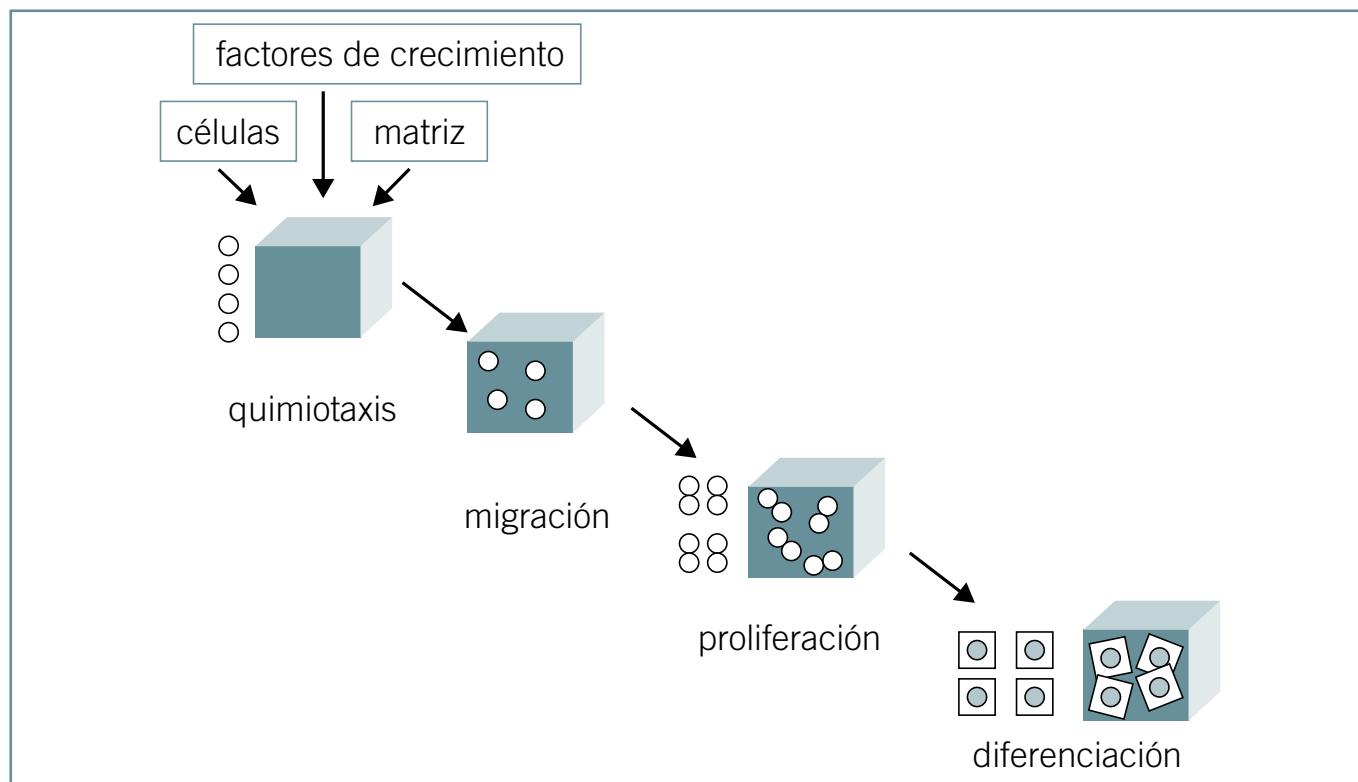


Figura 2. El implante de una matriz con células y factores de crecimiento requiere un proceso complejo hasta su regeneración tisular.
Figure 2. The ingrafting of a matrix containing cells and growth factors requires a complex process until tissue regeneration is achieved.

inducción dependen del inductor, de la respuesta celular o de la duración y del momento de la interacción. Osteoinducción es el reclutamiento de células pluripotenciales desde los tejidos del huésped, un proceso que requiere la migración, proliferación y diferenciación de las células que rodean el implante, de las células osteoprogenitoras derivadas de las células mesenquimales perivasculares bajo la influencia de las proteínas morfogénicas óseas (BMP) (Figura 2).

- **Osteopromoción.** Se designa así la propiedad de las sustancias que mejoran o estimulan la cascada natural de la reparación ósea (plasma rico en plaquetas, médula ósea, periostio, estimulación magnética o factores bioactivos, como la FGF).

SUSTITUTOS ÓSEOS

Los sustitutos óseos son materiales sintéticos o naturales, con propiedades osteoconductoras y que sirven como estructuras sobre las que crece el hueso y lo sustituye, aunque algunos sustitutos pueden revestir también propiedades osteoinductivas por sí mismos o por la acción de otras sustancias añadidas.

Un sustituto óseo debe cumplir tres funciones: procurar la osteoinducción, el proceso que induce la formación de hueso localmente reclutando células formadoras de hueso;

servir como osteoconductor, aportando un soporte para la deposición ósea; y, por último, constituir la fuente de formación de células óseas. Todas las técnicas de implantes óseos se basan en utilizar en mayor o menor grado una o varias de estas funciones. Nos parece de gran interés combinar estas propiedades. Por ello, el aporte de factores de crecimiento a un injerto o a un sustituto óseo puede reportar ventajas.

La clasificación de los sustitutos óseos puede establecerse en aloinjertos, cerámicas y polímeros –acompañados a veces con células y factores de crecimiento (Tabla I)– de los que se dispone de un amplio surtido en el mercado (Tabla II).

Injertos óseos: sustitutos óseos biológicos

Los aloinjertos se utilizan en varios cientos de miles cada año en todo el mundo y presentan un alto índice de éxitos clínicos en lesiones osteolíticas, artrodesis de columna, sustituciones diafisarias intercalares, reparación de tumores malignos, reconstrucción maxilofacial, técnicas de relleno para implantes dentales y en las no uniones o en las pseudo-artrosis congénitas. Sin embargo, hay que comprender también sus fracasos, para lo cual es necesario conocer la biología de su incorporación.

Tabla I. Sustitutos óseos

Aloinjertos	Injertos óseos conservados de sujetos de la misma especie. Se pueden utilizar solos o combinados
Cerámicas	Fosfatos cálcicos, sulfato cálcico, cristales bioactivos. Solos o combinados
Polímeros	Reabsorbibles o no reabsorbibles
Células	Precisan transportador y matriz
Factores de crecimiento	Proteínas morfogénicas (BMP). Precisan transportador

La incorporación de un aloinjerto óseo es un proceso secuencial que comienza con la inflamación y sigue un proceso que atraviesa por diferentes estadios de revascularización, osteogénesis y remodelación, hasta establecer una estructura mecánicamente adecuada. La colocación de un injerto implica una cirugía, a veces cruenta, que produce una respuesta inflamatoria con diferenciación celular en osteoblastos y capilares vasculares. La revascularización dependerá del estado del lugar donde se implante el injerto, de la presencia de una interfaz estable entre el injerto y el lecho y de la secuencia ordenada de mediadores y respuesta celular.

La quimioterapia y la radioterapia influyen en el proceso de consolidación del aloinjerto. Se ha postulado que la irradiación daña las BMP, las células del tejido conectivo y las estructuras vasculares.

El injerto autólogo fresco tiene todas las características del hueso vivo. Las células de la superficie del injerto son, inicialmente, alimentadas por difusión y, posteriormente, se revasculariza el tejido, en lo que constituye el método más natural en la reconstrucción de los defectos esqueléticos. El hueso esponjoso tiene alta capacidad osteogénica, pero desgraciadamente sus zonas de obtención están limitadas, además de requerir una cirugía más prolongada y presentar mayor pérdida de sangre, mayor número de cicatrices y mayor morbilidad. En los defectos óseos pequeños, el trasplante de hueso esponjoso autogénico está considerado como el sistema de injerto preferido debido a sus mejores condiciones osteoinductivas.

Friedlaender *et al.*, entre otros, consideran que el hueso trabecular, al ser más poroso que el hueso cortical, se revasculariza más rápidamente y presenta una incorporación más temprana y completa. Por su parte, Hui *et al.* proponen la llamada *Blood Clot theory*, que sugiere que antes de que se produzca una revascularización los poros óseos actúan como canales por los cuales discurre la sangre arterial.

Los aloinjertos óseos no son materiales inertes inmunológicamente, si bien la congelación disminuye o elimina las reacciones inmunológicas. Según Poitout, temperaturas

de hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ no destruyen las enzimas osteolíticas y el injerto dura poco tiempo; a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, la actividad enzimática está netamente disminuida, pues esta temperatura inactiva la acción de la colagenasa; y a $-186\text{ }^{\circ}\text{C}$ desaparece toda la actividad enzimática que permite la conservación, sin límite, de los tejidos.

Un aloinjerto intercalar libera antígenos de forma lenta y continua durante cierto número de años, produciendo una reabsorción persistente que provoca, a su vez, una nueva liberación de antígenos. Urist reconoció que la función biológica de un aloinjerto dependía, en gran medida, de la respuesta inmune que generaba y que afecta negativamente al papel biológico del injerto en la curación.

Las células inmunogénicas de los aloinjertos residen en la médula ósea, lo que se comprueba porque los aloinjertos óseos corticales lavados y limpios de médula presentan una menor respuesta y porque los aloinjertos de hueso procedente de donantes genéticamente compatibles mejoran su curación y disminuye la inmunogenicidad humoral.

En clínica, el rechazo óseo es poco frecuente cuando se utilizan aloinjertos masivos. El aloinjerto rechazado muestra un tejido inflamatorio periférico que impide la unión entre el injerto y el receptor, la adherencia de los tejidos blandos y la remodelación.

Inconvenientes y complicaciones de los injertos óseos

Las complicaciones más frecuentes de los aloinjertos óseos masivos, sin olvidar que en ocasiones se implantan en enfermos inmunodeprimidos, son la infección, la falta de unión, la reabsorción y las fracturas.

Cuando se utilizan grandes aloinjertos de hueso cortical para la reconstrucción de los defectos óseos diafisarios, no es infrecuente la aparición de fracturas por fatiga en la zona de osteotomía, debido a que la integración de un aloinjerto de hueso cortical requiere un periodo de tiempo largo, donde persisten el hueso necrótico y el hueso neoformado con riesgo de fractura.

Los retrasos de consolidación y la pseudoartrosis son dos problemas frecuentes (9-23%), y la incidencia de las fracturas de los aloinjertos varía –según los autores– entre un 10 y un 16%; el riesgo más bajo se registra en los primeros seis meses después del implante, para aumentar considerablemente a los 2 o 3 años, etapa en la que se producen más del 70% de las fracturas. Este riesgo también está relacionado con el sistema de osteosíntesis.

Las infecciones constituyen otro de los aspectos que producen cierto rechazo de los aloinjertos por parte de los cirujanos. Se ha descrito una incidencia entre el 10 y el 15%. El aloinjerto es un material extraño y necrótico, no vascularizado, que sirve como medio de cultivo para las infecciones. Además, hay factores que predisponen a la infección como un mal recubrimiento –frecuente en cirugía tumoral– con las partes blandas o el cierre de las heridas, el número de inter-

Tabla II. Biomateriales y transportadores comercializados

Transportador	Descripción	Casa comercial	Liberación
Búfer	Búfer glicina pH 4,5	Wyeth	Inyectable
Synvisc Hyalan G-F 20 (Hyal G)	Gel hialurónico inyectable	Genzyme Biosurgery	Inyectable
HYAFF11 p65 (Hyal 65% EP)	15% pasta hialurónico hidratada en búfer	Fidia Advanced Biopolymers	Inyectable
HYAFF11 p65/TCP (Hyal 65%EP/TCP)	Pasta 70/30 ácido hialurónico y fosfato tricálcico	Fidia Advanced Biopolymers/ Medtronic Sofamor Danek	Inyectable
Gelfoam (Gel F)	Gelatina, pasta y esponja porcina, hemostática	Pharmacia & Upjohn	Inyectable
Gelfoam/TCP (Gel F/TCP)	Esponja de gelatina mineralizada	Pharmacia & Upjohn/Medtronic Sofamor Danek	Inyectable
HYAFF11/PEG (Hyal 100%EP/TCP)	Ácido hialurónico solubilizado en N-metil-pirrolidinona (NMP) con glicol polietileno (PEG). Solidifica <i>in vivo</i>	Fidia Advanced Biopolymers/Polysciences	Inyectable
HYAFF11/TCP (Hyal 100%EP/TCP)	Ácido hialurónico solubilizado en NMP con gránulos TCP. Solidifica <i>in vivo</i>	Fidia Advanced Biopolymers/Polysciences	Inyectable
a-BSM (CPC)	Cemento fosfato cálcico	Etex, Depuy	Inyectable
Pro Osteon	95% HA coralina	Interpore Cross	Bloques o gránulos
Bone Plast	Sulfato cálcico pasta	Interpore Cross	Inyectable
Osteoset	Cemento sulfato cálcico con/sin torbamicina	Wright Medical	Bolitas
MIIG	Cemento sulfato cálcico	Wright Medical	Inyectable
Bone Stack	Sulfato cálcico	Stryker	Bolitas
Bone Save	Fosfato tricálcico/HA 80/20	Stryker	Gránulos
Osigraft	1 g colágeno de tipo I bovino y 3,5 mg eptotermina alfa	Stryker	Pasta
BoneSource BVF	Fosfato tetracálcico y dicálcico	Stryker	Polvo
Jax	Sulfato cálcico (98%)	Smith & Nephew	Gránulos y gel (CMC)
MasterGraft	HA(60-85%)/FTC (40-15%)	Sofamor Danek	Gránulos
Vitoss	Fosfato b tricálcico	Orthovita	Bloques 1-4 mm
Conduit	Fosfato tricálcico bifásico	DePuy	Gránulos 1-3 mm
OsteoStim	Fosfato cálcico	EBI	Gránulos
a-BSM	Cemento defosfato cálcico	DePuy	Inyectable, endurece con temperatura corporal
SRS	Cemento de apatita fosfato cálcico	Norian Stratec	Polvo y solución, inyectable
Collagraft	Colágeno bovino y fosfato cálcico bifásico (65% HA, 35% TCP)	Zimmer	Tiras secas bañadas en solución salina

venciones, el hematoma posoperatorio, el uso de quimioterapia adyuvante y la radioterapia. El tratamiento de la infección no es sencillo, y requiere desbridamiento y antibioterapia.

La probabilidad de riesgo de infección con el VIH es muy baja, de aproximadamente 1:1.700.000. Desde el comienzo de la epidemia del sida, en 1982, se calcula que hasta 1993 se colocaron, sólo en los Estados Unidos, 2.700.000 aloinjertos óseos y de tejidos blandos en quince años. En

ese periodo se recogieron cuatro casos de transmisión de sida por medio de un aloinjerto, y dos casos según la revisión efectuada por Tomford. Por esto es aconsejable utilizar estructuras procedentes de bancos de tejido que sigan un protocolo seguro y claramente establecido. De todas formas, muchas veces un protocolo adecuado no constituye por sí mismo garantía suficiente; se precisa, además, seriedad y responsabilidad del equipo extractor, que recurrirá a aloin-

jertos sólo cuando sea estrictamente necesario. Los medios de esterilización no deben alterar las propiedades biológicas y biomecánicas de los tejidos.

Sustitutos óseos manufacturados

Actualmente proliferan los llamados sustitutos óseos (Tabla II), materiales artificiales, sintéticos o biológicos, o desnaturalizados, que puedan sustituir al hueso fresco o congelado, en el relleno de cavidades. La idea era evitar los inconvenientes de los aloinjertos y la laboriosa extracción de los huesos de cadáver. Sin embargo, esto no ha sido posible. Muchos son estructuras naturales que se obtienen, generalmente, de animales o de vegetales (colágeno, hidroxiapatita, calciofosfato, ácido hialurónico, fibrina...), se integran en los tejidos y, además, son compatibles con los tejidos orgánicos. Su ultraestructura permite una buena adhesión de las células sobre su superficie.

Son materiales osteoconductores y, en algunos casos, osteoinductores que precisan un proceso de elaboración y procesado que dividiremos en matrices óseas desmineralizadas, cerámicas y compuestos minerales y polímeros.

Matrices óseas desmineralizadas

Las denominadas “matrices óseas desmineralizadas” (DBM: *demineralized bone matrix*) son sustancias óseas naturales decalcificadas y desengrasadas. Urist, reconocido como el descubridor de las BMP, fue también el introductor de la capacidad osteoconductora de la matriz ósea desmineralizada, elaborada de aloinjertos óseos descalcificados para dejar la matriz orgánica, con sus numerosas señales estimuladoras, que mantienen su propiedad osteoinductiva.

Según la literatura, los injertos liofilizados preparados comercialmente conservan ciertas proteínas y tienen, por tanto, capacidad de influir en la diferenciación celular y en la regeneración de los tejidos *in vivo*. Sin embargo, no es menos cierto que también pierden su capacidad, pues el proceso de liofilización desnaturaliza las proteínas, lo que hace que el hueso receptor lo reconozca como un cuerpo extraño lo que explica la reabsorción y el elevado número de osteoclastos que aparecen en este tipo de injertos. No se conoce cómo mantiene la DBM su capacidad osteoinductiva mientras que los aloinjertos congelados no lo hacen a pesar de que el tratamiento de las primeras es mucho más agresivo; y tampoco sabemos si todas las matrices desmineralizadas poseen la misma capacidad inductiva, pues es difícil conseguir una muestra homogénea. La edad del hueso donante también influye. Efectuando cultivos celulares a partir de hueso trabecular obtenido de cresta ilíaca de pacientes, Shigeno y Ashton concluyeron que el número de células proliferativas precursoras de hueso trabecular era mayor en los jóvenes. Había una marcada disminución en la segunda y tercera década de la vida, con un nivel que se mantenía durante el resto de la vida.

La utilización de hueso desmineralizado con HCl induce la formación ósea heterotópica. Este fenómeno lo achacaron a una sustancia osteoinductiva, propia de la matriz ósea, que puede transformar células no osteogénicas en osteoblastos. Sin embargo, un agente osteoinductor sin un transportador nunca produce hueso, pues se difunde rápidamente sin producir ningún efecto.

Sin embargo, la capacidad osteogénica de las DBM ha sido, en ocasiones, exagerada por los datos experimentales obtenidos en roedores. En estos animales la matriz ósea podía inducir rápidamente la formación de hueso en tejidos no óseos, lo que no ocurría en otros animales superiores, fallando la inducción ósea en músculos de ovejas y perros; y, así, mientras Hosny y Sharawy consiguieron inducir hueso con matriz en polvo en monos, Aspenberg *et al.* no lo pudieron demostrar. Según Schwarz *et al.*, con un modelo experimental en perros, sólo los injertos autogénicos llevaron a la neoformación ósea de forma constante. También Kakiuchi *et al.* vieron que los aloinjertos desmineralizados y tratados con óxido de etileno se reabsorben completamente sin formar nuevo hueso cuando se implantan en tejidos blandos.

Fue Nicholas Senn, un médico estadounidense, quien las introdujo en 1860 al utilizar hueso de cadáver “esterilizado” con ácido muriático en el tratamiento de la osteomielitis de pacientes con necesidad de injertos, durante la guerra civil de aquel país. Pero no sería hasta muchos años después cuando la fabricación de la matriz ósea desmineralizada en forma de gel (Grafton Gel) abrió las puertas a la comercialización y utilización de estos productos, pues las DBM, en fibra o en polvo, necesitan un transportador para obtener las propiedades de la matriz. El primero fue el glicerol o la gelatina.

Las características de la DBM dependen del transportador, que —a excepción del colágeno y la gelatina— suele consistir en geles sólidos y pastas, glicerol, sulfato cálcico, ácido hialurónico, polímeros, etc., diseñados para reabsorberse durante los primeros días de implantación. Un *carrier* que se reabsorbe lentamente en la fase inicial interfiere en la acción de la DBM con los tejidos blandos y afecta al crecimiento del hueso y de los vasos.

Las DBM deben considerarse más un injerto que un implante, y se pueden combinar con médula ósea, sangre, osteopromotores, osteoinductores o células cultivadas.

Cerámicas y compuestos minerales

La sustitución de hueso o la estimulación regenerativa con sustancias minerales (fosfatos cálcicos e hidroxiapatita) han sido algunos de los aspectos que más se han desarrollado en los últimos años, si bien no han sido eficaces en las grandes sustituciones y en los miembros sometidos a carga.

El fosfato tricálcico (TCP) fue el primer sustituto óseo utilizado en 1920. La hidroxiapatita (HA) tiene un índice molar Ca:P de 1,67, y el TCP es de 1,5. El TCP es menos cristalino que la HA y, por tanto, más soluble. Los implantes de TCP

son más biocompatibles y osteoconductivos, pero por su solubilidad se utilizan en defectos no sometidos a cargas importantes. El TCP- α y TCP- β son TCP de alta temperatura con una composición química similar a la del fosfato cálcico amorfo pero con mayor cristalinidad.

Bhaskar *et al.* observaron que las cerámicas biodegradables de fosfato tricálcico eran bien toleradas en la tibia de rata y vieron que la curación ósea es más rápida con los fosfatos cálcicos que con el aporte sanguíneo, demostrando Clarke *et al.* una respuesta inflamatoria muy pequeña y aparición de hueso hacia las 7 u 8 semanas.

Köster *et al.* trabajaron con perros y compararon implantes cilíndricos de siete tipos diferentes de cerámicas de fosfato cálcico. Los implantes con porosidad del 75% no soportaban las sollicitaciones, pero con una porosidad del 45% tenían unas características mecánicas aceptables. Ferraro *et al.* han analizado la cantidad de reabsorción de la cerámica de fosfato tricálcico, en perros, viendo que el implante se reabsorbe en un 15% de sus dimensiones originales a los 18 meses.

El fosfato cálcico bifásico es un compuesto de HA y TCP- β que se degrada más rápido que la HA sola, mientras que el cemento de fosfato cálcico es una mezcla de fosfato cálcico con agua utilizada como *carrier* para factores de crecimiento, antibióticos y BMP. Se basa en un compuesto resistente a la compresión pero muy frágil a la tensión, por lo que tampoco puede ser utilizado en defectos sometidos a carga.

Los cementos de fosfato cálcico pueden ser de tipo apatita –que terminan formando HA y que, en algunos casos, contienen carbonatos, constituyendo las carbonoapatitas– o de tipo brusita –que degradan a formas DCPD (dihidrato-fosfato-dicálcico), más degradables que los cementos de apatita–.

El sulfato cálcico es el compuesto más antiguo y conocido, pues es el yeso utilizado para las inmovilizaciones. Consiste en una sustancia cristalina, osteoconductiva, de reabsorción muy rápida, un *carrier* adecuado para los factores de crecimiento y las BMP.

El fosfato cálcico se ha utilizado mucho como sustituto óseo en ortopedia y cirugía maxilofacial. Las cerámicas de fosfato cálcico requieren para su fabricación temperaturas muy elevadas y se implantan como gránulos o bloques prefabricados. Desgraciadamente, los gránulos migran con mucha facilidad a los tejidos vecinos y los bloques prefabricados son difíciles de acoplar a las necesidades del organismo, por lo que no siempre se adaptan al defecto. Por ello, la alternativa a estos problemas debe ser encontrar un fosfato cálcico inyectable que sea biocompatible y osteoconductor, y que permita el crecimiento óseo en su interior y una reabsorción controlada del implante. Sin embargo, se crea un sustituto óseo muy poroso, con el grave inconveniente mecánico que esto conlleva.

Seeherman *et al.* consideran que una de las mayores necesidades actuales es disponer de transportadores inyectables que permitan la introducción de factores de crecimiento y mantenerlos en el lugar donde se precisan, con la concentración adecuada y el tiempo necesario. De esta manera

pueden actuar sobre las células para que migren, proliferen y se diferencien. Los transportadores no deben interferir con el proceso de reparación por lo que deben ser biocompatibles para evitar, en lo posible, el efecto inflamatorio, porosos para permitir la invasión vascular y celular, y rápidamente biodegradados para no disminuir las propiedades mecánicas del tejido a reparar. Además, deben inyectarse con agujas de pequeño calibre para evitar el riesgo de infección.

Cuando se implantan biocerámicas se produce una reabsorción parcial de los implantes, pero también se ha visto que poseen propiedades mecánicas semejantes a las del hueso y una buena tolerancia. Sin embargo, estas sustancias se implantan en formas más o menos porosas, nunca compactas, por lo que Mittelmeier *et al.* desarrollaron la idea de la regeneración ósea multicéntrica alrededor de múltiples partículas de hidroxiapatita de diámetros muy pequeños ya que la influencia positiva e inductiva de la hidroxiapatita no debe interferir la formación vascular que se sigue con la regeneración ósea. Para unir dichas partículas este autor utilizó el colágeno desnaturalizado, despolimerizado y liofilizado obtenido de la piel del cerdo.

La hidroxiapatita es un material biocompatible con propiedades osteoconductivas. La presencia de partículas de hidroxiapatita estimula una formación ósea temprana. Sin embargo, los gránulos son muy frágiles y las partículas pueden migrar a otros lugares donde no son necesarias. Nilsson *et al.* han acompañado a la hidroxiapatita con sulfato cálcico y vitamina E para mejorar la reparación de las fracturas y estimular el crecimiento óseo.

Para Osborn *et al.*, el comportamiento osteotrópico de la hidroxiapatita se debe a su similitud con el mineral óseo que requiere materiales de alta cristalinidad y gran densidad para resistir la disolución y estabilidad en un medio fisiológico. Niwa *et al.*, por su parte, inyectaron hidroxiapatita, fosfato tricálcico con aluminio y cemento en la cavidad medular del fémur, en conejos, observando una formación ósea rápida en el grupo de las hidroxiapatitas, por lo que consideran la hidroxiapatita como el material ideal para los injertos óseos por su buena histocompatibilidad, alta capacidad osteogénica y fácil aplicación.

Polímeros

Disponemos de polímeros naturales como el colágeno, el ácido hialurónico, la fibrina, el quitosán, el alginato y otros derivados de polisacáridos animales o vegetales. Sin embargo, los polímeros se pueden dividir en reabsorbibles y no reabsorbibles. Entre estos últimos, están los polietilenos de alto peso molecular y el PMMA (poli-metil-metacrilato) utilizados en la cirugía de las artroplastias.

De mayor interés, como sustitutos óseos, son los polímeros reabsorbibles o biodegradables, que se han utilizado como material de sutura (polidioxanona), pero la mayoría de los polímeros utilizados en ingeniería tisular son de la familia del ácido polihidroxi. Los ácidos α -hidroxi son el ácido poliláctico (PLA), poliglicólico (PGLA) y sus copolímeros. Otros materia-

les dentro de este grupo son el PPF (polipropileno fumarato), la policaprolactona, los polímeros derivados de la tirosina y los polianhidridos.

Los polímeros reabsorbibles se degradan por hidrólisis, liberando ácidos que alteran el pH local, y producen una inflamación local y quistes, aunque los fluidos corporales eliminan estos ácidos sin problemas. Para contrarrestar el efecto del ácido, los polímeros se pueden combinar con sales básicas o componentes cálcicos (HA, TCP).

El PLGA puede procesarse en micropartículas esféricas para liberar moléculas bioactivas, y se ha probado con los factores de crecimiento transformantes y proteínas humanas morfogénicas. Los materiales sintéticos como el PGLA o PLA pueden ser útiles en muchos procesos, a pesar de las reacciones orgánicas durante su degradación. Se ha combinado el fosfato cálcico con PLGA para liberar la BMP-2.

Sustitutos óseos coralinos

La conversión de los corales óseos en sustitutos óseos fue un proceso casual que en investigación se conoce como *serendipity*. Un estudiante reconoció la similitud de los corales con algunas cerámicas y metales utilizados para la integración ósea. Los implantes coralinos se reabsorben muy lentamente por la acción de los osteoclastos y se los considera los mejores *carriers* tanto para los factores de crecimiento como para terapia celular.

INGENIERÍA DE TEJIDO ÓSEO

El principio general de la ingeniería tisular comprende la combinación de células vivas, dentro de un molde estructural natural o sintético, para producir una estructura tridimensional tisular viva que sea funcional, estructural y mecánicamente semejante o mejor que el tejido que debe reemplazar. Se han utilizado diferentes estrategias en ingeniería tisular combinando matrices biocompatibles, factores de crecimiento, trasplantes celulares y terapias de liberación génica, cuyo objetivo final es recapitular la estructura y la función del tejido original.

Los pasos que se deben seguir en la ingeniería de los tejidos y órganos son la toma de células del donante, la colocación de las mismas en un molde, la estimulación de su proliferación, mantenimiento o estimulación de la especialización celular o diferenciación y, finalmente, el trasplante de esta estructura al paciente que lo precisa.

Los criterios que se deben seguir en la ingeniería tisular, son:

1. Garantizar la producción de un número suficiente de células y tejido para conseguir la reparación completa.
2. Lograr la diferenciación celular hacia el fenotipo correcto y su mantenimiento.
3. Verificar que tanto las células como los tejidos adopten la organización tridimensional necesaria y produzcan matriz extracelular: por esto, a veces se requieren moldes biorreabsorbibles hasta que las células son capaces de producir su propio medio.

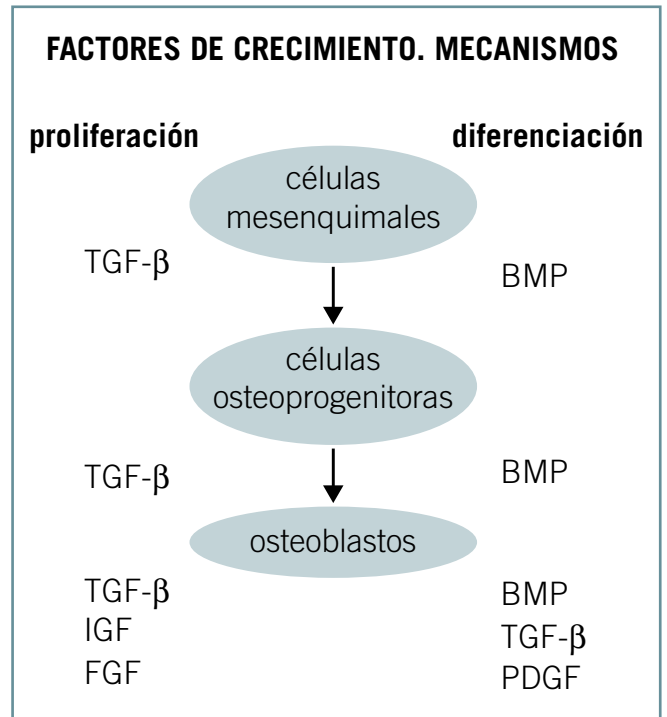


Figura 3. Las BMP son los únicos factores diferenciadores de células mesenquimales.

Figure 3. BMP's are the only differentiating factors for mesenchymal cells.

4. Asegurarse de que células y tejidos se adapten a las demandas del tejido que van a reparar y se integren en él.
5. Conseguir una integración completa y una vascularización adecuada con el tejido local.
6. Valorar el riesgo de un rechazo inmunológico.

Para Nolan *et al.*, el cultivo de osteoblastos humanos puede ofrecer un medio de injerto en la cirugía ortopédica. Un pequeño fragmento de hueso trabecular puede ser obtenido con anestesia local cuatro semanas antes de la intervención, aproximadamente. Los osteoblastos serían cultivados en hueso humano desmineralizado y utilizado como un injerto en la cirugía definitiva. Algunos trabajos sugieren que la médula ósea representa un injerto lógico y que debe recomendarse en los retardos de consolidación. Plenck *et al.* vieron el fuerte potencial de curación de la médula ósea combinada con hueso de Kiel y también utilizada sola. Burwell colocó médula ósea en un músculo paravertebral y observó la formación heterotópica de hueso.

En el tratamiento de los factores de crecimiento es fundamental colocarlos sobre materiales adecuados, los conocidos como *carriers*. Las BMP son proteínas solubles en agua de bajo peso molecular que se difunden muy fácilmente en los fluidos orgánicos (Figura 3). Cuando se aplican en una articulación, en el foco de una fractura o en un defecto óseo

desaparecen en poco tiempo, por su fácil difusión o por el efecto de los drenajes. Esto hace que precisen de un vehículo como sistema de liberación lento.

Se recomiendan sustancias porosas y biodegradables que puedan mantener la concentración de los factores de crecimiento en el lugar de la lesión. La combinación de un material que retenga el factor de crecimiento y que simultáneamente se degrade para permitir la revascularización es difícil de conseguir. El índice de degradación tiene que ser compatible con el índice de neoformación ósea, de tal manera que la integridad mecánica de la reparación no se vea comprometida con la eliminación del material en el tratamiento de los defectos óseos.

Por ello, un transportador de factores de crecimiento debe tener capacidad para liberar los factores en el tiempo y con la dosis adecuada; disponer de un sustrato que estimule el reclutamiento y la adhesión celular y potencie la quimiotaxis con un espacio que permita la migración celular y la angiogénesis; y, además, ser biodegradable sin provocar reacciones inmunológicas, inflamatorias o tóxicas que inhiban el proceso de reparación.

Los transportadores utilizados en las reparaciones de los defectos óseos deben estar el tiempo necesario para prevenir el colapso de la zona si la formación ósea no es lo suficientemente rápida.

Se han descrito cuatro tipos de transportadores para los factores de crecimiento: 1) materiales inorgánicos; 2) polímeros sintéticos; 3) polímeros naturales; y 4) composites o compuestos de los materiales citados anteriormente. Entre los materiales más utilizados están el colágeno de tipo I, los geles de ácido hialurónico, diferentes sustitutos óseos, como son el hueso desmineralizado, la hidroxiapatita y el coral, además de los ácidos poliláctico, poliglicólico o hialurónico. Los aloinjertos óseos también se han utilizado para la liberación de factores osteogénicos.

El colágeno de tipo I es un transportador atractivo por su estructura fibrilar y por ser la proteína más abundante en la matriz extracelular ósea. Además, estimula la deposición de mineral óseo y se puede unir a las proteínas no colagénicas de la matriz que también actúan en la mineralización.

La BMP-2 recombinante se libera en una esponja de colágeno reabsorbible, y la BMP-7 recombinante u OP-1, en colágeno bovino de tipo I. Entre los colágenos, el más utilizado es el tipo I. Los colágenos derivados del hueso parecen tener la ventaja sobre los colágenos derivados de los tendones y ligamentos por su fuerte unión con las BMP. El desarrollo de transportadores inyectables para los factores osteogénicos es un medio indispensable para no tener que convertir una fractura cerrada en otra abierta.

Los polímeros sintéticos tienen la ventaja de ser abundantes, baja antigenicidad, absorción predecible y no tienen riesgo de transmisión de enfermedades. Sin embargo, los derivados del ácido poliglicólico y poliláctico pueden producir una reacción de células gigantes, y la unión con las BMP no es tan buena como con el colágeno.

La selección de un biomaterial adecuado para implantar células pluripotenciales en la reparación de los defectos óseos es un reto que permanece abierto cuando se combina con cerámicas de fosfato cálcico, en sus distintas variedades químicas y estructurales, en el que se ha visto un mayor poder osteogénico comparado con otro tipo de matrices inertes. Las cerámicas recomendadas tienen una relación 20:80, entre hidroxiapatita y fosfato tricálcico. Sin embargo, las cerámicas no tienen las propiedades mecánicas adecuadas para todos los defectos y se reabsorben con demasiada rapidez.

La utilización de aloinjerto óseo con BMP-7 (OP-1) o BMP-2 ha demostrado que se forma nuevo hueso precedido de una reabsorción transitoria, coherente con la acción demostrada de la BMP-2 *in vitro* para estimular la diferenciación y supervivencia de los osteoclastos. Para McGee *et al.*, la incorporación de OP-1® al aloinjerto mejora la incorporación del injerto y su remodelación, incluyendo un proceso de reabsorción acelerado, evidente durante 6 semanas.

Los sustitutos óseos son muchos y de composiciones muy variadas que se pueden utilizar con facilidad para rellenar cavidades o en combinación con otros materiales, como son los autoinjertos. Pueden acelerar su proceso de integración al añadirles factores de crecimiento, sustancias osteopromotoras, médula ósea o células cultivadas. Sin embargo, no hay disponible ningún sustituto óseo capaz de sustituir al hueso cortical y de soportar sollicitaciones a compresión y tensión, para soportar el peso del cuerpo.

ALOINJERTOS CARTILAGINOSOS

Las lesiones osteocondrales son propias de las articulaciones de carga –especialmente, en el astrágalo– y su etiología es desconocida. El cartílago es un tejido con poca capacidad de regeneración que puede presentar lesiones de tipo focal o global (artrosis). Las lesiones de cartílago articular que no llegan al hueso subcondral, sin respuesta inflamatoria, tienen una capacidad de reparación más baja. Por el contrario, las lesiones cartilaginosas profundas pueden experimentar algún grado de reparación al formarse un hematoma con migración de células madre y crecimiento vascular desde el hueso.

Es importante distinguir entre reparación y regeneración. Reparación es la resolución de la lesión en el cartílago o el reemplazo del cartílago perdido por proliferación celular y síntesis de una nueva matriz extracelular; desgraciadamente el cartílago reparado no ofrece garantías mecánicas. Por su parte, la regeneración es la formación de una superficie articular nueva compuesta por cartílago articular hialino normal.

El tejido de reparación consiste, básicamente, en colágeno de tipo I, característico del fibrocartílago, por lo que su presencia sugiere que el cartílago hialino normal no se desarrolla en los focos de reparación, ya que el fibrocartílago está diseñado para resistir sollicitaciones a tensión, mientras que el cartílago hialino está constituido para soportar sollicitaciones a compresión y cizallamiento, lo que permite que las superficies articulares se deslicen suavemente una sobre otra sin

lesionarse. Posteriormente, en el proceso reparador aparece colágeno de tipo II que puede alcanzar sus valores máximos a los 24 meses. Sin embargo, pasado este tiempo el tejido presenta hendiduras y fibrilaciones, cambios que asemejan a los presentados en la artrosis.

El empleo de injertos cartilagosos en la cirugía ortopédica es común, por lo que se ha requerido el perfeccionamiento de los procedimientos de almacenamiento para evitar el deterioro del tejido donado, y tener disponibilidad en el momento adecuado. Los autoinjertos han conseguido buenos resultados a corto plazo; sin embargo, plantean problemas de disponibilidad, debido a la dificultad de coordinar la extracción con el implante y, además, se precisa dañar una zona para reparar otra. Para remediar este inconveniente se han almacenado largos periodos de tiempo en los bancos de hueso y de tejidos, que aseguran la disponibilidad de tejido donante, realizando pruebas serológicas que eviten la transmisión de enfermedades infecciosas y permitan adecuar las piezas a las características específicas de la lesión.

La posibilidad de conservar en buen estado los injertos es posible gracias a la *criopreservación* ("conservación o mantenimiento de la integridad del tejido mediante el frío") hace indefinido el tiempo de almacenamiento al detener el tiempo biológico. Sin embargo, conlleva un riesgo implícito en la viabilidad del tejido u órgano. La criopreservación del tejido cartilaginoso no representa un método sencillo ni asegura la integridad de dicho tejido, pues el proceso puede dañar las células, la matriz extracelular o ambas, produciendo cristales por la presión osmótica, el choque térmico, la nucleación intracelular de los cristales de hielo, la toxicidad a los criopreservadores o la rotura de la matriz, etc.

Existen varias teorías para explicar el daño crioinducido en la célula. La más aceptable es que la lesión por frío ocurre cuando se congela el agua intra y extracelular. Con la formación de hielo extracelular durante el proceso de congelación, los solutos se concentran fuera de la célula y producen un desequilibrio osmótico con el agua intracelular que provoca que ésta salga de la célula.

Con la pérdida de agua, aumenta la concentración de solutos intracelulares que contraen o encogen a la célula, lo cual daña las membranas y las moléculas intracelulares. La lesión también puede producirse cuando el agua es retenida dentro de la célula y forma hielo, aunque el mecanismo exacto de este tipo de daño no está completamente claro. Por todo esto, la condición de criopreservación debe conseguir un equilibrio del líquido intra y extracelular, con una mínima formación de hielo intracelular.

Los esfuerzos para conseguir un método eficaz para preservar tejido de donante en condiciones de viabilidad y funcionalidad, son debidos al deseo de: 1) proveer una selección de material biológico que pueda ser usado como injerto, y que sea diseñado a voluntad del cirujano para que concuerde, en tamaño y forma, con el nicho receptor; 2) eliminar el tiempo impuesto al trasplante de un injerto fresco que en el caso de los aloinjertos, es el tiempo entre la muerte

del donante y su colocación en el nicho receptor; frente a los autoinjertos, el aloinjerto criopreservado evita el tiempo de la toma del injerto y la morbilidad del sitio donante; 3) la reducción por el almacenamiento de la antigenicidad del material del injerto; y 4) el tejido debe permanecer congelado hasta el momento de la cirugía, lo cual requiere facilidades para su almacenamiento y transporte.

Los estudios sobre criopreservación de la estructura y función de diversos tejidos y órganos se ha individualizado y perfeccionado, pero los protocolos de criopreservación del cartílago articular se encuentran en una etapa experimental.

Los avances en la cirugía ortopédica han hecho posible el uso de injertos frescos e injertos congelados de cartílago articular en la reparación o en el tratamiento de las enfermedades degenerativas articulares. Sin embargo, la degeneración del cartílago articular injertado continúa siendo un problema a largo plazo. Por esta razón, el desarrollo de un método de criopreservación efectivo es un requisito esencial en el éxito de los trasplantes osteocondrales, el cual se verá reflejado directamente en la capacidad de mantener una viabilidad celular aceptable que permita el adecuado metabolismo del cartílago y la síntesis de los componentes de la matriz, sobreviviendo a la degeneración para realizar las funciones de soporte y transmisión de cargas.

En los protocolos modernos de criopreservación los agentes crioprotectores tienen una función importante. Desde los inicios de la criopreservación, sustancias tan simples como el alcohol, el mertiolate y el suero salino han sido usadas como crioprotectores, investigaciones ulteriores han introducido otro tipo de sustancias como la polivinilpirrolidona (PVP), los dextranos, el glicerol y el DMSO.

El mantenimiento de la viabilidad condrocítica representa el principal condicionante para asegurar las propiedades mecánicas del cartílago articular a largo plazo, y la mayoría de los estudios demuestran que la viabilidad máxima se consigue con el empleo de protocolos de ritmo y temperatura controlados y con el uso de agentes crioprotectores.

Sin embargo, también es conocido el efecto citotóxico de los agentes criopreservadores. El DMSO es considerado tóxico en virtud de sus efectos sobre las membranas y las enzimas intracelulares; el glicerol, por su parte, puede tener, a altas concentraciones, efectos letales sobre los potenciales eléctricos intracelulares; por esta razón, se debe tomar en cuenta la concentración idónea y el tiempo de exposición.

La criopreservación del cartílago se ve influenciada por múltiples variables, y su análisis entraña dificultades debido a las características propias del cartílago como las siguientes:

- Población celular escasa.
- Matriz extracelular con elevado contenido acuoso.
- Contenido de macromoléculas estructurales.

No obstante, se trabaja de manera experimental para encontrar el protocolo más adecuado que garantice la condroprotección y, así, asegurar la viabilidad de los aloinjertos cartilagosos.

Un aloinjerto osteocondral está indicado en pacientes jóvenes con limitación funcional y una lesión localizada, artrosis postraumática, defectos osteocondrales focales como la osteocondritis disecante, siendo de mayor utilidad cuando el defecto es único y focal. La edad avanzada y las alteraciones en las funciones cognoscitivas son consideradas contraindicaciones relativas, ya que en las series más amplias se ha visto que una de las causas principales de fracasos es el temprano apoyo de la extremidad. Sin embargo, una gran ventaja de este método es la posibilidad de disponer en cualquier momento de un cartílago procedente de una zona de carga, del tamaño necesario.

BIBLIOGRAFÍA

- Aspenberg P, Lohmander LS, Thorngren KG. Failure of bone induction by bone matrix in adult monkeys. *J Bone Joint Surg (Am)* 1988; 70-B: 625-7.
- Bhaskar SN, Brady JM, Getter L, Grower MF, Driskell T. Biodegradable ceramic implants in bone. *Oral Surg* 1971; 32: 336.
- Bosch U, Decker B, Moller HD, Kasperczyk WJ, Oestern HJ. Collagen fibril organization in the patellar tendon autograft after posterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 1995; 23: 196-202.
- Burwell GR, Friedlander GE, Mankin HJ. Current perspectives and future directions: the 1983 International Conference on Osteochondral Allografts. *Clin Orthop* 1985; 197: 141-57.
- Ferraro J, App G, Foreman D. Analysis of Ca₃(PO₄)₂ bone implant in ilium canis to assess resorption. 67th IADR General Meeting, New Orleans 1978.
- Gibbons MJ, Butler DL, Grood ES et al. Effects of gamma irradiation on the initial mechanical and material properties of goat bone-patellar tendon-bone allografts. *J Orthop Res* 1991; 9: 209-18.
- Hosny M, Sharawy M. Osteoinduction in rhesus monkeys using demineralized bone powder allografts. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43: 837-44.
- Hui PW, Leung PC, Sher A. Fluid conductance of cancellous bone graft as a predictor for graft-host interface healing. *J Biomechanics* 1996; 29: 123-32.
- Johnson GA, Tramaglini DM, Levine RE et al. Tensile and viscoelastic properties of human patellar tendon. *J Orthop Res* 1994; 12: 796-803.
- Kakiuchi M, Ono K. Preparation of bank bone using defatting, freeze-drying and sterilisation with ethylene oxide gas. Part II. Clinical evaluation of its efficacy and safety. *Int Orthop* 1996; 20: 147-52.
- Kleiner JB, Amiel D, Harwood FL et al. Early histologic, metabolic and vascular assessment of anterior cruciate ligament autografts. *J Orthop Res* 1989; 7: 235-42.
- Köster K, Heide H, König R. Resorbierbare Calciumphosphatkeramik im Tierexperiment unter Belastung. *Langenbecks Arch Chir* 1977; 343: 173.
- Mittelmeier H, Hanser U, Harms J. Zur Lösung des Zementproblems mittels Apatit-Carbonfaser-Knochenzement. *Z Orthop* 1980; 118: 658.
- Nilsson M, Wang JS, Wielanek L, Tanner KE, Lidgren L. Biodegradation and biocompatibility of a calcium sulphate-hydroxyapatite bone substitute. *J Bone Joint Surg (Br)* 2004; 86-B: 120-5.
- Niwa S, Sawai K, Takahashi S, Tagai H, Ono M, Fukuda Y. Experimental studies on the implantation of hydroxylapatite in the medullary canal of rabbits. 1st World Biomaterials Congress, Viena, 1980.
- Osborn JF, Newesely H. The material science of calcium phosphate ceramics. *Biomaterials* 1980; 1: 108.
- Schwarz N, Schlag G, Thurnher M, Eschberger J, Dinges HP, Redl H. Fresh autogeneic, frozen allogeneic and decalcified allogeneic bone grafts in dogs. *J Bone Joint Surg* 1991; 73-B: 787-90.
- Schwarz N, Schlag G, Thurnher M, Eschberger J, Dinges HP, Redl H. Fresh autogeneic, frozen allogeneic and decalcified allogeneic bone grafts in dogs. *J Bone Joint Surg* 1991; 73(B): 787-90.
- Seeherman H, Li R, Wozney J. A review of preclinical program development for evaluating injectable carriers for osteogenic factors. *J Bone Joint Surg (Am)* 2003; 85-A (Suppl 3): 96-108.
- Tomford WW. Transmission of disease through transplantation of musculoskeletal allografts. *J Bone Joint Surg* 1995; 77-A: 1742-4.
- Urist MR, McLean FC. Osteogenetic potency and new bone formation by induction of transplants to the anterior chamber of the eye. *J Bone Joint Surg (Am)* 1952; 34-A: 443-9.
- Urist MR. Practical applications of basic research on bone graft physiology. *AAOS* 1976; Apr. Report No.: 25-1-26.
- Urist MR. Practical applications of basic research on bone graft physiology. *AAOS* 1976; Apr Report No.: 25-1-26.