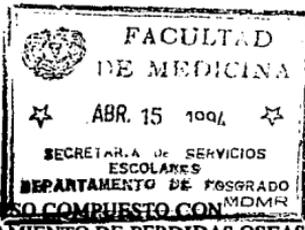


1971/295 ATZ
ANEXO 30 30 31A2
38
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE ORTOPEDIA



EL USO DE INJERTO HOMOLOGO DE HUESO COMPUESTO CON
MEDULA OSEA AUTOGENA EN EL TRATAMIENTO DE PERDIDAS OSEAS
ASEPTICAS.

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN

ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA

PRESENTA EL DR. ERIC JOSEPH HAZAN LASRI.



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE SERVICIOS DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ORTOPEDIA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

MEXICO, D.F., FEBRERO 1994

Profesor Titular : Dr. Fernando Colchero Rozas.

Asesor: Dr. Genaro Rico.

Director : Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Armand Hazan, mi padre, por todo.

A Sue, mi esposa, por su amor y apoyo.

Al Dr. Luis Guillermo Ibarra, nuestro director, por su incansable afán de lograr la excelencia.

INTRODUCCION

El injerto de hueso autólogo sigue siendo el material ideal para la resolución de pérdidas óseas, gracias a sus propiedades osteoconductoras, osteoinductoras y su compatibilidad inmunogénica (5, 20, 35). Sin embargo, la cantidad aprovechable para trasplante es limitada y la morbilidad asociada a su empleo llega a ser del 30% , incluyendo lesiones vasculares y nerviosas locales, infección y fractura en el sitio donador así como reabsorción del injerto antes de lograr una consolidación (34, 56).

Lo anterior ha conllevado el desarrollo de sustitutos del autoinjerto óseo en la búsqueda de solucionar la consolidación de pérdidas de gran tamaño, especialmente en casos de salvamento de extremidades por cirugía oncológica (17). De esta manera encontramos materiales sintéticos como el polimetilmetacrilato, que funge como estructura de sostén unicamente y que frecuentemente se fragmenta por fatiga (54); cerámicas bioactivas de trifosfato de calcio (TFC) así como de hidroxipatita (HA), las cuales en su forma porosa proporcionan una estructura arquitectonicamente semejante a la del hueso esponjoso, y por lo tanto son osteoconductoras; además son inmunogenicamente inertes y biodegradables (12, 16, 19, 24). Sin embargo, aunque varios estudios experimentales arrojan resultados prometedores (25, 45, 47) el costo el material es elevado y no es obtenible en México. Otros materiales como cerámicas de vidrio, nitrito de silicón y colágenas se encuentran aún en fase experimental (19, 28, 35, 43) . El recurso más empleado hasta la fecha ha sido el de emplear hueso de diferentes orígenes para sustituir el hueso autólogo perdido. Desde el uso de hueso de origen animal, hasta el trasplante de hueso autólogo vascularizado, pasando por el hueso de banco (sea de cadáver o no) el cual es por mucho el método más empleado en la actualidad (17). Las ventajas incluyen el tener una reserva de hueso importante que aporte desde fragmentos pequeños hasta un segmento osteoarticular. Las desventajas incluyen el rechazo inmune y un estado de inflamación crónica, el cual predispone a la fractura, reabsorción o/y no unión , así como a la infección tardía; lo anterior es particularmente cierto para los xenoinjertos (hueso de Kiel) y para los aloinjertos frescos, así como cualquier aloinjerto de gran tamaño (9, 17, 29, 38, 39, 56, 37). Además, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tiene por reservorio el hueso y los métodos convencionales de detección del mismo en el donador vivo o cadavérico no son aún lo suficientemente precisos para evitar la transmisión ; de hecho se ha informado de dos casos infectados por trasplante de aloinjerto (3, 4). Sin embargo, de las complicaciones surgidas a lo largo de la utilización de este método han surgido los lineamientos que permiten en la actualidad obtener buenos resultados con un porcentaje bajo de complicaciones (11, 40).

Por otro lado, los trabajos de Urist desde 1965 han abierto una línea de investigación que ha permitido entender el fenómeno de osteoinducción e identificar los agentes que la producen, así como describir el papel de la médula ósea en la integración de injertos de hueso (5).

La principal sustancia osteoinductora es la proteína morfogenética (PMG), aunque varias proteínas como la fibronectina, factor de transformación beta entre otros, son capaces de producir resultados espectaculares en la consolidación de defectos experimentales en roedores, quienes tienen un alto potencial osteogénico (14, 18, 26, 32, 35, 42, 53). La médula ósea contiene las células estromales que son las precursoras de células osteogénicas y fibroblastos, que son las dos líneas de células potencialmente formadoras de hueso (5). Se postula que en la médula ósea (MO) se encuentran dos tipos de células precursoras determinadas (CPD), que son capaces de autoreplicación y generar células diferenciadas, y las células precursoras inducibles (CPI) que sólo forma hueso en presencia de un factor inductor. Las primeras se encuentran sólo en el estroma de la MO y superficies óseas, mientras que la segunda se encuentra circulando por la sangre y en el tejido conectivo de varios sitios, además de la MO . Estas dos células son las fuentes de osteoblastos después del trasplante (1, 6, 52).

Una serie de elegantes experimentos utilizando MO xenóloga en cerámica porosa de TFC implantada en músculo de rata atómica demostró que la formación de hueso por un injerto consiste en dos fases: las primeras dos semanas el hueso neoformado proviene fundamentalmente de las células donadoras, mientras que de la octava a duodécima semana son las células del huésped las responsables de la osteogénesis, a la par de encontrarse MO del huésped en el implante (21).

En otra serie de experimentos se demostró el poder osteoinductivo de la PMG para formar hueso a partir de las células donadoras, del receptor o ambas. Se encontró formación de hueso nuevo a través de defectos, empleando PMG, MO autóloga o un compuesto de los dos, observándose consolidación sólo en este último grupo, y a una velocidad mayor que los autoinjertos corticales (52). La formación de hueso heterotópico en implantes porosos de HA y TFC sólo se presentó en aquellos implantes que contenían MO (41), y en otro estudio la formación ósea fue mayor en compuestos alogénicos+MO autóloga que MO sola (36). Inclusive la asociación de MO autóloga con hueso xenólogo en pacientes con unión obtuvo excelentes resultados en varias series (22, 57). La MO autóloga ha producido osteogénesis en hueso esponjoso alogénico en muchos estudios, siendo la respuesta osteogénica dosis-dependiente y aumentada por la fitohemaglutinina (5, 49). La fragmentación del hueso aumenta su superficie de contacto y por ende la exposición de los canales para la penetración de los vasos sanguíneos, así como de la PMG, cuando se desmineraliza el hueso, incrementando así el poder osteogénico. En este proceso la matriz ósea desmineralizada (MOD) permite la liberación de los factores inductivos contenidos en la matriz ósea, que incluye la PMG, y también factores quimiotácticos para la migración de células mesenquimatosas, su proliferación y su diferenciación hacia la línea osteoblástica (35). Se observó la inducción por PMG desde la primera semana en un modelo de cerámica de hueso bovino + PMG heteróloga (31) y formación de hueso dos veces mayor por una gelatina de MOD+PMG que la gelatina de MOD sola en un modelo de osificación heterotópica en la rata (18), así como obtenerse una consolidación excelente al inyectar MOD+PMG percutáneamente en defectos óseos en perros (53).

El uso de aloinjerto fragmentado es ideal en el relleno de cavidades, soporte, aumento de injerto autólogo así como para unión primaria de artrodesis cuyos resultados son de 60% de éxito (10). El combinar aloinjerto óseo y MO autóloga debería de incrementar la incorporación y remodelación del injerto, así como lo señala la literatura experimental.

En resumen, si bien no existe a la fecha un sustituto ideal al hueso autólogo (osteoconductor, osteoinductor, inmunológicamente inerte, sin potencial infectante, abundante y de fácil obtención) la combinación de hueso homólogo esterilizado aunado a MO autóloga ofrece una alternativa satisfactoria en modelos animales.

El presente estudio reporta nuestra experiencia inicial con éste método en humanos, con la finalidad de valorar su eficacia en el tratamiento de pérdidas óseas asépticas.

MATERIAL Y METODO

A. Población.

Entre marzo y diciembre 1993 se incluyeron 6 pacientes portadores de pérdidas óseas asépticas de 3 o más centímetros (cm), en un estudio prospectivo y longitudinal. Contamos con tres hombres y tres mujeres, cuyas características se ilustran en la Tabla 1 y se discuten más abajo. Los pacientes fueron estudiados a través de la consulta externa del servicio de Tumores Óseos, con historia clínica y radiografías y estudios de gabinete pertinentes, como radiografías simples, tomografía lineal ó computarizada y gammagrafía. Se realizó una biopsia incisional de la zona afectada cuya muestra se envió al servicio de Patología del I.N.O., así como al de Oncología del Hospital General de México de manera a obtener concordancia en los diagnósticos histopatológicos. En éste último los pacientes portadores de tumoraciones óseas candidatos a tratamiento con quimioterapia ó/y radioterapia se trataron de acuerdo a los protocolos establecidos por dicho servicio. Estos regímenes se llevaron a cabo antes y después de la cirugía de resección ó curetaje y por lo menos tres meses antes de la colocación del injerto homólogo con MO, debido al efecto de retraso en la integración de los injertos por interferencia en la osteoinducción (7, 20). Ningún paciente tuvo antecedente de infección ni problemas de cubierta cutánea.

B. Toma y aplicación de la médula ósea (TAI MO).

La médula ósea autóloga se obtuvo de la espina iliaca posterosuperior. Con el paciente en decúbito lateral, previa asepsia y antisepsia de la región glútea y de la cresta iliaca, se introduce un trocar de venopunción # 14 con una guía en guisa de mandril. Orientándose la aguja a 45°caudal y externamente a la espina iliaca posterosuperior (que se palpa subcutáneamente) se introduce ésta hasta vencer la cortical y se aspira mediante una jeringa estéril de 20 ml. Se puede dirigir la aguja en diversas direcciones una vez dentro de la esponjosa del iliaco para obtener mayor cantidad de médula ósea ó bien realizar punciones a 2 mm de distancia sobre la cresta hasta alcanzar el volumen deseado. En un paciente adulto sin compromiso del

estado general, se puede extraer hasta 60 ml por punción. Este procedimiento se puede realizar con anestesia local, como se realiza en la consulta externa, ó bien en quirófano bajo anestesia previo al acto quirúrgico. Inicialmente se impregnaba la jeringa con 1 ml de heparina, abandonándose este paso debido a la formación de hematoma en la herida del paciente y de facilitar la pérdida de la MO al colocarse en el lecho receptor. Además la MO coagulada permite retener sus células en la red de fibrina y no impide una buena impregnación del injerto (23, 57).

C. Injerto homólogo.

La fuente del hueso de banco está constituida casi exclusivamente por las cabezas femorales que se obtienen durante las artroplastías totales de cadera en el I.N.O.

Estas se mantienen a una temperatura de -20° C en un congelador especial hasta el momento de su preparación. Se reseca todo resto de tejido blando del especimen así como el cartílago articular. Acto seguido se fragmenta la cabeza en bloques de alrededor de 2 cc los cuales son molidos hasta obtenerse un granulado de 2 milímetros cúbicos aproximadamente. Posteriormente se somete el preparado a tres baños de alcohol- fenol y peróxido de hidrógeno respectivamente. Finalmente se esteriliza el injerto preparado, el cual se mantiene en refrigeración hasta ser empleado. Se ha demostrado que el uso de peróxido de hidrógeno al 1%, del etanol al 50% ó del hipoclorito de sodio al 4% entre otros son eficaces para inactivar al virus de la inmunodeficiencia humana (27), además de que se elimina la viabilidad de células óseas y de la MO donadoras, que son las responsables de la inmunogenicidad del injerto homólogo (51). El resultado final es un material osteoconductor biocompatible, estéril y de muy baja inmunogenicidad.

Durante el acto quirúrgico se coloca el hueso de banco en solución salina con amikacina en suspensión por un lapso de 15 a 20 minutos antes de ser impregnado con MO autóloga. Este siempre es el último paso de la cirugía, cuando no se trata de un procedimiento único, y se aplica la mezcla en el lecho receptor teniendo contacto con los borde óseos restantes, ó alrededor del material de osteosíntesis cuando sea el caso.

D. Valoración postquirúrgica.

Los pacientes fueron revisados en la consulta externa a las dos semanas después de la cirugía, al mes y cada dos meses los primeros seis meses, que comprende aún el período de estudio actual. Clínicamente se evaluó la presencia de complicaciones inherentes a la cirugía como hematomas, lesiones vasculares u nerviosas, fístulas y otras así como la reincorporación a las actividades habituales. Por otro lado en cada cita se valoraron datos de integración del injerto por medio de radiografías simples. Esta apreciación es puramente subjetiva y supeditada a la calidad técnica de las radiografías. Algunos datos demuestran una incorporación

adecuada del injerto al huésped: 1- Homogeneización de la densidad del injerto comparativamente con el hueso sano. 2- Remodelación del injerto de acuerdo a la ley de Wolff.

Contrariamente, la radiolucidez progresiva , que indica reabsorción , ó la infección, casi invariablemente catastrófica, son datos de fracaso del injerto (20, 27).

Se inyectó MO autóloga percutáneamente en la CE a las 12 semanas a pacientes para estimular la consolidación cuando no se observaron datos francos de integración, ó cuando dicho proceso, por el tamaño de la zona injertada, era lento.

RESULTADOS

Contamos con seis pacientes, tres masculinos y tres femeninos. La edad promedio fué de 20 años (rango de 14 a 28 años). Todos fueron captados, estudiados y operados dentro del servicio de Tumores del Instituto Nacional de Ortopedia. El seguimiento promedio fué de 23 semanas (rango 12 a 30 semanas. La tabla 1 resume las características de la población; contamos con dos pacientes diagnosticados con osteosarcoma (OS): uno (pac. # 1) de variedad teleangiectásico con componente de quiste aneurismático (T QA) en la tibia proximal; el se sometió a 4 ciclos de quimioterapia a base de cisplatino + adriamicina (Cp-Ad) previos a la resección en bloque (RB) y artrodesis de rodilla con clavo Colchero (CC) especial, seguidos por otros 6 ciclos posterior a dicha cirugía. El otro (pac. # 3) cursó con un OS de variedad medular de comportamiento muy agresivo, como lo indica la rapidez de aparición de los síntomas y la persistencia de tasas elevadas de fosfatasa alcalina sérica aún después de la cirugía ablativa y de un régimen de quimioterapia similar al del paciente anterior. Once meses después de la resección en bloque y artrodesis se inició un alargamiento de la extremidad afectada con fijador externo y CC, difiriéndose la colocación de injerto+MO por siete meses más alcanzando una ganancia de 17 cm en longitud. Dos pacientes fueron diagnosticados con angiomasosis ósea: una adolescente de 16 años (caso # 4) que además presentaba un fenotipo de acromegalia y alteraciones endócrinas manifestadas por amenorrea primaria y calcificación de la silla turca. Concomitantemente a su lesión vascular , que abarcaba toda la mitad proximal de la tibia, padecía de un genu valgus bilateral de predominio ipsilateral a la neoformación , la cirugía constó de dos partes: la corrección del valgo mediante la osteotomía supracondílea y la TAI MO e injerto homólogo. El departamento de Genética Humana del Hospital General de México se encarga de estudiar las alteraciones endocrinas de la paciente. El otro caso (# 6) se dió en un paciente sin ningún otro dato anormal, realizándose en un mismo tiempo la resección de la lesión y la aplicación de injerto+MO, se inyectó MO adicionalmente en la consulta a las 17 semanas postoperatorias (PO). La lesión

abarcaba desde la región del trocánter mayor hasta la unión de tercio medio con distal, ocupando la mitad externa de la cortical del femur, aunque candidato a una artroplastia total de cadera especial, se decidió salvaguardar la cabeza femoral, la cual no presentó datos de necrosis en la última revisión, 24 semanas después. El caso de una enfermera (# 5) portadora de secuelas de poliomielitis de la extremidad pélvica izquierda es interesante por el hecho de ser el único de nuestra serie que no presentó una lesión tumoral ó pseudotumoral. Fué alargada en un tiempo de 3 cm y fijada con un CC debido a una fractura subtrocantérica en la zona de un fibroma no osificante. Al término de 16 meses se retiró el material de osteosíntesis, fracturándose a los 10 días la paciente a nivel del neoformado óseo, recolocándose el clavo. Sin embargo no presentó consolidación de una pérdida ósea de 3 cm por lo que se decidió incluirla en este protocolo de tratamiento 4 meses después. Finalmente tuvimos un caso de un encondroma (# 2) en la falange proximal del tercer dedo de la mano derecha, que se trató en un tiempo.

La tabla 2 resume los procedimientos realizados, así como indica las cantidades de injerto aplicado y las complicaciones que se presentaron. Dos pacientes cursaron con hematomas durante el PO inmediato, resolviéndose satisfactoriamente mediante drenaje y profilaxis antibiótica con cefalotina 1 g IV x4 al día. A ninguno de los dos pacientes se colocó drenaje en el acto quirúrgico por temor a perder la MO heparinizada. La heparina en la zona operada, más que el procedimiento quirúrgico fué el factor predisponente. Uno de los pacientes persistió con un exudado seroso aséptico que drenaba por la fistula correspondiente a la zona de aplicación de médula ósea, sin embargo, se resolvió la sintomatología al escarificarse en la consulta y extraer tejido de tipo óseo que se localizaba subcutáneamente. Se presentó una dehiscencia de herida superficial en un paciente, la cual cerró secundariamente al escarificarse en la consulta.

El seguimiento fué en promedio de 22 semanas (rango de 12 a 30 sem.) lapso durante el cual no se observó infección ni fracturas en nuestra corta serie.

Desde el punto de vista radiográfico se observó una remodelación importante en los casos # 4 y # 6 dada por la imagen de disminución del diámetro transversal del injerto, compactándose hacia la zona central del hueso en cuestión y siguiendo el eje mayor del hueso; este fenómeno puede interpretarse como consecuencia de la ley de Wolff, ya que se observó principalmente a partir de la doceava semana cuando los pacientes iniciaron el apoyo total. En el caso #2, la paciente utilizó su mano inmediatamente después sin presentar síntomas, las imágenes radiográficas no son concluyentes para determinar cambios en la densidad ósea. Lo mismo sucede con el caso # 4 en la cual se observa también cambios en la periferia de la cavidad que corresponden a formación de hueso; dentro de la cavidad se ve un patrón heterogéneo nodular mayor en las tomas subsecuentes; esto quizás corresponda a formación de hueso nuevo, hiperdenso alrededor de las zonas de injerto homólogo, también hiperdensas inicialmente. Esta observación es válida para todos los casos. La enfermera (caso # 3) se reincorporó de lleno a sus actividades laborales, y la imagen radiológica muestra una formación de hueso a lo largo de todo el defecto con una densidad semejante a la del hueso adyacente, aunque persiste un patrón nodular heterogéneo. Finalmente, en el caso # 1 se observó reabsorción del injerto

TABLA 1. CARACTERISTICAS DE LA POBLACION.

Paciente #	Edad	Sexo	Diagnóstico	Localización	Evol. preqx	Cx previas	Quimiotx
1	14	M	OST QA	Tibia 1/3 prox.	3 meses	RB + CC	4+6 Cp-Ad
2	22	F	Encondroma	Falange prox. 3er dedo	12 meses	NO	NO
3	18	M	OS medular	Femur 1/3	1 mes	RB + CC Alargamiento	4+6 Cp-Ad
4	16	F	Angiomatosis Acromegalia Amenorrea la	Tibia 1/2 prox.	6 meses	NO	NO
5	28	F	Fibroma no osificante Poliomielitis	Femur 1/3 prox. y medio	4 meses	RAFI CC + Alargamiento Retiro CC RAFI CC	NO
6	22	M	Angiomatosis	Femur 1/3 prox. y medio	29 meses	NO	NO

ESTA TESIS
NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA 2. CARACTERISTICAS DE LOS PROCEDIMIENTOS.

Paciente #	Pérdida ósea	Vol. injertado	Proc. adicional	Técnica	Complicaciones	Seguimiento
1	13 cm long.	85.6 cc	T.A.I. M.O. percutáneo	Unica qx	Dehiscencia de herida Tx satisfactorio en la CE	18 sem
2	2.3 cm long	2.3 cc	NO	Unica qx	NO	12 sem
3	17 cm long.	252.0 cc	T.A.I. M.O. percutáneo	Unica qx	Hematoma (10 día PO) Exudado seroso crónico	30 sem
4	16 cm long.	96.0 cc	NO	T.A.I. + osteo tomía correc.	NO	30 sem
5	3 cm long.	5.4 cc	NO	Percutánea	NO	24 sem
6	12 cm long.	115.5 cc	T.A.I. M.O. percutáneo	T.A.I.+ RB	Hematoma (6 días PO)	24 sem

en la mitad distal del defecto óseo, llegando a ser del 72% a las 18 semanas postoperatorias. La reducción del volumen aparente injertado fué de 85.6 cc inicialmente a 24 cc en la última revisión, pese a dos aplicaciones de MO en la consulta.

Todos los pacientes deambulan, los casos # 1, # 3 y # 6 con asistencia de bastón, los dos primeros por la artrodesis de rodilla y el último por su inmovilización en un espica por tres meses. Todos fueron manejados conjuntamente con el servicio de Rehabilitación y realizan por completo sus actividades de la vida diaria humana.

DISCUSION

Simon y colaboradores publicaron en 1986 los resultados de un estudio multicéntrico internacional cuya finalidad era de determinar qué tratamiento era el más adecuado para el manejo de las lesiones neoplásicas malignas. Compararon las tasas de sobrevida y de no-recurrencia a 5 años para la desarticulación, la amputación supracondílea y el salvamento de extremidad. Curiosamente no existieron diferencias significativas entre los tres grupos, lo cual favorece el desempeño de crear técnicas útiles para salvar una extremidad (50). El método por mucho más empleado en el tratamiento de pérdidas óseas de gran tamaño es el injerto de hueso homólogo. Sin embargo, la tasa elevada de complicaciones y el avance en el conocimiento de los mecanismos de osteogénesis han impulsado la investigación de materiales que sustituyan al hueso ó bien que promueva la integración de los injertos (35, 39).

Las complicaciones más frecuentes como las fracturas, pseudoartrosis e infecciones aparecen tardíamente, por lo que los resultados de nuestra serie son insuficientes tanto en tiempo de seguimiento como en tamaño de la muestra para arrojar datos veraces sobre la eficacia de nuestro método (2, 14, 15, 37, 39). Berrey y cols. en Estados Unidos reporta una incidencia de cerca del 17 % de fracturas en una serie de 254 casos tratados con injerto homólogo masivo, de las cuales el 55 % se presentaron dentro de los primeros dos años , y el 70 % dentro de los primeros 3 años. 13 % de sus casos cursaron con una no-uni6n y 4.65 % se reabsorbieron de manera fulminante (2). Mankin y cols. en una revisi6n de 20 años sobre 660 injertos hom6logos implantados reporta una incidencia de fracturas del 19 %, pseudoartrosis del 14 % e infecciones del 10 %, haciendo menci6n que la mayoría de las complicaciones surgieron en los tres primeros años (37). Los resultados a corto plazo (promedio 1 año de seguimiento) de la Sociedad Europea de Oncología Musculoesquelética no son más alentadores : Una tasa global de 15.5 % de fracturas (en orden decreciente en húmero, tibia y fémur), 14 % de infecciones principalmente en los injertos intercalares - como los que corresponden a la mayoría de nuestros casos- y 57 % de pseudoartrosis en éstos últimos (14).

La tasa de éxito varía de alrededor de 60 % hasta 90 % según los autores para el uso de injertos masivos homólogos (2, 14, 15, 33, 37). En nuestra serie las complicaciones que obtuvimos fueron principalmente perioperatorias con dos hematomas y una dehiscencia de herida. Es interesante notar que los hematomas se presentaron en aquellos pacientes en quienes se aplicó la mayor cantidad de injerto (252 y 115.5 cc respectivamente), la explicación más probable de este fenómeno se basa en el uso de la heparina para la TAI MO, afectando los factores locales en el lecho receptor. Además, para evitar la dispersión de la MO se evitó colocar drenajes, lo cual favorece la acumulación de sangre, sobretodo si la colocación de injerto se realizó conjuntamente con otro procedimiento quirúrgico que requiera de disecciones extensas (caso # 6). La dehiscencia de herida se produjo en el paciente que presentó una reabsorción importante del injerto (caso # 1), lo cual indica un proceso de rechazo ó/y inflamación. Los dos pacientes con tumoraciones malignas fueron aquellos que presentaron las complicaciones más importantes, lo cual concuerda con la literatura (23, 33).

En la actualidad se está buscando el tratamiento que permita reemplazar el hueso con injertos que combinen propiedades osteoconductoras y osteoinductoras. Se han reportado excelentes resultados con el uso de hueso heterólogo (bovino) aunado a médula ósea autóloga, en particular en niños y para el relleno de cavidades donde Weintroub y cols. obtuvieron un 100 % de formación ósea (22, 57). Seitz y cols. utilizando injerto homólogo y médula ósea autóloga en pérdidas óseas de mano y muñeca también reporta 86 % de consolidación a los tres meses y un 10 % adicional a los seis meses, para un total de 96 % (48). Estos autores emplean una técnica semejante a la descrita en nuestro estudio, con fragmentos de hueso tratado de baja inmunogenicidad y médula ósea de cresta iliaca sin heparinizar. Sin embargo cabe señalarse que los resultados son mucho más alentadores en el relleno de cavidades que en el de defectos intercalares, ya que intervienen factores de irrigación local y estabilidad. Komender y cols. en su serie de 1014 casos tratados con hueso de banco afirma que la pierna es de los sitios de injerto con peores resultados, y Dubouset reporta una tasa de complicaciones del 100 % para la tibia y 45 % en fémur (33, 15). Donati y cols. hacen incapié sobre los factores de estabilización en la patogénesis de las fracturas: 100 % de los injertos fijos con tornillos se fracturaron, contra 16 % para las placas y 12 % en los clavos centromedulares (14). Otro factor condicionante para el éxito de la incorporación del injerto es el diagnóstico: Komender reporta mejores resultados en pacientes con tumoraciones benignas que con malignas (33). La serie de 29 pacientes de Seitz consta principalmente de portadores de encondromas, fracturas conminuta de metacarpianos y no-uniones del carpo, lo cual explica la distribución tan favorable de buenos resultados (48). En nuestra serie de casos, que incluyen portadores de tumoraciones malignas, con un predominio de zonas injertadas en miembros pélvicos y que requieren de sistemas de estabilización (temporal ó permanente) debemos de esperar una tasa de complicaciones y un porcentaje de éxito moderados.

Por otro lado es importante prevenir la aparición de pseudoartrosis en particular en pacientes portadores de neoplasias, por lo que en nuestra serie se inyectan percutáneamente de manera profiláctica MO autóloga a los pacientes portadores de pérdidas óseas importantes. Una vez establecida la no-unión el manejo se toma

difficil : Healey sólo logra la consolidación en 5 de 8 pacientes portadores de osteosarcoma o condrosarcoma usando la técnica de toma y aplicación de médula ósea autóloga percutánea (23). Johnson y cols. logran la consolidación de 24 de 25 pacientes con pseudoartrosis de origen diverso utilizando hueso homólogo de muy baja inmunogenicidad enriquecido con PMG, sin embargo tuvo que adicionar su injerto con hueso autólogo en 7 casos y la pérdida ósea promedio era de tan sólo 4 cm (30).

Finalmente, la literatura carece de criterios objetivos de valoración por imagenología de la incorporación de los injertos. En los casos de injertos masivos se logra establecer en ocasiones una imagen de paso de trabéculas entre el injerto y el hueso huésped, como ocurre en las fracturas, pero siempre son incompletas y lentas, abarcando sólo el muñón que está en la interfase (15, 20). En el caso de injertos intercalados, la reabsorción del material injertado homólogo, sustituido por hueso nuevo, tarda de uno a cuatro años en promedio, pudiendo rebasar esta cifra si el tamaño es importante (20, 35). Sólo en el caso de reabsorción rápida, como en los casos de rechazo-inflamación crónica (como el caso # 1), en donde se puede apreciar la reducción importante del volumen del injerto se puede concluir con certeza. En los casos que evolucionan satisfactoriamente sólo se logra apreciar la remodelación, sujeta a la técnica radiográfica de cada sesión, mientras que los cambios en densidad son muy lentos y difíciles de valorar, en particular si se ha dejado intacta parte de la cortical cuya imagen se sobrepone a la del injerto. Esto se torna más problemático cuando existe material de osteosíntesis que opaca el volumen observable del injerto, además de que no se pueda recurrir a estudios como tomografías computarizadas ni tomodensitometrías, mucho menos resonancia magnética nuclear.

CONCLUSIONES

Aún es muy temprano para emitir conclusiones sobre ésta técnica, ya que la población estudiada es demasiado pequeña y heterogénea, además de que no ha transcurrido suficiente tiempo para que se manifiesten las complicaciones tardías, las cuales representan el verdadero parámetro de éxito ó falla . Sin embargo de las observaciones realizadas se pueden delimitar algunos lineamientos:

- 1- No se debe de emplear ya heparina para la toma y aplicación del injerto de MO autóloga. Esto permitirá evitar la formación de hematomas, la dispersión de la MO dentro del lecho receptor y el riesgo de sangrados prolongados.
- 2- Realizar el procedimiento de injertado como cirugía única, de manera a evitar grandes disecciones que puedan favorecer edema local, formación de hematoma, predisponer a infecciones por el largo tiempo quirúrgico ó desencadenar una reacción inflamatoria que pueda poner en peligro la integración del injerto.

3- Ya que no utilizamos el injerto homólogo como estructura de soporte para la extremidad directamente, éste se podría emplear en su forma desmineralizada para potencializar la osteoinducción.

4- No contamos aún con un método objetivo para valorar la integración del injerto. Sin embargo, en aquellos pacientes que no requieran material de osteosíntesis se podrían realizar tomografías axiales computarizadas (ó de ser posible reconstrucciones tridimensionales con lectura de densidad ósea) en la primera semana postoperatoria y monitorizaciones periódicas a las 6, 12, 18 semanas y anuales subsecuentemente. Lo anterior permitiría evaluar el volumen de injerto inicial, su remodelación ó reabsorción, su mineralización y quizás su incorporación al estudiarse la interfase injerto-huésped.

5- De ser factible, es recomendable criopreservar el injerto óseo a una temperatura máxima de -70° C, ya que la actividad proteolítica disminuye considerablemente conforme baja la temperatura. Así mismo la incorporación se vé favorecida y es comparable a la de los injertos autólogos. Además disminuye el riesgo de producir un cuadro inflamatorio que puede llevar a la reabsorción ó infección, en particular entre los tres y seis meses que son los de actividad de remodelación más importante (17, 38, 45).

REFERENCIAS

1.- Beresford JN. Osteogenic stem cells and the stromal system of bone and marrow. Clin Orthop 1989; 240: 270.

2.- Berrey BH, Lord CF, Gebhardt MC, Mankin HJ. Fractures of allografts. Frequency, treatment and end-results. JBJS 1990; 72-A: 825.

3.- Buck BE, Malinin TI, Brown MD. Bone transplantation and human immunodeficiency virus. An estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome. Clin Orthop 1989; 240:126.

4.- Buck BE, Resnick L, Malinin TI. Human immunodeficiency virus cultured from bone. Implications for transplantation. Clin Orthop 1990; 251: 249.

5.- Burwell RG. The function of bone marrow in the incorporation of a bone graft. Clin Orthop 1985; 200: 125.

6.- Caplan AI. Mesenchymal stem cells. J Orthop Res 1991; 9(5): 641.

7.- Chin HS, Frassica F J, Markel MD et al. The effects of therapeutic doses of irradiation on experimental bone graft incorporation over a porous-coated segmental defect endoprosthesis. *Clin Orthop* 1993; 289: 254.

8.- Czitrom AA. Immunology of bone and cartilage allografts. En Czitrom AA & Gross AE. *Allografts in orthopaedic practice*. Williams & Wilkins, 1992; pp. 15-25

9.- Czitrom AA, Gross AE, Langer F et al. Bone banks and allografts in community practice. *AAOS Instructional Course Lectures XXXVII*, 1988.

10.- Czitrom AA. Indications & uses of morsellized and small segment allografts bone in general orthopaedics. En Czitrom A & Gross AE. *Allografts in orthopaedic practice*. Williams & Wilkins, 1992; pp. 47-65.

11.- Czitrom AA, Gross AE. Allograft use in orthopaedics. *AAOS Instructional Course Lectures XLII*, 1993.

12.- Dalcusi G, Passutti N. Effect of macroporosity for osseous substitutions of calcium phosphate ceramics. *Biomater* 1990; 11: 86.

13.- Damien CJ, Parsons JR et al. Investigation of an hydroxyapatite and calcium sulfate composite supplemented with an osteoinductive factor. *J Biomater Res* 1990; 24(6): 639.

14.- Donati D, Capanna R, Campanacci D et al. The use of massive allografts for intercalary reconstruction and arthrodeses after tumor resection. A multi-centric European study. *Chir Organi Mov* 1993; 78(2): 81.

15.- Dubousset J & Missenard G. Allogreffes osseuses et résection pour tumeurs malignes au niveau des membres inférieurs. *Acta Orthop Belgica* 1991; 57 suppl. II: 90.

16.- Ferraro JW. Experimental evaluation of ceramic tricalcium phosphate as a substitute for bone grafts. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63 (5): 634.

17.- Friedlaender GE. Current concept review: Bone grafts. The basic science rationale for clinical applications. *JBJS* 1987; 69-A: 786.

18.- Gepstein R, Weiss R et al. Bridging large defects in bone by demineralized bone matrix in form of a powder. *JBJS* 1987; 69-A (7): 984.

19.- Glowaki J. Cellular responses to bone-derived materials. En Friedlaender GE & Goldberg VM. *Bone & cartilage allografts*. AAOS 1991; pp. 55-73.

20.- Goldberg VM & Stevenson S. Biology of bone & cartilage allografts. En Czitrom AA & Gross AE. *Allografts in orthopaedic practice*. Williams & Wilkins, 1992; pp.1-13.

- 21.- Goshima J, Goldberg VM & Caplan AI. The origin of bone formed in composite grafts of porous calcium phosphate ceramic loaded with marrow cells. Clin Orthop 1991; 269: 274.
- 22.- Graham CE. Further experience with the bone grafting of fractures using xenografts mixed with autologous red marrow. JBJS 1982; 64-B: 123.
- 23.- Healey JH, Zimmerman PA, McDonnell JM, Lane JM. Percutaneous bone marrow grafting of delayed union and nonunion in cancer patients. Clin Orthop 1990; 256: 280.
- 24.- Heise U, Osborn JF & Duwe F. Hydroxyapatite as a bone substitute. Int Orthop 1990; 14 (3):329.
- 25.- Holmes RE. Bone regeneration within a coralline hydroxyapatite implant. Plast Reconstr Surg 1979; 63 (5): 625.
- 26.- Hopp SG, Danhers LE, Gilbert JA. A study of the mechanical strenght of long bone defects treated with various bone autografts substitutes: An experimental investigation in the rabbit. J Orthop Res 1989; 7 : 579.
- 27.- Horowitz MC, Friedlaender GE. The immune response to bone grafts. En Friedlaender GE & Goldberg VM. Bone & cartilage allografts. AAOS 1991; pp. 85-101.
- 28.- Howlett CR, McCarty E, Ching W. The effect of silicon nitride ceramic on rabbit skeletal cells and tissue. An *in vitro* and *in vivo* investigation. Clin Othop 1989; 244: 293.
- 29.- Hudson BB, Lord F, Gebhardt M et al. Fractures of allografts: Frequency, treatment and end-results. JBJS 1990; 72-A (6): 825.
- 30.- Johnson E, Urist MR, Finerman GAM. Resistant nonunions and partial or complete segmental defects of long bones. Treatment with implants of a composite of human bone morphogenetic protein (BMP) and autolyzed, antigen-extracted, allogeneic (AAA) bone. Clin Orthop 1992; 277: 229.
- 31.- Katoh T, Sato K et al. Osteogenesis in sintered bone combined with bovine PMG. Clin Orthop 1993; 287: 266.
- 32.- Kohler P, Ehrnberg A & Kreicsberg A. Osteogenic enhancement of dyaphyseal reconstruction: Comparison of bone grafts in the rabbit. Acta Orthop Scand 1990; 61(1): 42.
- 33.- Komender J, Malczewska, H, Komender A. Therapeutic effects of transplantation of lyophilized and radiation-sterilized, allogeneic bone. Clin Orthop 1991; 272: 39.

- 34.- Kurtz LT, Grafm SR et al. Harvesting autogenous iliac bone grafts: A review of complications and techniques. *Spine* 1989; 14 (12): 1324.
- 35.- Lane JM, Cornell CN et al. Clinical applications of biosynthetics. En Goldberg, VM & Gross AE. *Bone & cartilage allografts* . AAOS 1991; pp.279-94.
- 36.- Lindholm TS & Urist MR. A quantitative analysis of new bone formation by induction in composite grafts of bone marrow & bone matrix. *Clin Orthop* 1980; 174: 288.
- 37.- Mankin HJ, Springfield DS, Gebhardt MC, Tomford WW. Current status of allografting for bone tumors. *Orthopedics* 1992; 15(10): 1147.
- 38.- Mituzani A, Fujita T et al. Experiments on antigenicity and osteogenicity in allotransplanted cancellous bone. *Int Orthop* 1990; 14: 243.
- 39.- Mnaymneh W, Malinin T. Massive allograft in surgery of bone tumors. *Orthop Clin N A* 1989; (3) : 455.
- 40.- Musclow CE. Bone & tissue banking. En Czitrom AA & Gross AE. *Allografts in orthopaedic practice*. Williams & Wilkins, 1992; pp. 27-46.
- 41.- Nade S, Armstrong L et al. Osteogenesis and bone marrow transplantation. The ability of ceramic material to sustain osteogenesis from transplanted bone marrow cells: Preliminary studies. *Clin Orthop* 1983; 181:255.
- 42.- Ohgushi H, Goldberg VM, Caplan A. Heterotopic osteogenesis in porous ceramics induced by marrow cells. *J Orthop Res* 1989; 7(4): 568.
- 43.- Ono K, Yamauro T, Nakamura I. Apatite-Wollastonite containing glass ceramic granule-fibrin mixture as a bone graft filler: Use with low granular density. *J Biomed Mater Res* 1990; 24(1):11.
- 44.- Pelker RR, Friedlaender GE, Markham TC. Biomechanical properties of bone allografts. *Clin Orthop* 1983, 174:54.
- 45.- Ripamonti U. Bone induction in non human primates: An experimental study on the baboon. *Clin Orthop Ago*. 1991, 269: 284-94.
- 46.- Salama, R. Xenogeneic bone grafting in humans. *Clin Orthop* 1983; 174:113.
- 47.- Sartoris DJ, Holmes RE, Bucholz RE et al. Coralline hydroxyapatite bone grafts substitutes in a canal diaphyseal defect model : Radiographic-biomechanical correlation. *Skeletal Radiol* 1986; 15: 642.

- 48.- Seitz WH, Froimson AI, Leb RB. Autogenous bone marrow and allograft replacement of bone defects in the hand and upper extremities. *J Orthop Trauma* 1992; 6(1): 37.
- 49.- Simmons DJ, Lesker PA, Ellasser JC. Survival of osteocompetent marrow cell *in vitro* and the effects of PHA-stimulation on osteoinduction in composite bone grafts. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1973; 148: 986.
- 50.- Simon MA, Aschliman MA, Thomas N, Mankin HJ. Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *JBJS* 1986; 68-A (9): 1331.
- 51.- Strong DM, Sayers MH, Conrad EU III. Screening tissue donors for infectious markers. En Friedlaender GE & Goldberg VM. Bone & cartilage allografts. *AAOS* 1991; pp.193-209.
- 52.- Tagaki KI & Urist MR: The role of bone marrow in bone morphogenetic protein induced repair of massive memoral diaphyseal defects. *Clin Orthop* 1982; 171: 224.
- 53.- Tiedeman JJ, Conolly JF et al. Treatment of non union by percutaneous injection of bone marrow and demineralized bone matrix. *Clin Orthop* 1982; 158: 293-302.
- 54.- Topoleski LD, Ducheyne P et al. A fractographic analysis of *in vivo* polymethyl metacrylate bone cement failure mechanisms. *J Biomed Mater Res* 1990; 24(2): 135.
- 55.- Urist MR, Lietze A & Dawson E. Beta- tricalcium phosphate delivery system for bone morphogenetic protein . *Clin Orthop* 1984; 187:277.
- 56.- Walker LG, Meals RA. Pathologic fractures at the proximal ulna bone graft donor site. *J Hand Surg (Am)* 1990; 15(5): 781-4.
- 57.- Weintraub S, Goodwin D, Khermosh O, Salama R. The clinical use of autologous marrow to improve osteogenic potential of bone grafts in pediatric orthopedics. *J Ped Orthop* 1989; 9(2): 186.