

319



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EL PAPEL DE LOS MATERIALES ALOPLÁSTICOS EN LA REPARACIÓN ÓSEA

TESINA QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE: CIRUJANA DENTISTA PRESENTAN: JENNY MARTÍNEZ CORONEL CECILIA PADILLA LÓPEZ

292000

[Firma manuscrita]

DIRECTOR DE TESINA: C.D. GABRIEL LORANCA FRAGOSO



MÉXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	I
---------------------------	---

## **CAPÍTULO I TEJIDO ÓSEO**

Organización macroscópica del tejido óseo .....	1
Características histológicas del tejido óseo .....	3
Células del tejido óseo .....	7
Células Osteoprogenitoras .....	7
Osteoblastos .....	8
Osteocitos .....	9
Osteoclastos .....	9
Bioquímica del hueso .....	10
Matriz ósea .....	10
Sustancia fundamental .....	10
Componentes inorgánicos .....	12
Osificación .....	13
Intramembranosa .....	14
Endocondral .....	14
Remodelación ósea .....	15
Endocrinología del tejido óseo .....	16

## **CAPÍTULO II**

### **GENERALIDADES DE LOS INJERTOS ÓSEOS**

Reparación ósea .....	17
Injerto óseo .....	20
Definición de injerto .....	20
Función del injerto .....	20
Sanado e incorporación de los injertos .....	21
Osteogénesis, Osteoinducción y Osteoconducción .....	23
Terminología .....	25
Aloinjerto como opción a los autoinjertos óseos .....	27
Procesamiento, preservación y esterilización de los aloinjertos .....	27
Riesgo de transmisión de enfermedades .....	28
Clasificación de los materiales de injerto óseo .....	30

## **CAPÍTULO III**

### **LOS CERÁMICOS COMO SUSTITUTOS ÓSEOS**

Definición de Cerámicos .....	31
Antecedentes de los Cerámicos .....	32
Sulfato de Calcio .....	35
OsteoSet .....	37
Fosfato de calcio .....	41
Hidroxiapatita .....	42
Hidroxiapatita Coralina .....	44
Fabricación de los sustitutos óseos coralinos .....	44
Propiedades in vitro de los sustitutos óseos coralinos .....	47
Propiedades in vivo de los sustitutos óseos coralinos .....	50

Remodelado óseo dentro de los implantes coralinos .....	53
Resorción del implante .....	53
Ingeniería de los sustitutos óseos coralinos .....	56
Osteogénesis y osteoinducción en los implantes coralinos .....	57
Pro Osteon 500 .....	60
Pro Osteon 500R .....	60
Pro Osteon 200 .....	61
Pro Osteon 200R .....	62
Fosfatos Tricálcicos .....	62
Sistema de reparación ósea NORIAN (Norian SRS) .....	62
ETEX $\alpha$ -BSM .....	63
Recomendaciones para el uso de $\alpha$ -BSM .....	65
Vidrios bioactivos .....	66
Definición de material bioactivo .....	67
Como funcionan los vidrios bioactivos .....	68
Aplicaciones clínicas de los vidrios bioactivos .....	71
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>72</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>74</b>

## INTRODUCCIÓN

El problema de rellenar defectos óseos (resecciones quirúrgicas, pérdidas traumáticas, dificultad de osificación en edades avanzadas, enfermedades periodontales, etc.), puede ser resuelto con el uso de determinados biomateriales que actúen como sustitutos de los injertos óseos. Los materiales sintéticos se han expandido grandemente como herramientas disponibles en sustitución de hueso. Estos materiales varían grandemente en osteoconductividad, osteoinductividad, fuerza mecánica, método de utilización y costo.

Debido a que el estudio de todos los materiales aloplásticos es muy extenso decidimos enfocar nuestra atención en los materiales cerámicos, considerando que éstos sustitutos óseos son ampliamente utilizados actualmente.

El papel de los cerámicos en la reconstrucción ortopédica es primariamente osteoconducción, la mayoría de los cerámicos sintéticos que son aplicados clínicamente son biomateriales de fosfato de calcio, hidroxiapatita y fosfato tricalcico, o combinación de los dos. Estos compuestos han sido favorables porque desarrollan poca reacción inmunológica en los tejidos adyacentes.

Su biocompatibilidad puede atribuirse a que son similares al hueso normal, pues estos sustitutos son compuestos primariamente de calcio y fosfato

La aplicación de cerámicas de fosfato cálcico como posibles sustitutos de hueso, ha sido investigada por diferentes autores. Inicialmente, estos materiales no eran reabsorbibles, pero sí biocompatibles, y permitían el crecimiento del tejido óseo en el interior de sus poros. Esta propiedad bioactiva depende del intercambio iónico con el hueso huésped y los fluidos orgánicos, ya que en su proceso de degradación son capaces de liberar iones como  $\text{Ca}^{+2}$  y  $\text{PO}_4^{+3}$  y difundirse localmente estimulando la osteogénesis (osteoinducción), permitiendo la colonización ósea en el interior de sus poros (osteoconducción). Es de especial importancia que el material

utilizado sea bien tolerado y reabsorbible, con moderada o nula respuesta inespecífica, tanto en la zona de implantación como a nivel de los ganglios linfáticos regionales, caracterizada por una activación macrofágica, que suele darse en la primera semana del implante para ir disminuyendo progresivamente hasta desaparecer. Además, el material a implantar debe ser bioactivo y osteoconductor. Esto es así porque la interfase implante-hueso sufre inicialmente una proliferación de células mesenquimáticas, que más tarde es sustituida por tejido óseo trabecular que progresivamente rodea y sustituye al material implantado, sufriendo a continuación remodelación, y mostrando por último características morfológicas y estructurales similares a las normales, con restablecimiento del funcionamiento normal del hueso. Un implante, pues, con estructura cristalina similar a la del mineral del hueso puede llegar a unirse biológicamente al hueso. No obstante, la respuesta ósea a las cerámicas de fosfato cálcico depende directamente de la naturaleza exacta de cada cerámica. Los progresos en el campo de la bioingeniería han dado como resultado nuevos biomateriales y, en particular, las cerámicas de fosfato cálcico han recibido máxima atención dada su buena biocompatibilidad. Los avances continuos en el campo de los biomateriales de fosfato cálcico han producido resultados espectaculares en cuanto a su biocompatibilidad y capacidad para estimular la osteogénesis. Sin embargo, la naturaleza y grado de respuesta del tejido óseo huésped parecen depender de las características de los materiales: composición química, textura de la superficie, porosidad y densidad, así como de la forma y el tamaño.

# CAPÍTULO I

## TEJIDO ÓSEO

El hueso es un tejido de sostén altamente especializado y caracterizado por su rigidez y dureza. Sus cuatro acciones principales son: proporcionar **sostén mecánico** (por ej., costillas), permitir la **locomoción** (por ej., huesos largos), proporcionar **protección** (por ej., cráneo) y actuar como **reservorio metabólico** de sales minerales.<sup>1</sup>

### ORGANIZACIÓN MACROSCÓPICA DEL TEJIDO ÓSEO

Para poder analizar la estructura macroscópica de los huesos podemos considerar en primer término la anatomía de un hueso largo, que se caracteriza de las siguientes partes:

- 1) **Epífisis:** son los extremos de los huesos largos, que se componen casi exclusivamente de tejido óseo esponjoso, que solo en la parte más externa se transforma en una fina capa de hueso compacto.
- 2) **Diáfisis:** es la porción principal y larga del hueso, casi en su totalidad es de tejido óseo compacto, que igual que un tubo de paredes gruesas rodea el espacio medular.<sup>2</sup>
- 3) **Metáfisis:** es la región del hueso maduro en la que se une la diáfisis con la epífisis. En un hueso en crecimiento se trata de la región en que se refuerza el cartilago calcificado y después tiene lugar la sustitución por tejido óseo, también llamada placa epifisaria.
- 4) **Cavidad medular:** es el espacio dentro de la diáfisis que contiene la médula ósea amarilla, de carácter graso en los adultos, que consiste principalmente de adipositos y unos cuantos elementos formes de la



sangre muy dispersos. La médula roja por otro lado está almacenada en la mayoría de los huesos esponjosos.

- 5) **Cartilago articular:** es una delgada capa de cartilago hialino que cubre la epifisis en el área en que el hueso forma una articulación con otro.
- 6) **Periostio:** es un recubrimiento fibroso denso y de color blanco de la mayor superficie del hueso, se compone de una capa externa y una interna. La capa interna es el tejido conectivo laxo vascularizado en el que se localizan células formadoras de hueso u osteoblastos en contacto directo con el hueso, y sus precursores, las células osteoprogenitoras inactivas. Desde el punto de vista osteogénico, por su histología se asemejan a las células de tejido conectivo. La capa interna del periostio posee, entonces, potencial osteogénico, es decir poder para formar hueso. La capa fibrosa externa se compone de tejido conectivo denso con escasos vasos sanguíneos, linfáticos y nervios que penetran en el hueso.
- 7) **Endostio:** es una delgada capa interior de tejido conectivo rico en células (osteoblastos y osteoclastos) el cual recubre el espacio medular y los espacios de la sustancia esponjosa.<sup>3</sup>
- 8) **La sustancia esponjosa o hueso trabecular,** está compuesto por finos listones u hojas, llamadas trabéculas, que se entrecruzan en distintas direcciones y forman un reticulado esponjoso, cuyos espacios huecos intercomunicantes están ocupados por la médula ósea roja. Está presente en la mayoría de los huesos cortos, planos o de forma irregular, así como en la epifisis de huesos largos.
- 9) **La sustancia compacta o hueso cortical,** en comparación, forma a simple vista, una masa compacta sin espacios visibles que rodea la cavidad medular y hueso esponjoso. Se deposita en forma de capas y es

más grueso y denso. El hueso cortical forma un escudo rígido externo, resistente a la deformación, mientras que la malla trabecular interna proporciona resistencia al formar un complejo sistema de contrafuertes internos.<sup>1,2,3</sup>

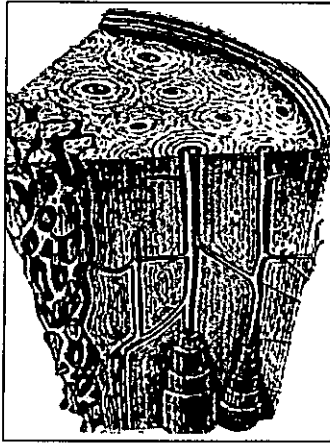


Fig. 1. Dibujo esquemático de la microestructura del hueso cortical y esponjoso.<sup>4</sup>

### CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL TEJIDO ÓSEO

En un corte histológico el hueso compacto aparece compuesto en su mayor parte por sustancia intercelular, la matriz ósea, que forma capas o láminas (Lat. lamella, capa fina) de unos 3  $\mu\text{m}$  de espesor. Las células óseas u osteocitos se ubican en pequeños espacios alargados en las láminas, las lagunas. Los osteocitos poseen numerosas prolongaciones finas que pasan a canales estrechos, los canaliculos. Éstos desembocan perpendicularmente en las lagunas y se anastomosan con los canaliculos de las lagunas vecinas y con canales ricos en vasos del tejido óseo. De este modo, los osteocitos pueden intercambiar sustancias por difusión a través de la escasa

cantidad de líquido tisular que rodea las prolongaciones en los canaliculos (la difusión a través de la matriz es imposible por estar calcificada). También hay transporte de sustancias por intermedio de las prolongaciones celulares.<sup>2</sup>



**Fig.2.** Microfotografía electrónica de barrido mostrando la arquitectura del hueso cortical y trabecular, y sus relaciones con la médula ósea.<sup>1</sup>

En el hueso compacto, las láminas están dispuestas, en su mayor parte, en forma concéntrica alrededor de canales longitudinales del hueso denominados conductos de Havers u osteonas corticales. En promedio, los conductos de Havers miden unos 15  $\mu\text{m}$  de diámetro y cada conducto contiene 2 capilares, además de vasos linfáticos, fibras nerviosas y tejido conectivo. Una osteona cortical típica contiene unas 15 láminas, que en un corte transversal se visualizan como anillos concéntricos que rodean el conducto de Havers. Los osteocitos correspondientes se disponen de manera semejante. Las láminas se componen en su mayor parte de fibras de colágeno que transcurren en paralelo en cada lámina, pero con diferente dirección de fibras para láminas vecinas. Cada osteona cortical forma un cilindro longitudinal en el tejido óseo, con un diámetro promedio de unos 150

$\mu\text{m}$  y una longitud de  $3.000 \mu\text{m}$ . Además de los sistemas de Havers se encuentran zonas irregulares de tejido óseo laminar denominadas láminas intersticiales, que son restos de osteonas degradadas. Por último, justo por debajo del periostio y el endostio, respectivamente, se encuentra una delgada capa de láminas, las láminas basales externa e interna que transcurren paralelas a la superficie externa e interna de la diáfisis. En los sitios donde los distintos sistemas laminares se encuentran hay límites netos denominados líneas de cemento, que sólo contienen escasas fibras de colágeno no calcificadas.<sup>2</sup>

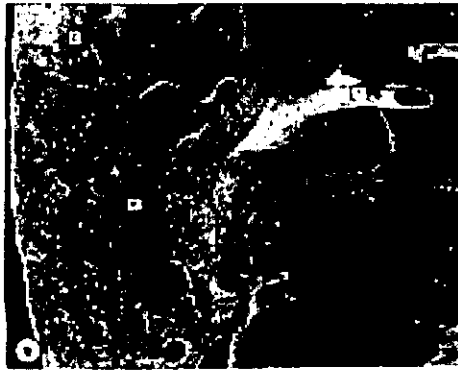


Fig. 3. Microfotografía electrónica de barrido a mediano aumento mostrando más detalles del hueso cortical y trabecular.<sup>1</sup>

Otro sistema de canales conductores de vasos, los conductos de Volkmann, comunican los conductos de Havers, atravesando el tejido óseo en sentido casi transversal y no están rodeados de láminas ordenadas en forma concéntrica. Por medio de los conductos de Volkmann los vasos de los conductos de Havers se comunican con los vasos del periostio y del endostio, respectivamente.

El tejido óseo trabecular también está compuesto por láminas, pero no forman sistemas de Havers, dado que no se observan conductos de Havers ni de Volkmann, ni vasos sanguíneos. El elemento básico estructural del tejido óseo trabecular es la osteona trabecular, que tiene la forma de un disco plano de unos 70  $\mu\text{m}$  de espesor y una longitud promedio de 600  $\mu\text{m}$ . El disco está formado por alrededor de 20 láminas de transcurso paralelo a la superficie del disco. El espesor de las trabéculas varía entre 10 y 400  $\mu\text{m}$ . La nutrición de los osteocitos del tejido óseo trabecular se produce por difusión desde la superficie cubierta por endostio a través de los canaliculos comunicantes.

La osteona representa la unidad estructural del tejido óseo, y presenta distinta conformación en la osteona cortical y en la osteona trabecular. Después de finalizado el periodo de crecimiento, los osteoblastos se transforman en este tipo de células de recubrimiento óseo, sin actividad osteogénica, que forman una capa plana sobre la superficie ósea. La porción profunda del periostio mantiene el potencial osteogénico. En caso de fractura ósea, las células osteoprogenitoras se diferencian a osteoblastos que forman nuevo tejido óseo durante la reparación de la fractura.

La capa externa se compone de tejido que incluye tejido conectivo denso, escasos vasos sanguíneos, linfáticos y nervios que se ramifican hacia los conductos de Volkmann. Haces de fibras de colágeno pasan además desde la capa externa hacia la parte interna del hueso. Estas fibras de Sharpey se anclan al periostio del hueso subyacente, consiste de fibras elásticas, vasos sanguíneos y de osteoblastos, que producen nuevo tejido óseo durante el crecimiento, remodelado y reparación ósea. El periostio es indispensable para el crecimiento, reparación y nutrición del hueso. Además, es el sitio de inserción de ligamentos y tendones.<sup>2</sup>

## CÉLULAS DEL TEJIDO ÓSEO

El hueso esta compuesto de cuatro tipos principales de células. Las células que participan en la producción, mantenimiento y remodelación del hueso son: células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos.

### Células osteoprogenitoras

Las células osteoprogenitoras se diferencian de las células madre mesenquimatosas pluripotenciales primitivas que se encuentran en la vecindad de todas las superficies óseas; la célula madre tiene la capacidad de diferenciarse a fibroblastos, condrocitos, adipositos, células musculares y células endoteliales. Las células osteoprogenitoras cuando reciben un estímulo adecuado, tienen la capacidad de dividirse y producir células hijas que se diferencian en osteoblastos. En el hueso maduro sin neoformación ósea ni remodelación activa, las células osteoprogenitoras se convierten en células aplanadas que revisten la superficie ósea, donde a veces reciben el nombre de osteoblastos inactivos.<sup>2</sup>

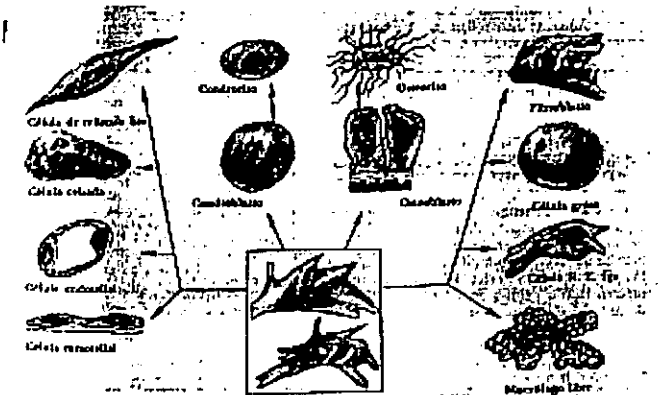


Fig. 4. Esquema de del origen de las células mesenquimatosas pluripotenciales que se diferencian en diferentes linajes celulares.<sup>4</sup>

En el hueso en crecimiento activo, por ejemplo, en el hueso fetal o en un periodo de recambio rápido en el hueso adulto, estas células se hacen mayores y más numerosas, con núcleos ovalados voluminosos hinchados y un citoplasma fusiforme más abundante, convirtiéndose en osteoblastos cúbicos activos.<sup>1, 2, 5</sup>

### **Osteoblastos**

Los osteoblastos son las células formadoras de hueso, que se encuentran en la superficie ósea. Sintetizan y secretan matriz ósea orgánica (fibras de colágeno, proteoglucanos y moléculas pequeñas como osteocalcina, osteonectina y osteopondina. También inician un proceso de mineralización. Además poseen receptores de hormonas (paratiroidea, vitamina D, y estrógenos), de citoquinas (interleuquina -1, interleuquina -6 e interleuquina -11) y de factores de crecimiento con efecto local sobre la formación y resorción del hueso. En consecuencia, hay regulación paracrina, local autocrina y acción de hormonas endocrinas en el hueso.<sup>2</sup>

Los osteoblastos diferenciados se dirigen a la superficie del hueso en donde establecen regiones de formación de hueso nuevo, mediante el depósito de matriz ósea (osteoide) en laminillas ordenadas e inducen se mineralización. En el proceso de mineralización requiere un suministro adecuado de calcio y fosfato extracelulares, así como de la enzima fosfatasa alcalina, la cual secretan en grandes cantidades los osteoblastos activos. Cuando los osteoblastos quedan rodeados por la matriz, se transforman en osteocitos.<sup>1, 2, 5</sup>

## **Osteocitos**

Los osteocitos es la verdadera célula ósea. Los osteocitos emiten finas prolongaciones por los canaliculos, donde los osteocitos están en contacto entre sí a través de los nexos en los puntos de contacto. Los osteocitos se originan a partir de osteoblastos que quedan atrapados en la matriz ósea recién formada durante el proceso de formación del hueso. La transformación se caracteriza por una degradación paulatina del retículo endoplásmico rugoso y del aparato de Golgi. Por otro lado las células de recubrimiento óseo (también denominadas osteocitos de superficie) se originan a partir de osteoblastos que han finalizado la formación de hueso y recubren como una capa de epitelio plano simple todas las superficies óseas internas y externas en las que hay actividad de osteoblastos u osteoclastos. Esta capa de células inactivas tiene gran importancia, porque descansa sobre una capa muy delgada de osteoide (matriz ósea no mineralizada). La resorción ósea nunca ocurre sobre superficies recubiertas por osteoide u otra matriz ósea no mineralizada (colágeno), por lo que es necesario eliminar esta capa antes de que los osteoclastos entren en contacto directo con el tejido óseo mineralizado y comiencen la resorción.<sup>5</sup>

## **Osteoclastos**

Los osteoclastos son las células responsables de la resorción ósea. Deriva de una célula precursora de estirpe granulocitomonocítica localizada en la médula ósea. El osteoclasto es multinucleado (6-12 núcleos) y se encuentra en íntima asociación con la superficie del hueso. Las festoneadas depresiones de resorción que forman y en las que a menudo residen son las llamadas lagunas de Howship. La porción de la membrana celular del osteoclasto que se encuentra sobre la superficie de resorción posee numerosas vellosidades de borde rizado que sirven para aumentar la



superficie de la membrana. El plasmalema que rodea a esta región está especializado y forma un sello con el hueso adyacente, lo que evita la salida de los productos de la digestión. Los osteoclastos liberan también multitud de enzimas al espacio extracelular que ayudan a disgregar en aminoácidos las proteínas de la matriz y a liberar y activar factores y otras enzimas como la colagenasa que habían sido depositados previamente y unidos a la matriz por los osteoblastos.<sup>5</sup>

## **BIOQUÍMICA DEL HUESO**

### **Matriz ósea**

La matriz ósea extracelular se compone de una **matriz orgánica** y de **sales inorgánicas**. La matriz orgánica está formada por fibras de colágeno incluidas en una sustancia fundamental. En los adultos el colágeno representa aproximadamente el 90% de la matriz orgánica por lo que la matriz ósea es eosinófila. La dureza y la resistencia a la compresión del tejido óseo se debe a su contenido de sales inorgánicas, mientras que su elasticidad y resistencia a la tracción dependen del colágeno.<sup>2</sup>

### **Sustancia fundamental**

Los análisis bioquímicos del tejido óseo homogeneizado y fraccionado han demostrado que el componente carbohidratado está formado por proteoglucanos, en especial compuesto por condroitínsulfato y pequeñas cantidades de ácido hialurónico. También hay varias moléculas más pequeñas relacionadas con el mecanismo de la calcificación. Una de ellas es la **osteocalcina** (o bone gla-protein, BGP), que es la proteína no colágena más abundante en el tejido óseo adulto. La osteocalcina es producida por

los osteoblastos y depende de la vitamina K. Se une a la hidroxiapatita, por lo que es posible que tenga importancia para el proceso de calcificación. La producción de osteocalcina es estimulada por la forma activa de la vitamina D. Parte de la osteocalcina recién secretada pasa al torrente sanguíneo, por lo que la concentración sérica de osteocalcina puede utilizarse en la clínica como expresión del grado de formación del tejido óseo. La osteocalcina solo es producida por el tejido óseo, es decir, es específica. Los osteoblastos también secretan **osteonectina**, una glucoproteína adhesiva del mismo tipo que la fibronectina y la condronectina; se une a las superficies celulares y a los componentes de la matriz en especial a la hidroxiapatita, además en presencia de colágeno tiene la capacidad de precipitar iones fosfato y calcio, teniendo una función similar a la osteocalcina. La **osteopontina**, es sintetizada por osteoblastos, osteocitos, condrocitos y fibroblastos; tiene la capacidad de combinarse con la hidroxiapatita y facilitar el anclaje de la células óseas. La osteopontina puede anclar al osteoclasto durante la resorción ósea por medio de receptores de vitronectina. La **trombospondina** se encuentra en la matriz osteoide, posee la capacidad de combinarse con iones calcio y su acción es similar a la de la osteonectina. La **sialoproteína ósea** contiene una secuencia especial de aminoácidos que permite adherirse a la células óseas, tiene una función similar a la de la osteopontina. Los **factores de crecimiento** constituyen menos del 1 % de la proteínas no colágenas, estas regulan el balance entre la formación y resorción ósea, además de iniciar y mantener la respuesta de reparación después de un daño en el hueso.<sup>2,6</sup>

**Colágeno.** Aproximadamente un 90% de la matriz osteoide es colágeno tipo I, esta es una proteína fibrilar e insoluble y constituye la mayor proteína estructural del hueso.<sup>2</sup>

**Lípidos.** Los lípidos, tales como el fosfatidil inositol y la fosfatidil serina se encuentran en vesículas en la matriz ósea.<sup>7</sup>

**Tabla 1. Proteínas Óseas.<sup>7</sup>**

PROTEÍNA ÓSEA	PORCENTAJE	FUNCIÓN
Colágeno tipo I	90	Proteína estructural mayor, proporciona fuerza tensil
Osteocalcina	1.5	Adherencia a la hidroxipatita
Osteonectina	2.5	Adherencia al calcio
Osteopontina	0.2	Adherencia celular y al calcio
Sialoproteína ósea	1.0	Adherencia celular y al calcio
Trombospondina	0.2	Adherencia al calcio, osteonectina y celular
Factores de crecimiento	< 0.1	Regula el balance entre la formación y resorción ósea. Inicia y mantiene la reparación ósea.

## Componentes inorgánicos

### Sales minerales

Los componentes inorgánicos del tejido óseo representan en el adulto alrededor del 75% del peso seco y están compuestos en su mayoría por depósitos de fosfatos de calcio. El hueso contiene aproximadamente calcio en un 26.7% y fósforo en un 12.5%, estos elementos se encuentran combinados como fosfatos de calcio amorfo o bien, como cristales de apatita.<sup>2,7</sup>

### Fosfato de calcio amorfo

A la microscopia electrónica el fosfato de calcio amorfo  $Ca_3(PO_4)_2$ , se observa como círculos densos de 60 a 200 Amstrongs de diámetro. Esta sustancia se cristaliza in vitro como apatita, mediante un mecanismo cinético

autocatalítico. En los tejidos mineralizados, el fosfato de calcio amorfo esta presente como un fosfato tricálcico hidratado. De acuerdo con esto se ha supuesto que en las etapas tempranas de la calcificación el compuesto más abundante es el fosfato de calcio amorfo que posteriormente se transforma a hidroxiapatita.

### **Cristales de apatita**

Los cristales de apatita e hidroxiapatita se forman a partir de fosfatos de calcio amorfo y son parecidos a bastones o agujas y miden 50 Amstrongs y de 600 a 700 A de largo. La fórmula de la hidroxiapatita es:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  y tiene una proporción molar de Ca/P de 1.7. Los cristales se disponen en paralelo en relación estrecha con las fibras de colágena. Además de fosfato de calcio en mineral de los huesos contiene números iones diferentes, entre ellos magnesio, potasio, sodio, carbonato y citrato.<sup>2,7</sup>

## **OSIFICACIÓN**

La osificación significa formación de tejido óseo, y siempre se produce al diferenciarse células indiferenciadas, células mesenquimatosas o células progenitoras óseas en osteoblastos, que sintetizan y secretan matriz ósea orgánica, la cual al poco tiempo sufre calcificación. El sitio del hueso en que se produce la osificación se denomina núcleo óseo o centro de osificación del cual se desarrolla la mayor parte del hueso.

El desarrollo embrionario de los huesos u osteogénesis se diferencia entre dos formas de osificación, la intramembranosa y la endocondral. En la osificación intramembranosa el desarrollo del hueso se produce directamente en el tejido conectivo del feto, mientras que el desarrollo óseo por osificación endocondral se produce en base a un molde preformado de cartílago. La formación de hueso se produce del mismo modo en ambos casos.<sup>2</sup>

### **Osificación intramembranosa**

La osificación intramembranosa ocurre en los huesos del cráneo, el esternón, clavícula, mandíbula y otros por lo que debe nombrarse mesenquimáticos ya que la formación de los huesos comienza dentro de una placa densa mesenquimática membranosa. Esta condensación del mesénquima se produce por división activa de células mesenquimáticas y su condensación en un tejido conectivo ricamente vascularizado. Tras la formación de la matriz ósea ésta sufre una rápida calcificación por depósito de fosfato de calcio, por lo que se hace más eosinófila, pero siempre se visualiza una zona de osteoide coloreado más débilmente entre los osteoblastos y la matriz ósea calcificada.<sup>2</sup>

### **Osificación endocondral**

Este tipo de osificación se lleva a cabo en los huesos largos y cortos. En el embrión se inicia por una acumulación del tejido mesenquimatoso que esboza el contorno del hueso futuro. Las células se van convirtiendo en condrocitos y secretan la matriz de cartilago. Alrededor de esta zona, la capa mesenquimatososa forma una membrana llamada pericondrio, en donde se encuentran las células osteogénicas que a veces se activan también en el adulto cuando hay fracturas y forman el callo óseo. El crecimiento de los huesos en grosor se lleva a cabo por aposición, mientras que el crecimiento en longitud es intersticial, por división celular en los extremos de los huesos en donde están los cartílagos de crecimiento. Hacia el lado de la diáfisis los condrocitos crecen y la matriz que secretan se calcifica, por lo que impide la difusión de material nutritivo, en consecuencia los condrocitos mueren dejando lagunas vacías.<sup>2</sup>

## REMODELACIÓN ÓSEA

Durante el crecimiento rápido del desarrollo fetal y de la infancia, la síntesis osteoblástica de matriz ósea produce gran cantidad de hueso, que es posteriormente mineralizado. El patrón de remodelación posterior es el resultado de tensiones mecánicas locales, de modo que la matriz ósea se organiza para resistir fuerzas de cizallamiento y compresión.<sup>1</sup>

La remodelación se realiza mediante una combinación cuidadosamente equilibrada de:

- 1) Depósito de nuevo hueso y mineralización por osteoblastos activos y,
- 2) Reabsorción selectiva del hueso formado por los osteoclastos.

Se cree que la reabsorción ósea tiene lugar del modo siguiente:

- 1) Se liberan enzimas lisosómicas a partir del citoplasma del osteoclasto en la zona de contacto con el hueso;
- 2) Las enzimas liberadas hidrolizan la proteína colágena y los glucosaminoglucanos de la matriz ósea adyacente;
- 3) La matriz ósea deteriorada libera las sales minerales ligadas;
- 4) La acidez local, resultante probablemente de la secreción de ácidos orgánicos como los ácidos carbónico, láctico y cítrico por los osteoclastos, degrada la hidroxiapatita, liberando iones  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{PO}_4$  solubles.
- 5) Algunos de los productos de degradación solubles de la desmineralización y de la hidrólisis proteica pueden ser reabsorbidos por los osteoclastos por endocitosis.<sup>1</sup>

## ENDOCRINOLOGIA DEL TEJIDO ÓSEO

La **parathormona** es segregada por las glándulas paratiroides, que mantienen un nivel constante de iones  $\text{Ca}^{++}$  en la sangre al aumentar la liberación de parathormona en respuesta a concentraciones bajas de  $\text{Ca}^{++}$  sérico. La parathormona aumenta el nivel sérico de ión  $\text{Ca}^{++}$  al estimular la actividad , y el aumento de la reabsorción ósea hace que se liberan iones  $\text{Ca}^{++}$  sanguíneo reduciendo la pérdida de iones Ca por los riñones y aumentando la absorción de  $\text{Ca}^{++}$  en el intestino delgado.<sup>1</sup>

La **calcitonina** es una hormona producida por las células C de la tiroides. Antagoniza a la parathormona y es segregada en respuesta a niveles séricos elevados de  $\text{Ca}^{++}$ . Ejerce un efecto directo sobre los osteoclastos al inhibir su actividad reabsortiva sobre el hueso, pero también actúa a nivel renal, donde aumenta la tasa de excreción de calcio y fosfato. El efecto de la calcitonina es un descenso de los niveles de calcio y fosfato en la sangre.

En el hueso adulto normal, las actividades osteoblásticas y osteoclástica están bien controladas, de modo que la masa ósea total se mantenga constante, sin pérdida ni ganancia de hueso una vez alcanzada la masa ósea madura. Al mismo tiempo, tanto los osteoblastos como los osteoclastos pueden aumentar su actividad en respuesta a un incremento de las demandas fisiológicas, como un aumento de la actividad física, o una fractura ósea que precise de procesos de reparación y remodelación.<sup>1</sup>

## CAPÍTULO II

### GENERALIDADES DE LOS INJERTOS ÓSEOS

#### REPARACIÓN ÓSEA

La reparación ósea es un proceso fisiológico complejo con el propósito de transferir las cargas mecánicas. A diferencia de otros tejidos que sanan por la formación de una cicatriz pobremente organizada, en el sanado óseo el tejido original es regenerado en su mayoría, al igual que sus propiedades preexistentes.<sup>8</sup>

El primer suceso después de un trauma físico en el tejido óseo que provoca una fractura o defecto óseo es el sangrado. El acumulo de sangre forma un coágulo que llena el espacio entre los dos fragmentos óseos. Con la formación del coágulo y la activación de la cascada de la coagulación, comienza una respuesta inflamatoria aguda y el tejido blando que rodea el sitio de la lesión es invadido por células inflamatorias. La función del hematoma es la de ser una fuente de mensajeros moleculares que tienen la capacidad de iniciar y mantener los eventos celulares que son importantes para el sanado. Las células inflamatorias secretan citocinas tales como IL-1 y IL-6. La desgranulación de las plaquetas en el coágulo liberan TGF beta y PDGF que son importantes en la regulación de la proliferación y diferenciación celular de las células madre mesenquimatosas. Algunas de estas moléculas están involucradas en la quimiotaxis angiogénesis y morfogénesis. Después se forma tejido de granulación en el sitio del coágulo, con él llegan células mesenquimatosas indiferenciadas.<sup>8</sup>

Se inician dos cascadas celulares: una se involucra con la formación de cartílago en el sitio del hematoma y la otra con la nueva formación de hueso.



La primera respuesta en la reparación ósea es la proliferación de células del periostio en los dos extremos de los fragmentos en un intento por formar un puente entre el espacio óseo, esto se da por un envolvimiento del hematoma que se ha formado en el espacio de fractura. Las células mesenquimatosas en el área empiezan a diferenciarse y a cubrir la matriz extracelular cartilaginosa creando el callo óseo. El callo óseo proporciona cierta estabilidad a la región y proporciona una función limitada al hueso mientras continua la reparación. El callo cartilaginoso posteriormente es reemplazado por hueso nuevo por una osificación endocondral.<sup>8</sup>

Los osteoclastos de origen hematopoyetico conducidos al sitio por la revascularización del hueso remueven el cartílago extracelular y crean un espacio en el que los osteoblastos son capaces de cubrir con cantidades significantes de hueso trabecular. El hueso nuevo es remodelado para que la arquitectura final en el sitio lesionado se asemeje a la forma original antes del trauma, con una cortical densa que rodee a la medula ósea activa.<sup>8</sup>

Se piensa que determinadas células osteoprogenitoras del periostio son inducidas por señales liberadas en el sitio de la lesión para proliferar y diferenciarse en osteoblastos activos que depositan grandes cantidades de matriz extracelular, luego de que la matriz es mineralizada, se crea el primer puente físico en el espacio de fractura. También existe la posibilidad de que se originen células osteoprogenitoras de la médula ósea y migren al periostio para participar en la nueva formación ósea. Se sabe que estas células provienen de distinto lugar al de las células osteoprogenitoras residentes del periostio. Análisis experimentales usando modelos de formación ósea ectópica han demostrado la presencia de células madre o reticulares mesenquimatosas (que producen eritrocitos, linfocitos, megacariocitos, etc.) residen en otros tejidos no óseos, y son capaces de

diferenciarse en células formadoras de hueso con la presencia de las señales adecuadas. Estas células madre que pueden estar en los tejidos blandos y músculos que rodean al hueso pueden ser las responsables de formar el puente en el periostio luego de diferenciarse, y depositar proteínas de la matriz ósea. Se sabe de ciertas citocinas tienen la actividad quimiotáctica sobre las células mesenquimatosas que se presenta en la lesión ósea y así poder guiar la migración de estas células.<sup>8</sup>

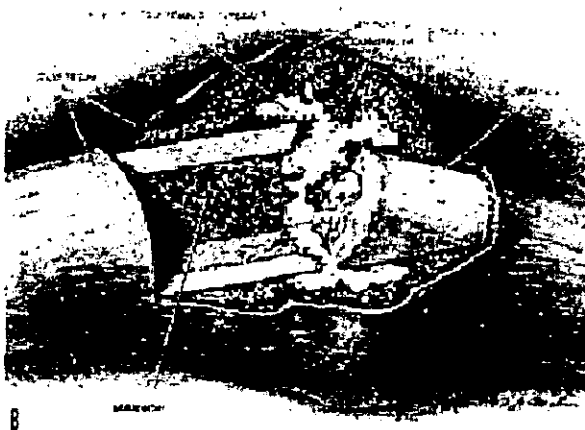


Fig. 5. Esquema de una fractura ósea en proceso de reparación con formación del callo óseo.<sup>8</sup>

Se sabe también que hay células de los tejidos blandos que rodean a la lesión y migran dentro del hematoma, participando así en la formación de cartilago en respuesta a factores liberados en el hematoma. En este proceso, las células mesenquimatosas responden a señales inductivas y empiezan a producir matriz semejante a la de los condrocitos, que luego es eliminada y remplazada por hueso. También del estroma de la médula ósea hay células capaces de diferenciarse en condrocitos.<sup>8</sup>

## **INJERTO ÓSEO**

### **Definición de injerto**

Un material de injerto óseo es cualquier material implantado que, solo o en combinación con otros materiales promueve una respuesta de sanado óseo al proporcionar actividad osteogénica, osteoconductiva, u osteoinductiva en un sitio local.<sup>9</sup>

### **Función del injerto**

Los injertos óseos son colocados en defectos grandes, resultado de trauma con pérdida considerable de hueso o resecciones por patologías, éstos actúan como un mantenedor o rellenedor de espacio. Además de proveer soporte mecánico, funcionan como una estructura para permitir el crecimiento de hueso nuevo del huésped.<sup>10</sup>

Los tejidos óseos tienen tanto función mecánica como biológica. En ciertas aplicaciones, una función clínica puede ser más importante que otra, aunque la mayoría de las veces las dos funciones van íntimamente ligadas. También, el cirujano necesita comprender los métodos de preparación, procesamiento, almacenamiento y manipulación que afecta las propiedades del injerto. Además el cirujano necesita conocer las características del medio local en donde el injerto será colocado. La actividad biológica del injerto es la suma de sus características inherentes (células vivas y sus productos), su capacidad para activar los tejidos receptores circunvecinos (mediado por factores bioactivos dentro de la matriz), y su capacidad para proporcionar el crecimiento al tejido receptor. El injerto no puede ejercer su actividad biológica por sí solo, es dependiente del medio circundante para que las células respondan a las señales y en algunos casos, para el aporte sanguíneo. El medio mecánico del sitio del injerto también es muy

importante: los injertos de tejido blando y óseo son remodelados en respuesta a las fuerzas mecánicas. Cargas excesivas, inadecuadas e inapropiadas pueden ser perjudiciales. También el medio en el cual los injertos son colocados es un factor extremadamente importante en el éxito o fracaso. La incorporación de los injertos óseos es un proceso complejo y multifacético y múltiples variables tienen influencia en su índice, patrón y perfección. Aunque el injerto y su ambiente tienen contribuciones separadas para realizar la incorporación, la suma de sus interacciones determina el éxito o fracaso del injerto. En general, un mínimo de requisitos de requisitos biológicos y de ambiente deben de ser alcanzados por el injerto para que se incorpore exitosamente: el injerto que tenga poca actividad biológica y mayor dependencia del sitio receptor debería ser el mejor caso. Al contrario, si un injerto tiene mucha actividad biológica, pero el sitio receptor está atenuado, puede ser tolerable. Además la estabilidad de la fijación y la carga mecánica del injerto son de vital importancia para la incorporación de éste.<sup>10</sup>

### **Sanado e incorporación de los injertos**

El sanado e incorporación de los injertos autógenos es un proceso ordenado y secuencial similar al sanado de la fractura ósea. La primera fase después de la trasplantación es predominada por la inflamación. Los osteoblastos y osteocitos superficiales que sobreviven en el injerto son capaces de producir hueso. Durante esta primera fase, ocurre una invasión vascular del lecho receptor. Con éstos nuevos vasos sanguíneos llegan células pluripotenciales mesenquimatosas que pueden diferenciarse en osteoblastos por el mecanismo conocido como osteoinducción. Estos osteoblastos forman una matriz osteoide alrededor del hueso necrótico. Esta primera fase es similar para los injertos corticales y esponjosos. La fase siguiente tiene diferencias significativas para el hueso esponjoso o cortical.<sup>11</sup>

En el injerto esponjoso hay formación ósea casi equivalente a la resorción. Aquí también los osteoblastos secretan matriz osteoide en la superficie del hueso necrótico mientras que los osteoclastos reabsorben gradualmente el trabeculado muerto. Este proceso se conoce como sustitución progresiva, que caracteriza a la última fase del injerto óseo esponjoso. Esta fase de remodelado resulta después en un completo reemplazo del injerto por hueso y médula nueva.<sup>11</sup>

En el injerto cortical la formación ósea ocurre solo después de la completa resorción del hueso cortical necrótico. Así, el sistema Haversiano tiene que reabsorberse gradualmente por los osteoclastos antes de que cualquier forma ósea pueda ocurrir. Este es un proceso muy lento, al igual que la revascularización. A diferencia del injerto esponjoso, la resorción predomina por largos periodos de tiempo. En general la resorción del injerto puede observarse a las dos primeras semanas después de la trasplatación y puede durar varios meses o años, con la consecuencia de que el injerto será más frágil que el hueso normal. Otra gran diferencia entre los injertos esponjoso y cortical es que el injerto esponjoso es remodelado por completo (reemplazado por el hueso del huésped) mientras que los injertos corticales nunca son completamente remodelados y será una combinación de hueso necrótico y vivo.<sup>11</sup>

El éxito en la incorporación del injerto se define como la capacidad del tejido trasplantado para funcionar tan bien como el tejido original, esto es, mantener su integridad mecánica y función durante y después del proceso de incorporación. La función mecánica depende no solo de la biología del tejido trasplantado sino también de la técnica quirúrgica, la estabilidad de la fijación, la rehabilitación postoperatoria, la salud general del paciente y de otros factores. Cuando se lee la literatura, experimental o clínica, es

importante evaluar la relevancia funcional de los modelos y métodos usados.<sup>10</sup>

En general dos factores físicos determinan la incidencia y velocidad de la unión entre el injerto y el hueso receptor adyacente más que las características propias del injerto. Estos determinantes son la estabilidad y el contacto íntimo entre el injerto y el hueso. En modelos animales, cuando las interfaces injerto-hueso están en íntimo contacto y son fijadas establemente con placas de compresión, todas las interfaces sanan, no importando que los injertos sean autógenos o alogénicos. Bajo condiciones estables pero sin íntimo contacto entre el injerto y el hueso, no sanan todas las interfaces, además las características biológicas del injerto no tienen un efecto importante. Cuando los sitios injertados son poco estables se pueden presentar algunas no uniones. La importancia en la estabilidad del injerto como parámetro para la incorporación del injerto ha sido demostrada experimental y clínicamente.<sup>10</sup>

El conocimiento de la biología de los autoinjertos óseos es importante para entender los eventos relacionados en el sanado e incorporación de los materiales sustitutos óseos.<sup>11</sup>

## **OSTEOGÉNESIS, OSTEOINDUCCIÓN Y OSTEOCONDUCCIÓN**

La **osteogénesis** se refiere a la formación ósea por medio de células que sobreviven en el injerto y son capaces de diferenciarse y formar hueso. Cuando el hueso nuevo es formado en o cerca del injerto, puede ser tanto por origen del injerto como de las células que se originan del receptor. Las células superficiales de los injertos corticales y esponjosos que son apropiadamente manipulados pueden sobrevivir y producir hueso nuevo.

Esta formación temprana de hueso por las células viables del injerto son de gran importancia en la formación del callo durante las primeras 4 a 8 semanas después de la cirugía. El hueso esponjoso que tiene una mayor área de superficie cubierta por osteoblastos activos e inactivos, obviamente tiene mayor potencial para la formación ósea que se origina del injerto que el hueso cortical.<sup>9, 10</sup>

La segunda manera por la cual el injerto óseo puede funcionar como una fuente de osteogénesis es por ser osteoinductivo. La **osteoinducción** es el reclutamiento de células de tipo mesenquimatoso del lecho receptor, las cuales luego se diferencian en células formadoras de cartilago y de hueso. La osteoinducción es mediada por los factores de crecimiento derivados del hueso. La matriz ósea contiene proteínas óseas morfogenéticas, factores de crecimiento transformante beta, factores de crecimiento de tipo insulínico, factores de crecimiento de fibroblastos, factores de crecimiento derivado de plaquetas, interleucinas, factores estimulantes de colonias de granulocitos, y factores estimulante de colonias de granulocito-macrófagos. Estas moléculas inducen la diferenciación y multiplicación de las células mesenquimatosas a células formadoras de hueso. La osteogénesis del injerto ocurre independientemente del lecho receptor, pero la difusión es requerida para que sobrevivan las células de superficie del injerto. Por ejemplo, si un gran autoinjerto esponjoso fresco es transplantado a un lecho fibrótico, previamente irradiado, el injerto puede aún sobrevivir, producir hueso nuevo e incorporarse exitosamente debido a su capacidad para formar hueso relativamente independiente del lecho receptor. La salud del lecho receptor es crítica en el proceso de osteoinducción debido a que las células osteoprogenitoras son reclutadas por la inducción de las células mesenquimatosas residuales en el retículo de la médula, endósteo, periostio y tejido conectivo.<sup>10, 11</sup>

El proceso tridimensional de crecimiento de capilares, tejidos perivasculares y células osteoprogenitoras del lecho receptor dentro de la estructura del injerto es llamado **osteoconducción**. La osteoconducción puede resultar de la formación activa de hueso y por osteoinducción (por ejemplo en un autoinjerto fresco esponjoso) o puede ocurrir pasivamente, sin la participación activa del injerto (como ocurre con los sustitutos óseos sintéticos). La osteoconducción no es al azar; sigue un orden y un patrón espacial predecible, determinado por la estructura del injerto, la irrigación del tejido circundante, y el medio mecánico del sitio injertado.<sup>10,11</sup>

## TERMINOLOGÍA

La terminología de la trasplatación de hueso es complicada por los diferentes tipos histológicos de injertos óseos.

**Autoinjerto.** Es un injerto que es movido de un sitio a otro dentro del mismo individuo; el adjetivo correspondiente es el de autólogo o autógeno.

**Aloinjerto.** Es un tejido transferido entre dos individuos genéticamente diferentes de la misma especie; su adjetivo es el de alogénico.

**Xenoinjerto.** Es un tejido de una especie implantado dentro de un organismo de diferente especie; su adjetivo es xenogénico.

**Isoinjerto.** Ocurre cuando el tejido de un gemelo es implantado en su gemelo idéntico (monocigoto); el adjetivo es isogénico.

**Aloplásticos.** Son materiales de sustancias sintéticas usados como sustitutos de injerto óseo. Se pueden dividir en general en: metálicos, cerámicos y polímeros.



Por otro lado, la colocación de un injerto puede ser **ortotópica** (en un sitio anatómico apropiado) o **heterotópica** (en un sitio anatómico inapropiado). Los injertos óseos pueden ser clasificados en frescos o preservados. Los injertos **frescos** son transferidos directamente del sitio donador al sitio receptor en el caso de un autoinjerto o incluso en un tiempo relativamente corto en cultivos o medios de almacenamiento en el caso de aloinjertos. Los tejidos de trasplante pueden ser preservados por congelamiento, congelamiento seco, irradiación o por medios químicos. El mantenimiento de la esterilidad es vital tanto en los injertos frescos y preservados.<sup>10</sup>

El injerto óseo óptimo generalmente posee tres elementos esenciales:

- 1) Factores osteoinductivos para favorecer las diferentes etapas de la regeneración ósea,
- 2) una matriz osteoconductiva para proveer un soporte físico en el proceso de la reparación y,
- 3) células osteoprogenitoras con capacidad para diferenciarse y facilitar la reparación ósea. El injerto autógeno óseo obtenido de la cresta iliaca es actualmente el estándar de oro como material de injerto debido a que contiene todas estas propiedades.<sup>10</sup>

Sin embargo, el autoinjerto óseo tiene desventajas en varias situaciones clínicas. Entre ellas se incluye la cantidad insuficiente como material de injerto disponible, particularmente en niños y como tratamiento de grandes defectos óseos; la significativa morbilidad postoperatoria del sitio donador en el 8% de pacientes (por ejemplo, dolor, infección, hemorragia, daño nervioso); el tiempo transoperatorio prolongado; y el costo adicional.<sup>10</sup>

## **ALOINJERTO COMO OPCIÓN A LOS AUTOINJERTOS ÓSEOS**

El aloinjerto óseo es una atractiva alternativa para el injerto óseo. Esta disponible en cantidades ilimitadas y puede ser obtenido de varios tamaños y formas, además que se evita la morbilidad del sitio donador. Los primeros estudios bien documentados fueron realizados por Lexer a principios de 1900.<sup>10</sup>

### **Procesamiento, preservación y esterilización de los aloinjertos**

Todos los métodos de procesamiento, preservación y almacenamiento deben de ser cuidadosamente evaluados en su efecto sobre las propiedades biológicas y del material del tejido. Ciertos procesos como los del autoclavado son técnicamente exitosos, matando todos los patógenos, pero no es útil funcionalmente debido a que desnaturaliza el injerto y reduce su potencial biológico. Otros procesos que afectan las propiedades del injerto son los altos niveles de radiación que reducen su fuerza y solidez. Los propósitos del procesamiento son los de eliminar las proteínas superfluas, células y tejido en lo posible y reducir el potencial de inmunosensibilización del receptor a los antígenos del donador y para evitar la transmisión de enfermedades. Los modernos métodos de procesamiento generalmente incluyen las siguientes fases: una fase opcional de baja radiación (<20 kGy) para destruir las bacterias de la superficie no patógenas; un debridamiento físico para eliminar los tejidos no deseados y reducir la carga celular; lavados de agua ultrasónico o pulsátiles para remover la mayoría de los remanentes celulares y de sangre; tratamiento con etanol para desnaturalizar las proteínas y matar algunos virus y bacterias; y un baño con antibiótico para matar otras bacterias. Algunos huesos alogénicos son desmineralizados durante el procesamiento. Los métodos más comunes de preservación en los tejidos óseos son el congelamiento, normalmente a -70°C, y el

congelamiento seco. El congelamiento afecta mínimamente las propiedades del material en la mayoría de los injertos, pero el congelamiento seco puede cambiar las propiedades del material substancialmente y requiere de una rehidratación cuidadosa. Si el tejido ha sido colectado y procesado asépticamente, no necesita gran tratamiento. Si el tejido está contaminado o no ha sido procesado estérilmente, una fase de esterilización terminal puede ser usada para el tejido óseo, como el óxido de etileno y la irradiación. Aunque el óxido de etileno es un buen esterilizante para los instrumentos, no es recomendado para el hueso. La irradiación es efectiva, mata bacterias a dosis relativamente bajas (<20 kGy). Es difícil determinar la dosis viricida, depende de la carga viral y la radiosensibilidad del virus. Las dosis que son consideradas potencialmente viricidas (>30 kGy) afectan las propiedades del injerto.<sup>10</sup>

### **Riesgo de transmisión de enfermedades**

Debido a que los aloinjertos proceden de humanos es posible la transmisión de enfermedades del donador al receptor. Actualmente, los principales patógenos son el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C. Aunque hay casos documentados de la transmisión de estas enfermedades por tejidos óseos, es importante examinar en que tiempo y circunstancias ocurrió. La mayoría de los incidentes de transmisión viral por aloinjertos óseos ocurren cuando tal microorganismo todavía no se había identificado o no había aún la tecnología para identificarlo del donador. Una de las dificultades encontradas en la detección de virus es en el periodo inicial de viremia en el cual el donador puede tener la enfermedad, pero bajos niveles o anticuerpos en respuesta al virus que no son detectados por las pruebas sanguíneas. Por ejemplo el virus de la hepatitis B o el VIH no pueden ser detectables en las primeras cuatro semanas después de la exposición al virus. Las pruebas

actuales son mucho más sensitivas que las de hace pocos años. El más notable avance en las pruebas detectoras de virus es el uso de la prueba de reacción a la cadena de polimerasa. Con el uso de la reacción a la cadena de polimerasa, una célula infectada puede ser en una población de 10 millones de células no infectadas.<sup>10</sup>

Todos los injertos deben de ser obtenidos de bancos de tejidos que sigan los estándares de la Asociación Americana de Bancos de Tejidos. Los tejidos donados son extensamente analizados por estos bancos, incluyendo una detallada historia social y médica, así también como pruebas para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, anticuerpos de la hepatitis B, anticuerpos de la hepatitis C, sífilis, anticuerpo del virus del T- linfotrófico humano 1, anticuerpos del VIH-1 y VIH-2, y el antígeno P24 del VIH. La prueba de reacción a la cadena de polimerasa para VIH no es requerido por la Asociación Americana de Bancos de Tejidos pero es realizada en algunos bancos.<sup>10</sup>

Varios autores han intentado probar el grado de riesgo en la transmisión de VIH por la trasplatación de aloinjertos óseos. Tomando en cuenta que el banco de tejidos opera bajo las normas de la Asociación Americana de Bancos de Tejidos, el riesgo de una transmisión viral por un aloinjerto procesado, congelado seco es de prácticamente cero, mientras que el riesgo de transmisión por un aloinjerto congelado, no procesado hay un riesgo similar al de la transfusión de una unidad de sangre. Debido a la combinación del análisis del tejido donado y las pruebas de sangre, se cree que el riesgo de una transmisión viral por un aloinjerto óseo no procesado es bajo: aproximadamente 1 en 1 millón.<sup>10</sup>

## CLASIFICACIÓN DE LOS MATERIALES DE INJERTO ÓSEO.

Un material de injerto óseo puede ser clasificado basándose en la anatomía del injerto, métodos de procesamiento y esterilización, y por las propiedades de manipulación.<sup>9</sup>

**Tabla 2.** Clasificación de injertos óseos.<sup>9</sup>

<p><b>I. Autoinjerto</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Células osteogénicas aspiradas de la médula ósea o procesada</li><li>2. Hueso esponjoso</li><li>3. Hueso cortical no vascularizado</li><li>4. Hueso vascularizado</li></ol> <p><b>II. Aloinjerto</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Por anatomía del injerto<ol style="list-style-type: none"><li>a. Cortical</li><li>b. Esponjoso</li><li>c. Osteocondral</li></ol></li><li>2. Por procesamiento del injerto<ol style="list-style-type: none"><li>a. Fresco</li><li>b. Congelado</li><li>c. Congelado seco</li><li>d. Desmineralizado</li></ol></li><li>3. Por su esterilización<ol style="list-style-type: none"><li>a. Autoclavado</li><li>b. Irradiado</li><li>c. Por óxido de etileno</li></ol></li><li>4. Por sus propiedades de manipulación<ol style="list-style-type: none"><li>a. Polvo</li><li>b. Partículas</li><li>c. Gel</li><li>d. Pasta</li><li>e. Bloques</li><li>f. Cadenas</li></ol></li></ol> <p><b>III. Materiales óseos sintéticos.</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>a. Bloque o gránulos osteoconductivos</li><li>b. Cementos osteoconductivos</li><li>c. Proteínas osteoconductivas y osteoinductivas</li><li>d. Compuestos</li></ol>
--

## CAPÍTULO III

### LOS CERÁMICOS COMO SUSTITUTOS ÓSEOS

#### DEFINICIÓN DE CERÁMICOS

Los cerámicos son materiales inorgánicos no metálicos con un amplio rango de componentes. Generalmente son procesados mezclando las partículas del material con agua y un adhesivo orgánico; la mezcla es comprimida dentro de un molde para obtener una forma deseada, se deshidrata por tratamiento térmico para consumir el agua y el adhesivo. La microestructura final del cerámico depende del proceso térmico aplicado, la temperatura máxima alcanzada y la duración de las fases térmicas. Otros factores tales como la pureza del polvo, el tamaño y la distribución de los granos y la porosidad son importantes para determinar las propiedades mecánicas y biológicas. El alcance en el uso de los biocerámicos en medicina se relaciona con su excelente biocompatibilidad, como resultado de su alto nivel de oxidación. Los cerámicos usados en cirugía son clasificados como bioactivos o inertes dependiendo de la respuesta del tejido óseo donde son implantados. La **bioactividad** de un material puede definirse como la capacidad para adherirse biológicamente al hueso. Un cerámico **inerte** simplemente provoca una reacción fibrosa menor.<sup>12</sup>

El papel de los cerámicos en la cirugía ortopédica es principalmente ser un material de osteoconducción, la mayoría de los cerámicos sintéticos que son aplicados clínicamente son biomateriales de sulfato de calcio, fosfatos de calcio (hidroxiapatita y fosfato tricalcico) y biovidrios, entre otros. Estos compuestos han sido favorables porque desarrollan poca reacción inmunológica en los tejidos adyacentes.<sup>12</sup>

## **ANTECEDENTES DE LOS CERÁMICOS.**

El yeso de París debe su nombre a una villa del norte de París conocida hoy como Montmartre. El compuesto por sí mismo data desde los Egipcios, que lo usaron en los vendajes cubrir a las momias, y su uso médico data desde el siglo XII, cuando fue elemento clave en la creación de enyesados. Aunque su uso externo data de siglos, el primer reporte que se tiene del yeso París para uso interno en el llenado de defectos óseos data de 1892 por Dressmann, quien trabajó en la clínica de Trendelenburg en Bonn. Él llenó defectos óseos en ocho pacientes con yeso París y fenol al 5%. Encontrando que seis de los ocho pacientes tratados tuvieron crecimiento de hueso dentro de los defectos tratados. Anacrónicamente, dos años después, el primer experimento con animales para tratar defectos óseos fue reportado por Martín, que lo usó en perros. El uso del yeso París para este fin fue olvidado hasta 1925, cuando Kofmann de Odessa reportó un seguimiento favorable de 13 años de un paciente con pérdida ósea por osteomielitis al cual se le llenó tal cavidad con este material. En 1928, Petrova del Instituto de Traumatología en Leningrado reportó buenos resultados en perros de una mezcla hecha de yeso París impregnada con antibiótico para usarse en cavidades óseas y no uniones infectadas, que también fueron apoyadas por estudios clínicos realizados por Nystrom y Edberg. En 1952, Hauptli reportó una serie de 16 pacientes que fueron tratados con yeso París como relleno de cavidades óseas, notando que el material era eficaz y seguro. Kovacevic usó el yeso París impregnado con penicilina y sulfonamida en el tratamiento de osteomielitis aguda después de diáfisectomías. Por último, durante la guerra de Vietnam los cirujanos de trauma usaron este material como relleno de espacios para el manejo de pérdida ósea craneofacial.<sup>13, 14</sup>

La aplicación del sulfato de calcio como relleno óseo fue luego suplantado por un compuesto similar, el fosfato de calcio, el cual es más similar a la

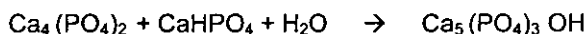
verdadera fase mineral del hueso. En contraste al sulfato de calcio, que fue originalmente usado externamente, el fosfato de calcio fue aplicado inicialmente en la cirugía cráneo facial y dental a principios de 1970. El fosfato de calcio fue formado por varios métodos de procesamiento para asemejarse al hueso esponjoso en porosidad y estructura. Además, las características de solubilidad pueden ser manipuladas por alteración de la química básica de sus componentes. Han sido muchas las preparaciones del fosfato de calcio para su uso con injerto óseo o como material de relleno en cavidades óseas, pero el más ampliamente usado es la hidroxiapatita. La hidroxiapatita es un compuesto similar en la composición estequiométrica del mineral óseo y del esmalte. Tiene la fórmula  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$ , y esparte de una gran familia de compuestos identificados como apatitas que son caracterizados por la fórmula  $\text{M}_{10}(\text{XO}_4)_6\text{Z}_2$ . El cristal de hidroxiapatita es hexagonal o pseudo hexagonal. Su estructura de cristal y de porosidad puede ser cambiado por la manipulación del porcentaje de calcio-fosfato, el contenido de carbonato y la presencia de impurezas tales como la fluorita, el más estable de los precipitados biológicos en el tejido calcificado. Los cerámicos que son más interesantes desde una perspectiva biológica son los que tienen una relación de calcio-fosfato de 1.67 a 1.5.<sup>14</sup>

Las primeras formulaciones de hidroxiapatita usadas como relleno óseo fueron las sintetizadas por calentamiento del precipitado a temperaturas a 1100°C. Estos productos incluyen el ProOsteon y el Interpore, los cuales son hidroxiapatitas hechas de estructura coralina. Los productos son creados por calentamiento del esqueleto de carbonato de calcio del coral a elevadas temperaturas en presencia de una solución acuosa de fosfato que dirige el intercambio de carbonato de calcio del coral con el fosfato de calcio. Las especies de coral *Porites astreoides* fueron elegidas debido a su tamaño de poro teóricamente ideal para el crecimiento de hueso. Un estudio clásico de



Klawitter y Hulbert demostraron que el tamaño de poro mínimo requerido para el crecimiento efectivo de hueso es de 100  $\mu\text{m}$ . En la microscopía electrónica, el promedio de tamaño de poro que se ha encontrado en Porites astreoides es de 153.95  $\mu\text{m}$ .<sup>14</sup>

La utilidad de la hidroxiapatita sintética ha disminuido por su pobre bioreabsorbilidad y por sus malas características de manipulación. Esta necesidad de una hidroxiapatita más moldeable condujo a la creación de un cemento de hidroxiapatita. Este material fue desarrollado por el Centro de Investigación Paffenburger de la American Dental Association Health Foundation y es aplicado en el defecto como una pasta densa. El material forma in vivo una hidroxiapatita microporosa en 15 minutos y tiene un pH relativamente neutral. Consiste un fosfato tetracalcico y de un fosfato dicalcico anhídrido el cual, cuando es mezclado con agua forma una hidroxiapatita isotermicamente a pH fisiológico:



Las sales de fosfato de calcio supersaturan el agua en el cemento y la hidroxiapatita precipita in situ en las próximas 4 a 6 horas. El material tiene un tamaño de poro de 2 a 5 micrómetros y tiene una fuerza compresiva de 380  $\text{kg}/\text{cm}^2$ . Los estudios en animales indican que el implante permanece estable por más de 12 meses, y que el 77% del implante es reemplazado por hueso vivo. Otra forma maleable de hidroxiapatita es Bone Source (Orthofix), que se compone de fosfato tetracalcico y dicalcio dihidratado. Cuando estos dos componentes son mezclados con agua ocurre una reacción isotérmica, el cemento endurece en 10 a 15 minutos.<sup>14</sup>

El fosfato tetracalcico ha sido usado como relleno de cavidades óseas. Tiene ventajas similares a la hidroxiapatita debido a su biocompatibilidad y

bioabsorbibilidad. Sin embargo tiene menor resistencia al impacto. El fosfato de tetra calcio poroso tiene microporos de 3 a 5 nanómetros y una fuerza compresiva y tensil similar o poco más baja que la del hueso esponjoso. El fosfato tetra calcico se disuelve más rápido que la hidroxiapatita, especialmente en medio ácido. El fosfato tetra calcico también ha sido combinado con hidroxiapatita y colágena tipo I, el material resultante es llamado Collagraft (Zimmer).<sup>14</sup>

### SULFATO DE CALCIO

El sulfato de calcio ( $\text{CaSO}_4$ ) ha sido usado ampliamente por más de 100 años, en un inicio en la forma parcialmente hidratada de yeso Paris ( $\text{Ca SO}_4\text{-}_2\text{H}_2\text{O}$ ) Este material es producido comercialmente por calentamiento del purificado, del sulfato de calcio:



El sulfato de calcio dihidratado se ha usado in vivo y muestra ser biocompatible. Peltier examinó implantes y encontró que no se incrementa la reacción inflamatoria que está normalmente presente en fracturas similares sin implantes. Peltier declaró que en ninguna muestra histológica se observó reacción a cuerpo extraño por células gigantes, como se ha observado frecuentemente con otros materiales inertes no reabsorbibles. El sulfato de calcio es conocido por sufrir rápida resorción después de su implantación en el hueso receptor. Bell en 1964 estudió en índice de resorción del yeso Paris y lo comparo con el hueso y otros sustitutos óseos. Encontrando que los implantes de yeso tenia el mayor índice de resorción de los materiales probados.<sup>14,15</sup>

Más recientemente Sidqui y cols. encontraron que los osteoblastos pueden adherirse al material. Además, los osteoclastos pueden reabsorber activamente el sulfato de calcio, formando una laguna de resorción de manera similar al hueso natural. La disolución del sulfato de calcio produce un microambiente ácido (pH 5.6) que puede ayudar a limitar la actividad bacteriana. A pesar de esta disolución local, a nivel sistémico, la disolución de este material de injerto no incrementa los niveles séricos de calcio.<sup>14</sup>

Peltier y Bahn proponen que los implantes de sulfato de calcio son una fuente de iones inorgánicos. La liberación de los iones de calcio y fósforo del material pueden incrementar la concentración local de estos iones, creando un medio favorable para la regeneración ósea en presencia de hueso y periostio. Cuando hay presente suficiente matriz orgánica y osteoblastos activos, estos iones inorgánicos pueden ser efectivamente utilizados en la formación ósea.<sup>16</sup>

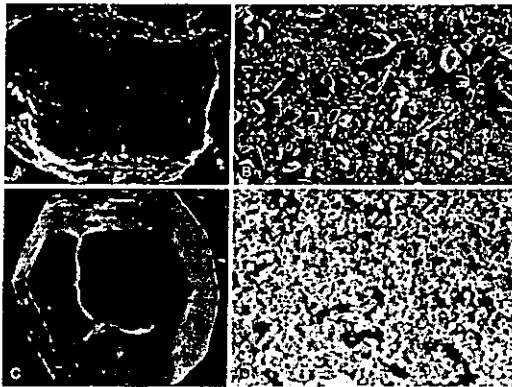
La mezcla de yeso con agua inicia una reacción exotérmica que conduce a la recristalización del sulfato de calcio a la formación de yeso sólido. Sin embargo, el problema con esta reacción, es que la recristalización produce cristales al azar de varios tamaños y formas, así como múltiples defectos dentro de la estructura cristalina. Esta variabilidad en la estructura cristalina causa variaciones en la solubilidad, en las propiedades mecánicas, y la porosidad. También, la preparación es muy heterogénea para proveer la consistencia requerida para su uso en general. Además, el sulfato de calcio convencional puede reabsorberse rápidamente provocando un crecimiento fibroso en lugar de formación ósea.<sup>14</sup>

Las nuevas formas de sulfato de calcio son cristalizadas en microambientes altamente controlados produciendo cristales de tamaño y forma regular. El

material que es producido posee un índice más lento y predecible de solubilidad y resorción.<sup>14</sup>

## OSTEOSET

OsteoSet es un sulfato de calcio medico patentado, como sustituto de injerto óseo y obturador de cavidades óseas. El material viene en forma de píldoras y funciona como relleno de cavidades óseas, provee una matriz osteoconductiva para la sustitución ósea. Las píldoras o tabletas cilíndricas están disponibles en dos tamaños, 4.8 x 3.3 mm y 3mm x 2.5 mm, para su aplicación en defectos grandes y pequeños. Siguiendo los métodos de procesamiento estrictamente, se produce un material de alta consistencia que normalmente se disuelve in vivo dentro de 30 a 60 días dependiendo del volumen y la localización. Las pruebas preclínicas han demostrado que OsteoSet es biocompatible. Las tabletas son empacadas en frascos y esterilizadas por radiación gama.<sup>14</sup>



**Fig. 6 A y B,** vistas a alta y baja magnificación del sulfato de calcio regular, mostrando variabilidad en la forma y tamaño de cristal. **C y D,** alta y baja magnificación de OsteOset, que es un sulfato de calcio de grado médico, con estructura cristalina uniforme en tamaño y forma.<sup>14</sup>

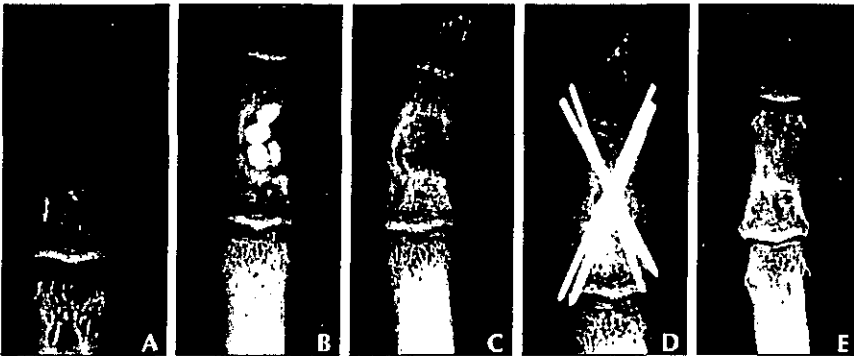
Antes de la aplicación humana numerosos estudios en animales han demostrado la eficacia del material como relleno de cavidades óseas. Huff y Grisoni demostraron que en un defecto femoral en modelos en rata, las píldoras de Sulfato de Calcio fueron comparables al aloinjerto corticoesponjoso fresco y congelado en los índices de sanado y fuerza mecánica a las 2, 4, y 5 semanas. Los defectos en el humero del modelo canino, en los cuales se aplicó OsteoSet demostró un índice de sanado igual, en comparación con el autoinjerto óseo. Cunningham y cols. demostraron que OsteoSet es comparable al autoinjerto en la fusión espinal posterolateral en un modelo en ovejas.<sup>14</sup>

Otra ventaja del OsteoSet es su capacidad para incorporarle antibióticos en el sulfato de calcio. Los aminoglucósidos son los antibióticos ideales debido a su prolongada liberación. Cuando esta es combinada con la erradicación de un espacio muerto y el medio ácido que se crea durante la resorción, el componente puede ser un tratamiento extremadamente efectivo para las infecciones agudas de hueso con pérdida ósea.<sup>14</sup>

Las tabletas de sulfato de calcio llegan a reabsorberse por el hueso receptor o en presencia de una infección activa, licuándose y drenando pus hacia el exterior. Los estudios in vitro demuestran que las tabletas cilíndricas de 6x 4 mm liberan el 17% de tobramicina en 24 hrs., pero la cantidad de antibiótico liberado según el tiempo depende del antibiótico específico usado. Los aminoglucósidos, la amoxicilina, y los glucopeptidos fueron completamente liberados después de 3 semanas, mientras que las cefalosporinas y la amoxicilina de sodio fueron completamente liberadas después de 2 a 3 días. Además, la actividad bactericida de los antibióticos puede ser alterada por el proceso de incorporación. Las cefalosporinas y Penicilinas son inestables, pero los aminoglucósidos permanecen totalmente estables con actividad del

100% después de 2 semanas. Cerca del 60% de la actividad bactericida inicial de la quinolona, glucopeptidos y fusinato de sodio son aun detectables después de 2 semanas.<sup>14</sup>

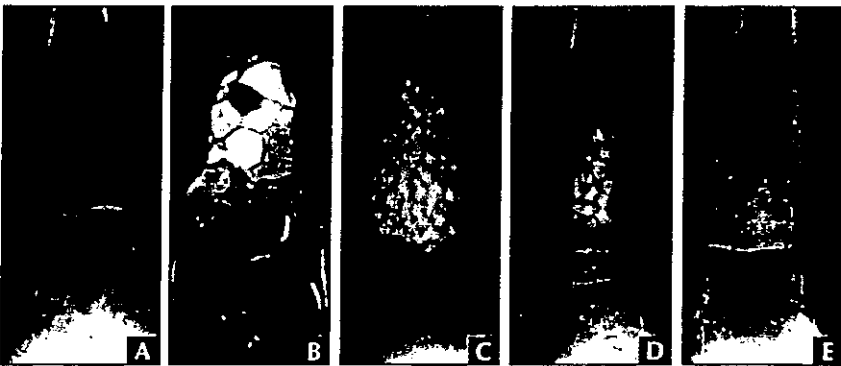
El grado medico del sulfato de calcio que compone el OsteoSet, a diferencia de su predecesor, el yeso Paris, está compuesto de un cristal alfa que es más uniforme en forma y tamaño. Esta uniformidad afecta el índice de resorción y tiene otros efectos en la reparación ósea. El OsteOset tiene un avance de alta tecnología en el procesamiento para crear un compuesto que no solo tiene todas las ventajas biológicas del sulfato de calcio, sino también posee mayor consistencia en las propiedades mecánicas. El material puede proveer soporte estructural y es bioabsorbible y biocompatible. Mas importantemente su índice de reabsorción se asemeja al índice en el cual el hueso receptor puede depositar hueso nuevo alrededor del compuesto.<sup>14, 17</sup>



**Fig. 7. (A) Radiografía AP de falange mostrando pérdida ósea por un encondroma, (B) Falange con eliminación del tumor y reparada con tabletas de OsteoSet, (C) Falange después de 6 semanas que revela fractura de un jugador de baseball, (D) A la falange se le colocó fijación interna, (E) Radiografía tomada un año después de la fijación interna de la fractura, mostrando sanado tanto de la fractura y del encondroma.<sup>17</sup>**

El sulfato de calcio ha demostrado por si mismo tanto en estudios en animales y humanos ser un efectivo relleno de cavidades óseas en tratamiento de defectos óseos en el cual el lecho receptor es osteoconductor para el sanado óseo, el sulfato de calcio como relleno de cavidades óseas proporciona una estructura inherente o biodegradable sobre la cual los osteoblastos huéspedes preexistentes pueden depositar directamente la nueva formación de hueso.<sup>14</sup>

El sulfato de calcio por si mismo probablemente no es osteoinductivo, pero permite el crecimiento de vasos sanguíneos y células osteogénicas a través de las partículas. In vitro los osteoblastos se adhieren a las partículas del sulfato de calcio y los osteoclastos reabsorben pequeñas cantidades del material, que sugieren un mecanismo potencial para el reemplazo por hueso. El índice natural de resorción, principalmente es a través de la disolución corresponde al índice de nuevo crecimiento óseo.<sup>19</sup>



**Fig. 8.** (A) Radiografía AP de tibia mostrando un gran quiste aneurismático óseo en la Metáfisis. (B) Resonancia magnética revelando los niveles de fluido en el quiste, (C) Rx AP después de la escisión del tumor y colocación de OsteoSet, (D). Rx AP 4 semanas después de la cirugía demostrando resorción periférica del sulfato de calcio y reparación ósea, (E). Rx AP a 1 año de la cirugía mostrando que el hueso se ha remodelado, y el defecto ha sido reemplazado; el paciente esta totalmente funcional.<sup>17</sup>

Generalmente al sulfato de calcio no se le atribuye que promueva la osteogénesis, más bien actúa como un material osteoconductor o llenador de espacio en los defectos óseos. Peltier ha declarado que el principal papel del yeso Paris es el de un llenador de espacio. Bahn, en su revisión literaria establece que este material, al ocupar el espacio puede disminuir la oportunidad de que se pierda el coágulo, incrementando la regeneración ósea Radentz y Collings también han enfatizado la importancia de la propiedad de llenador de espacio del yeso Paris, permitiendo un buen sellado en la periferia de los defectos óseos periodontales, pudiendo prevenir la proliferación apical del epitelio de unión y fomentando la adhesión de tejido conectivo y la regeneración ósea cuando el material es reabsorbido. Para llegar a esta meta, la técnica quirúrgica debe ser refinada para que el material implantado pueda llenar los defectos y sellar la herida sin que se interrumpa la integridad del material endurecido Es muy importante de que se proteja la herida y la estabilidad después de la cirugía, por resultar en la pérdida del material, permitiendo la migración epitelial.<sup>17</sup>

## FOSFATOS DE CALCIO

Los fosfatos de calcio son sales de ácido fosfórico,  $H_3PO_4$ , y debido a que éste es un ácido tribásico, pueden formarse sales que contengan iones  $H_2PO_4$ - $HPO_4$  o  $PO_4$ . Las más importantes desde el punto de vista biológico son las que contienen los iones  $HPO_4$ - y  $PO_4$  los cuales se presentan en el fosfato de huesos, dientes y cálculos dentales. Algunas de estas sales son hidratadas o básicas (contienen iones hidroxilo). Todos los fosfatos de calcio son sólidos blancos; la mayor parte son poco solubles en agua, en tanto que algunos son muy insolubles, pero todos se disuelven en ácidos diluidos.<sup>18</sup>



La fase mineral ósea comprende el 60 a 70 % de su peso en seco. Esta apatita de fosfato de calcio carbonatada llamada Dahllita contiene de 4 a 6 % de carbonato y pequeñas cantidades de sodio, magnesio y otros elementos trazas. Las primeras aplicaciones de las sales de fosfato fue en forma de polvos. Albee uso el fosfato de calcio triple como un estimulador para la osteogénesis en el conejo con una influencia positiva para el sanado. Sin embargo este material estuvo limitado por su falta de integridad estructural hasta 1960, cuando la primera forma cerámica fue disponible. Desde entonces los cerámico de fosfato de calcio mas comúnmente usados son la hidroxiapatita y el fosfato tricalcico usados para cubrir los implantes y como relleno de defectos óseos. Estos materiales requieren altas temperaturas y con frecuencia procesamiento a alta presión para producir un cerámico bioinerte altamente cristalino y denso el cual no es moldeable intraoperatoriamente y tiene pocas características de fatiga. Los cementos de fosfato de calcio para colocarse in situ han llegado a estar disponibles comercialmente o están en las etapas finales para su aprobación por la FDA, estos tienen características de excelente biocompatibilidad así como su colocación in situ sin la generación de calor o contracción.<sup>14</sup>

## **HIDROXIAPATITA**

Las apatitas tienen la fórmula general  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{X}_2$ , donde X a menudo es F u OH. La hidroxiapatita  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  es un mineral muy raro, pero es el fosfato de calcio más importante en el reino animal porque está en estrecha relación con el fosfato de calcio básico de los huesos y los dientes.<sup>18</sup>

Pueden prepararse apatitas sintéticas por varios métodos los cuales incluyen precipitación a temperaturas elevadas sobre 950°C. Las apatitas que se forman en condiciones acuosas a menudo tienen cristales cuyo

tamaño está en un rango de 5 a 1,000 nanómetros, por lo que tienen un área superficial grande, lo cual intensifica su reactividad química. Así, la gran área superficial de apatita que contiene carbonato en los huesos permite a éstos actuar como un almacén eficiente de  $\text{Ca}_2^+$ ,  $\text{HPO}_4^-$  y  $\text{HCO}_3^-$ , siendo los dos últimos en particular importantes en el control del balance ácido básico. Otra consecuencia de la gran área superficial es que puede absorber suficientes iones extraños para afectar lo suficiente la composición química total.<sup>18</sup>

Las apatitas son estructuras iónicas (a excepción de los enlaces covalentes dentro del ión fosfato). Por lo tanto, no es sorprendente que sean sustancias bastantes duras, refractarias, con puntos de fusión, casi siempre, mayores de 1,600°C. La estructura de la apatita siempre es iónica, en la cual iones prácticamente incompresibles están en estrecho contacto unos con otros, uniéndose por fuerzas electrostáticas. Los iones fosfato son los más grandes, y por lo tanto, ocupan más espacio. Como resultado de esto la forma en la cual estos iones se acomodan es la característica dominante de la estructura. Los iones fosfato tienen en la apatita una disposición estrecha casi hexagonal. En realidad las distorsiones de la forma hexagonal las ocasionan los iones hidroxilo (o flúor) y calcio.<sup>18</sup>

La hidroxiapatita es un sustituto óseo no reabsorbible de cerámica. Es un material denso de fosfato cálcico, muy biocompatible con propiedades fisicoquímicas muy parecidas a las del esmalte y el hueso cortical. La hidroxiapatita sintética se prepara sinterizando a 1200°C en aire, se tritura hasta formar gránulos y se tamizada produciendo partículas de 100 a 300  $\mu\text{m}$  de diámetro.<sup>20</sup>

## **HIDROXIAPATITA CORALINA**

Los componentes de fosfato de calcio fueron usados inicialmente en la cirugía oral y maxilofacial a principios de los años de 1970. Las primeras formulaciones de hidroxiapatita usadas como llenadores de cavidades óseas se obtuvieron por sinterizado, calentando el precipitado a temperaturas de 1100°C. Estos productos incluyen a Pro Osteon e Interpore, los cuales son hidroxiapatitas creadas del exoesqueleto coralino.<sup>21</sup>

Ciertos géneros de corales marinos tienen porosidades interconectadas en sus esqueletos, además de que se componen principalmente de carbonato de calcio. A mediados de 1970 científicos en materiales utilizaron estos esqueletos de coral como una estructura para hacer un sustituto óseo. Son dos los procesos para la fabricación de los implantes coralinos. Uno propone el uso directo del coral en forma de carbonato de calcio. Estos materiales son incluso llamados corales naturales. Otra propuesta es el uso del esqueleto coralino procesado, que convierte el carbonato de calcio a hidroxiapatita.<sup>21</sup>

### **Fabricación de los sustitutos óseos coralinos**

El arrecife de coral está compuesto principalmente de corales. Los corales existen en 2 formas: una forma suave sin estructura inorgánica significativa y una estructura sólida, llamado coral pétreo. Estos corales son colonias de muchos animales individuales, llamados pólipos, todos derivados originalmente a partir de un solo animal. El pólipo es la unidad fundamental del coral, los corales crecen mejor en aguas cálidas y poco profundas a lo largo del ecuador. Los pólipos crecen solo sobre la superficie del coral donde ellos obtienen los nutrientes y la luz solar. Los pólipos depositan un esqueleto poroso interconectante compuesto principalmente de carbonato de

calcio en la forma de cristal de aragonita. La aragonita es relativamente inestable y se convierte en una forma termodinámica más estable, a calcita, si esta sujeta a calor o por tiempo prolongado.<sup>21</sup>



**Fig. 9.** Coral Goniopora. Este ejemplar pesa aproximadamente 200 libras. Una perforadora manual de aproximadamente 2 pulgadas de diámetro, es usada para obtener las muestras de la microestructura. Al tocar los pólipos (imagen insertada) estimula su retracción temporal dentro del esqueleto poroso.<sup>21</sup>

El esqueleto inorgánico es formado directamente en el mesenterio del pólipo a través de un proceso similar en la calcificación biológica del esmalte y dentina del diente de mamíferos. El esqueleto es una estructura compuesta, que consiste esencialmente de carbonato de calcio con mínimas cantidades de matriz orgánica. La porosidad se presenta dentro y entre los pólipos. Como los pólipos crecen, ellos vacían su esqueleto viviendo debajo de una red de porosidades interconectadas, los cuales tienen el tamaño de poro correcto para el crecimiento óseo. Estas propiedades hacen del coral un atractivo sustituto óseo.<sup>21</sup>

Los corales pétreos son los únicos corales útiles para la fabricación de implantes óseos. Aunque existen cientos de géneros de corales pétreos, solo un número limitado tienen la porosidad interconectante con el diámetro de poro requerido.<sup>21</sup>

Un grupo de científicos y cirujanos de Francia abogaron primero el concepto de usar corales que se obtenían directamente del mar. El nombre registrado de este coral natural es Biocoral (Inoteb). El coral es limpiado de organismos y esterilizado pero no tiene otro proceso, varios géneros de corales han sido procesados y probados como corales naturales. El Porites, Mustastrea, Dichocoenia, Goniopora y Acropora. El Biocoral está disponible en forma granular y de bloques. El proceso de fabricación está patentado, pero parece consistir en una limpieza con detergente y un paso para remover los organismos de las porosidades. Los residuos orgánicos, basados en un análisis de aminoácidos son mínimos, se ha reportado que están en concentraciones de nanomoles (peso atómico molecular expresado en gramos). El producto es esterilizado por radiación. El fabricante recomienda que el producto no sea esterilizado a vapor debido a que el calor puede transformar la aragonita a calcita.<sup>21</sup>

La hidroxiapatita coralina es también derivada del coral marino, ya sea Goniopora o Porites. Es convertido de carbonato de calcio a fosfato de calcio usando una reacción de intercambio hidrotermal. En estado sólido hay una reacción topotáctica, en la cual los iones de calcio permanecen estacionarios y cada parte de fosfato es sustituido por una parte de carbonato. Aunque son muchas las formas de fosfato de calcio la reacción preferentemente resulta en una hidroxiapatita de calcio, o el contenido mineral del hueso. Debido a que esta es una reacción en estado sólido, la porosidad interconectante inherente en el coral Porites y Goniopora se

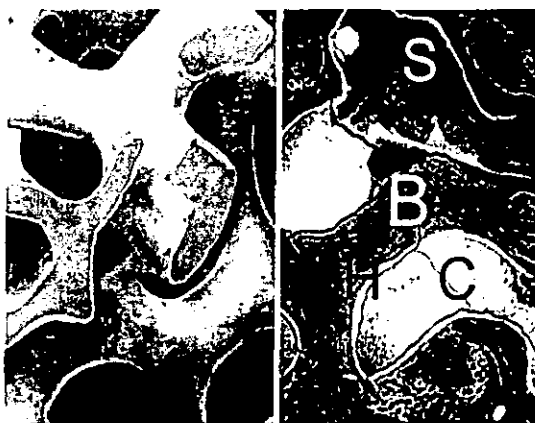
preserva perfectamente. Este proceso fue llamado Replamineform por los inventores en la Universidad del estado de Pennsylvania. Similar al coral natural, el esqueleto original del coral tiene el un mínimo componente orgánico después de su tratamiento con agentes oxidantes. Además, las altas temperaturas y reacciones cáusticas del proceso de replamineform reduce y desnaturaliza cualquier molécula orgánica existente. Los productos son patentados como Pro Osteon o Interpore (Interpore Cros Internacional, Inc) dependiendo del mercado al cual se dirija. El numero que le sigue al nombre patentado designa nominalmente el diámetro de poro, que puede ser 500 o 200 nanómetros.<sup>21</sup>

Un híbrido coralino también ha sido desarrollado. Es un compuesto de carbonato y fosfato de calcio, ha sido probado en numerosos experimentos en animales y ha sido introducido en el mercado como un cerámico poroso coralino reabsorbible. Este material es fabricado usando un proceso que trunca el proceso original de "rehacer la forma" antes de que se complete su conversión a hidroxiapatita. El resultado es un implante que consiste en su mayoría de carbonato de calcio poroso, pero todas las superficies internas y externas de las porosidades tienen una delgada capa de fosfato de calcio, en su mayoría hidroxiapatita. El grosor de la capa de hidroxiapatita puede ser ajustado para ser una familia de implantes reabsorbibles con diferentes índices de reabsorción.<sup>21</sup>

### **Propiedades in vitro de los sustitutos coralinos**

Las propiedades físicas de principal importancia para los implantes coralinos incluyen el promedio de tamaño de poro, la porosidad y la fuerza mecánica. Las formas pueden ser en bloques o en gránulos, pueden también determinar su utilidad clínica, aunque los bloques están disponibles en un

rango de formas y tamaños, estos son generalmente conformados intraoperatoriamente al contorno del defecto quirúrgico. Igualmente, los gránulos están disponibles en una variedad de tamaños dependiendo de su indicación. El tamaño del gránulo se ajusta a la porosidad, por lo tanto los corales de tamaño más pequeño están disponibles en gránulos de tamaño más pequeño. Tabla 2.<sup>21</sup>



**Fig. 10.** Cerámico coralino poroso que consiste de una delgada capa de fosfato de calcio sobre todas las superficies internas y externas del carbonato de calcio poroso (izquierda). Microscopía de barrido electrónico mostrando que el tejido blando (S) y el hueso (B) crecen inicialmente dentro de las macroporosidades. Después de la resorción de la capa de fosfato de calcio (H) y el núcleo de carbonato de calcio (C), el hueso y el tejido blando también regeneran dentro de estos espacios.<sup>21</sup>

Los implantes de hidroxiapatita coralina hechos de corales *Goniopora* y *Porites* han sido descritos extensamente en la literatura. Estos tienen una porosidad e interconexión (ver tabla 3).

**Tabla 3.** Propiedades de la hidroxiapatita porosa coralina in vitro.<sup>21</sup>

	<b>Pro Osteon 200 HA</b>	<b>Pro Osteon 500 HA</b>
Material precursor (género)	<b>Porites</b>	<b>Goniopora</b>
Diámetro de poro (micrómetro)	200 (180-220)	500 (270-650)
Porosidad (%)	50 (45-55)	65 (60-70)
Densidad (g/ml)	1.3 (1.15-1.45)	0.9 (0.8-1.0)
Área de superficie (m <sup>2</sup> /gm)	2.0	1.5
Fuerza compresiva (MPa)	10 (6-12)	4 (2-6)

La porosidad, en contraste al diámetro de poro, es una variable que tiene mas métodos universalmente aceptables para su estimación. Puede ser cuantificado usando métodos gravimétricos o análisis de imagen. El análisis de imagen tiene la particularidad de ser efectivo debido a que puede ser usado para cuantificar el crecimiento de hueso después de la implantación. Un método particularmente efectivo para histomorfometría es la microscopía electrónica de barrido.<sup>21</sup>

La biomecánica de los materiales coralinos es importante para sus aplicaciones clínicas. En general, los cerámicos tienen una alta fuerza compresiva pero baja fuerza tensil. Ello se relaciona con la baja tenacidad a la fractura. La porosidad de la interconexión de los implantes coralinos también disminuyen las propiedades mecánicas. En consecuencia sus propiedades mecánicas son más parecidas al hueso esponjoso que al hueso cortical. Los implantes coralinos con más baja porosidad tienen las propiedades mecánicas más altas y pueden ser usados en ciertas aplicaciones clínicas. Sin embargo, la fragilidad de los cerámicos porosos, hace a los bloques mas fácilmente moldeables en la operación con instrumentos convencionales.<sup>21</sup>



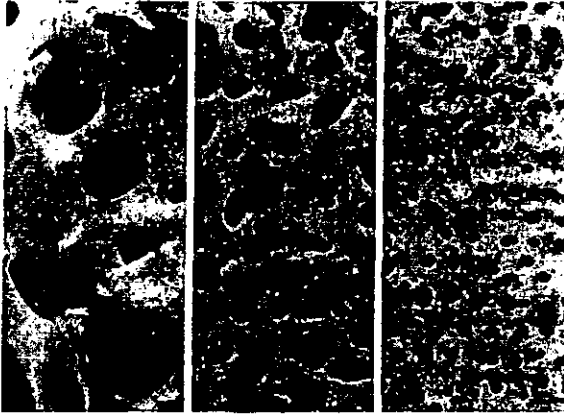


Fig. 11. Macroporosidades de hueso poroso humano (izq.). Porosidades de la hidroxiapatita hecha de coral *Goniopora* (centro). Hidroxiapatita hecha de coral *Porites* (derecha).<sup>21</sup>

### Propiedades in vivo de los sustitutos óseos coralinos.

Inmediatamente después de la implantación de los cerámicos coralinos, el tejido fibrovascular comienza a invadir las porosidades. El índice de crecimiento parece ser el mismo sin importar el tamaño de poro, la cantidad de volumen, o la localización de la implantación, así como el tamaño del lecho receptor. Esta situación ha sido observada en defectos óseos así como también en los sitios de tejido blando, tal como un implante intraocular. Este índice de crecimiento ha sido bien caracterizado en una variedad de modelos animales incluyendo en humanos. Normalmente en un inicio se forma un coágulo sanguíneo en las porosidades. Esto puede permitir que el tejido que se está regenerando prolifere, este proceso toma más de 3 semanas para la mayoría de los implantes de tamaños grandes, en promedio cerca de 3 mm por semana.<sup>21</sup>

Los implantes coralinos son osteoconductivos cuando son colocados cerca del hueso. El crecimiento óseo dentro del implante solo se lleva a cabo cuando el cirujano se asegura de que se alcancen los siguientes 3 criterios que son la tríada de la osteoconducción, que consisten en: 1) proximidad 2) viabilidad 3) estabilidad.<sup>21</sup>

La característica de la proximidad consiste en que el implante debe estar en aposición directa con el hueso. Aunque los requerimientos exactos de la proximidad son polémicos, la distancia no debe de ser mayor a 1mm. El área total de contacto entre el implante y el hueso circundante también influye positivamente en el efecto osteoconductivo. La viabilidad del hueso circundante en la proximidad del implante es también un requerimiento. Las condiciones que disminuyen la viabilidad también disminuye el efecto de osteoconducción. De igual importancia es la estabilidad entre el implante y el hueso circundante aunque el micromovimiento se requiere para mantener la regeneración ósea, también se ha demostrado que el macromovimiento constante disminuye e incluso evita que ocurra la osteoconducción.<sup>21</sup>

La formación ósea dentro del implante ocurre inicialmente en la superficie. Esta formación demuestra que los materiales coralinos son bioactivos. Si los osteoblastos proliferan luego sobre la superficie del implante es osteoconductivo. Durante el proceso de osteoconducción los osteoblastos son inicialmente identificados, normalmente sobre la superficie del implante. Rara vez los condroblastos se ven dentro de las porosidades. Por lo tanto este proceso es más parecido a la osificación intramembranosa que a la formación ósea endocondral.<sup>21</sup>

Una comprensión molecular y celular del mecanismo exacto por el cual suceden estos eventos no ha sido aclarada. Aunque la histogénesis dentro

de las porosidades ha sido ampliamente descrita, el origen de las células óseas no se conoce definitivamente, algunos estudios sugieren que la bioactividad y la osteoconducción ocurre tanto en el carbonato de calcio y la hidroxiapatita, sin embargo otros estudios sugieren que la bioactividad es exclusiva a las superficies de la hidroxiapatita.<sup>21</sup>

Los implantes coralinos son anisotrópicos, es decir, tienen una microarquitectura que tiene direccionalidad. Esta anisotropía es evidente en sus propiedades mecánicas. Esto es más diferente en un coral *Goniopora*, que en un *Porites*. Además de la anisotropía los implantes coralinos de diferentes géneros tienen diferentes porosidades. Algunos estudios sugieren que hay más formación ósea en implantes con mayor porosidad. Si esta afirmación es verdadera puede ser debido al mayor espacio disponible. Sin embargo es importante que el cirujano elija el implante con las propiedades mecánicas requeridas. Las consideraciones biomecánicas pueden entonces dictar el uso de un material de menor porosidad.<sup>21</sup>

La cantidad de formación ósea dentro de las porosidades parece ser muy influenciada por las características mecánicas aplicadas al implante. La **ley de Wolff** dice: cada cambio en la función de un hueso es seguido por ciertos cambios definidos en la arquitectura interna y en la conformación externa de acuerdo con la leyes matemáticas. Esta influencia ha sido claramente demostrada por la colocación del mismo material en sitios con diferentes cargas en el implante.<sup>21</sup>

### **Remodelado óseo dentro de los implantes coralinos**

El remodelado que se genera dentro de las porosidades del implante es muy importante para la reparación de los defectos óseos y prevenir las fracturas. El crecimiento óseo dentro de las porosidades en el primer mes es en promedio de 14%. A los 12 meses el volumen de hueso generado es en promedio de 56%. Las fuerzas de torsión y compresión dentro de los poros de la hidroxiapatita aumentan bastante debido a la formación ósea. Las fuerzas de torsión y compresión incrementan más de los 10 y 20 meses. Las propiedades del material a los 12 meses son aproximadamente el 50 % al hueso cortical normal. El modelado y remodelado del hueso ocurre tanto dentro de las porosidades del implante y por fuera del implante.<sup>21</sup>

### **Resorción del implante**

En general son dos los procesos que están mediados por las sales de calcio tanto la hidroxiapatita como el carbonato de calcio. Estos dos procesos son la disolución y la reabsorción. La disolución se lleva a cabo por los principios de física química, algunos de los más importantes factores que controlan la disolución son la solubilidad de la matriz del implante, la proporción de volumen de área de superficie, la acidez local, la convección de fluidos y la temperatura. Estas variables pueden ser manipuladas en sistemas in vitro. En contraste, la resorción es un proceso biológico mediado por células, esto es muy influenciado por variables biológicas y biomecánicas, por lo tanto se analiza utilizando modelos in vivo.<sup>21</sup>

Como regla general el índice de disolución es inversamente proporcional a la proporción de fosfato de calcio, la pureza y el tamaño de cristal. Y es directamente proporcional al área de superficie y porosidad. El fosfato tricalcico con una proporción de 1.5 se disuelve más rápido que la

hidroxiapatita con una proporción de 1.7. El carbonato de calcio se disuelve por lo tanto más rápido. La pureza de los cerámicos es afectada por la sustitución de iones, tal como en la apatita carbonatada. Por ejemplo la hidroxiapatita de calcio pura se disuelve más lentamente que la hidroxiapatita de calcio carbonatada. El tamaño de cristal del hueso en nanómetros es substancialmente más pequeño que los materiales sintéticos (10  $\mu\text{m}$ ). El tamaño del cristal de la hidroxiapatita coralina es intermedio. El tamaño del cristal, la macroporosidad, y la microporosidad son importantes debido a la influencia del área de superficie. A mayor área de superficie es mayor su índice de disolución. Los implantes con macro y microporosidades como la hidroxiapatita coralina tiene una gran área de superficie, aproximadamente de 1.5 a 2.0  $\text{m}^2/\text{g}$ . El área de superficie específica del hueso es mayor.<sup>21</sup>

La resorción que se aplica al hueso y a los sustitutos de injerto óseo, es una biodegradación mediada específicamente por los osteoclastos. Los osteoclastos disuelven los fosfatos de calcio del hueso y las sales de calcio secreción de una solución extracelular con altas concentraciones de ácido. Los osteoclastos secretan la enzima anhidrasa carbónica para reabsorber el hueso y los implantes coralinos. Además se ha llegado a aclarar que los osteoclastos y los osteoblastos trabajan en conjunto. Sin embargo, las cargas biomecánicas pueden afectar la resorción de los implantes coralinos. Este efecto es ilustrado en la colocación de hidroxiapatita coralina bajo dos extremos de carga.<sup>21</sup>

En estudios con animales se ha visto que el índice de resorción de la hidroxiapatita coralina se estima que es de 2 al 5% por año cuando se colocan en los defectos esponjosos y de 25% cuando se colocan en

defectos corticales. La variación biológica es también de mucha influencia en los índices de resorción, entre especies iguales y especies diferentes.<sup>21</sup>

El coral de *Goniopora* así como la aragonita y la calcita, se reabsorbe aproximadamente 65% a las 2 semanas y 80% a las 6 semanas en pequeños defectos en conejos, la osteoconducción ocurre sobre y dentro del coral natural. Después de la resorción el volumen entero puede llegar a incorporarse con el hueso regenerado. La osteoconducción es mas complicada en los defectos grandes debido a que el implante puede reabsorberse antes de que el crecimiento óseo completo haya ocurrido.<sup>21</sup>

La regeneración ósea ocurre dentro de la porosidad del coral natural y en la periferia donde el hueso huésped esta en contacto directo con el implante. El centro del implante natural del coral es llenado con tejido blando y matriz osteoide. Presumiblemente el implante se reabsorbe muy rápidamente antes de que la osteoconducción termine en el implante. Los corales mas densos han sido usados para disminuir el efecto de la resorción, pero es más limitada su porosidad interconectante y por lo tanto tienen menos porosidad para la regeneración ósea.<sup>21</sup>

Se ha reportado que la resorción y el crecimiento óseo es característico en el implante coralino híbrido, compuesto de carbonato de calcio e hidroxiapatita. Para este implante, una delgada capa de hidroxiapatita se forma sobre toda la superficie externa e interna del carbonato de calcio poroso. Para este producto es favorable la hidroxiapatita para el crecimiento óseo y su degradación, aunque lentamente, mientras que el carbonato de calcio poroso es también favorable para el crecimiento óseo pero se degrada rápidamente. En consecuencia, la capa de hidroxiapatita retarda la resorción de la capa inferior del carbonato de calcio para actuar como un índice

controlado de resorción del injerto. Teóricamente, la degradación local no es lineal con un efecto de fractura (brote, estallido). Además el grosor de la capa de hidroxiapatita controla el índice de resorción, el grosor de la capa se ajusta y se programa para una resorción significativa de los 6 a los 18 meses.<sup>21</sup>

## **Ingeniería de los sustitutos óseos coralinos**

### **Propiedades biomecánicas**

Una propiedad inherente de los cerámicos y su baja dureza la cual se manifiesta en fragilidad, particularmente en las formas porosas hace que ellas sean relativamente fáciles de modelar. La baja dureza disminuye su capacidad para soportar altas cargas antes de la incorporación ósea. Por lo tanto los cerámicos deben ser protegidos hasta que el hueso crezca. Esta protección puede ser acompañada con un apropiado uso de técnicas de fijación convencionales.<sup>21</sup>

Los esfuerzos que se han hecho mejoran las propiedades mecánicas coralinas. Un avance es el de fabricar una mezcla de cerámicos y polímeros reabsorbibles, tal como el ácido poliláctico. Esta es una solución compleja debido a que el polímero puede llenar los poros interconectantes y por lo tanto disminuir el índice o alcance de formación fibrovascular inicial y el crecimiento óseo. La disminución del contenido del polímero puede disminuir este efecto, pero las propiedades mecánicas pueden disminuir también, en los conejos los implantes coralinos mezclados con ácido poliláctico incrementan la fuerza compresiva inicial del implante antes de su inserción. Sin embargo, se requieren mas de 6 meses para que haya una resorción

importante del polímero y un crecimiento óseo equivalente en los implantes no tratados con ácido poliláctico. Estos estudios ilustran la necesidad para desarrollar nuevas soluciones para actuar de manera óptima y en las respuestas biológicas micromecánicas.<sup>21</sup>

Una propiedad favorable de los cerámicos de calcio es su capacidad amortiguadora. Además los implantes coralinos pueden funcionar para disminuir la acidez generada durante la resorción de los polímeros reabsorbibles tales como el ácido poliláctico y ácido poliglicólico. En este caso los cerámicos tienen un mejor desempeño que los polímeros reabsorbibles colocados en sitios óseos.<sup>21</sup>

### **Osteogénesis y osteoinducción en los implantes coralinos**

El proceso de osteoconducción es un proceso extremadamente poderoso. Sin embargo hay situaciones clínicas, en las cuales es virtualmente imposible conseguir la tríada de osteoconducción. En parte esto es debido a las condiciones de tratamiento de los humanos. Los defectos traumáticos de los pacientes son de forma irregular sin superficies planas, por lo tanto, los bloques deben ser modelados intraoperatoriamente para que estos estén en contacto con la superficie. Algunas veces los gránulos son usados para aumentar el llenado. Sin embargo pueden haber espacios. La viabilidad del tejido óseo circundante es también óptimo. Los pacientes pueden ser de edad avanzada, fumadores y tener enfermedades metabólicas óseas no controladas, o que hayan sido tratados con quimioterapia. Por último ellos podrían ambular prematuramente comprometiendo la estabilidad de la interfase hueso - implante. Por lo tanto los implantes coralinos pueden necesitar que se usen en conjunto con otras terapias para obtener resultados óptimos y predecibles, las terapias que pueden potencializar el



tratamiento incluyen las células osteogénicas, aloinjertos, o factores de crecimiento específicos.<sup>21</sup>

Los cerámicos coralinos han sido evaluados como extensiones de injerto óseo, al mezclar estos con los autoinjertos. Esto no es evidencia que la adición del autoinjerto o los implantes coralinos disminuya su osteoconducción y formación ósea dentro de las porosidades. Los estudios en animales han demostrado el valor de la adición de autoinjerto cureteado, incluso el hueso local. Aunque la mezcla del aloinjerto congelado ha sido probada hay poca evidencia de que sea benéfico. Una alternativa es la de adicionar los factores de crecimiento propios del paciente por inoculación de plaquetas y fibrinógeno dentro de las porosidades de los implantes coralinos. Cada uno de estos factores ha demostrado que aumenta la cantidad de formación ósea durante las primeras fases de la reparación de los defectos óseos.<sup>21</sup>

La formación ósea no es normal que ocurra en sitios de tejido blando sin células osteogénicas o sustancias osteoinductivas, tales como los factores de crecimiento o células de la médula ósea. Sin embargo, se ha reportado que se forma hueso en los implantes coralinos colocados en sitios ectópicos, tanto subcutáneos e intramuscular. El mecanismo de esta observación es desconocido. Histológicamente este hueso tiene apariencia normal y típicamente hay aposición directa sobre la superficie interna del cerámico. Contrariamente a lo que se espera en animales pequeños que forman hueso más rápidamente en comparación con los animales grandes, el hueso ectópico que se forma dentro de los poros del implante coralino parece ser limitado a los animales grandes. No se forma en ratas, ratones o cerdos y si se forma en conejos, perros, mono y humanos.<sup>21</sup>

Las observaciones en humanos de pacientes que recibieron implantes intraorbitarios para la reconstrucción estética de ojos enucleados. En general, la cantidad de hueso regenerado dentro de las porosidades es dependiente del tiempo, ocurriendo característicamente después de 3 meses de la implantación. Además la cantidad de hueso ectópico es limitado a menos del 10%, excepto en monos (babones), los cuales tienen una mayor respuesta reparativa.<sup>21</sup>

Los factores de crecimiento tanto purificados como recombinantes han sido exitosamente adicionados a los cerámicos coralinos porosos para inducir la formación ósea. Tanto TGF beta y Factor de crecimiento de fibroblastos ha estimulado adicionalmente la proliferación ósea cuando los implantes son colocados en modelos de formación ósea. Los factores de crecimiento funcionan como mitogénicos o morfogénicos. Los mitogénicos estimulan la proliferación tisular ejemplo de ello es TGF beta y el FGF, los morfogenes inducen a las células indiferenciadas a diferenciarse en sus linajes específicos. El ejemplo clásico de un morfogen es la proteína ósea morfogenética BMP. Los factores de crecimiento estimulan adicionalmente la proliferación ósea cuando se colocan con los implantes. En este caso el medio es conductivo para la formación ósea del implante. Estos mitogenos incrementan el índice o la predicción del proceso de reparación ósea. En contraste, la BMPs han demostrado inducir la regeneración ósea dentro de los implantes coralinos colocados en sitios de tejido blando y en sitios formadores de hueso, tales como la fusión espinal y huesos largos. La interconexión de los cerámicos coralinos ha demostrado ser especialmente conductivo para el hueso que se forma por medio de la BMP. La inducción por BMP dentro de los implantes coralinos depende de la dosis pero tiene tanto una dosis efectiva mínima y una meseta para la respuesta máxima. Los efectos mitogénicos tales como para FGF o TGF beta es también complejo

debido a que éstos factores pueden incrementar incluso disminuir la respuesta de formación ósea dependiendo de la dosis. <sup>21</sup>

### **Pro Osteon 500**

Este material ofrece una estructura porosa interconectante que imita la porosidad del hueso esponjoso humano. Tiene una porosidad interconectada de 500 µm. Esta actualmente disponible en forma de gránulos y bloques estériles de diferente tamaño. <sup>21</sup>

### **Pro Osteon 500R**

Los gránulos también están disponibles en la forma Pro Osteon 500R que es la versión reabsorbible de Pro Osteon 500. Pro Osteon 500 es considerado un implante relativamente permanente. Por lo tanto los estudios radiográficos para el seguimiento del sanado pueden ser difíciles, debido a que la desaparición de este implante no sucede aún cuando la incorporación esté asociada con el crecimiento óseo. En muchos casos se desea la resorción completa del implante por razones radiográficas. Históricamente los sustitutos óseos reabsorbibles comerciales se reabsorben muy rápidamente. Si hay una rápida reabsorción antes de que el hueso repare puede resultar en no uniones, refracturas, y pseudoartrosis. <sup>21</sup>

Pro Osteon 500 se forma a través de una reacción de intercambio hidrotermal del coral marino, este proceso convierte el carbonato de calcio del exoesqueleto del coral a hidroxipatita, una forma de fosfato de calcio, mientras se mantiene la estructura porosa natural. La conversión comienza sobre la superficie entera del poro y luego continúa dentro de los espacios de las paredes del poro con el tiempo (la masa interna). Por ajustes en las

condiciones de la reacción puede ser controlada la conversión de carbonato de calcio a hidroxiapatita en la masa interna del material. Por lo tanto, la composición original de carbonato de calcio es convertida a hidroxiapatita solo en su superficie. El índice de resorción de este cerámico poroso puede ser ajustado al variar el grosor de la capa de hidroxiapatita.<sup>21</sup>

Indicaciones para su uso: Esta indicado para reparar defectos de metáfisis y defectos de huesos largos por quistes y tumores. Por defectos en la fractura de metáfisis, Pro Osteon 500 debe ser usado en el primer mes y en conjunto con fijación interna rígida.<sup>21</sup>

Advertencias: Pro Osteon 500 no posee suficiente fuerza mecánica para soportar la reducción de un defecto antes de que el tejido blando y duro crezca en el sitio, por lo tanto se recomienda la fijación interna. La estabilización externa sola no es suficiente.<sup>21</sup>

Contraindicaciones: En fracturas de la epifisis, en sitios con mala vascularidad en presencia de enfermedades metabólicas o sistémicas óseas, cuando la estabilización del defecto no es posible, donde la cobertura del tejido blando no es posible, o en heridas infectadas.<sup>21</sup>

### **Pro Osteon 200**

Este material tiene una porosidad interconectada de 200  $\mu\text{m}$ , se presume que su fuerza compresiva es 2 ó 3 veces mayor a la del hueso esponjoso humano. Esta disponible en gránulos y bloques.<sup>21</sup>

### **Pro Osteon 200R**

Es la forma reabsorbible de Pro Osteon 200, similar en Pro Osteon 500R. Pro Osteon 200 se usó originalmente en procedimientos de cirugía oral y maxilofacial por ser un material de muy baja resorción, la más rápida resorción en Pro Osteon 200R se ha indicado para su uso en casi cualquier sistema de reparación esquelética. Se reabsorbe significativamente en aproximadamente 6 meses. Los gránulos pequeños (0.5-1 mm) lo hace conveniente para el llenado de defectos pequeños.<sup>21</sup>

### **FOSFATOS TRICALCICOS**

La utilidad de la hidroxiapatita sintética tiene la desventaja de tener poca bioresorción y pocas características de manipulación. Esta necesidad de una hidroxiapatita más moldeable condujo a la creación de un cemento de fosfato de calcio. Los nuevos compuestos basados en fosfato de calcio, el Norian SRS y el ETEX son complementarios a los productos de sulfato de calcio. Estos materiales basados en fosfato de calcio son cementos inyectables que fueron diseñados para diferentes aplicaciones. Similar al sulfato de calcio los cementos de fosfato de calcio son reemplazados por sustitución después de un tiempo, por el hueso receptor. Además estos componentes tienen la capacidad de incorporar antibióticos y pueden ser vehículos efectivos para los factores de crecimiento.<sup>14</sup>

### **SISTEMA DE REPARACIÓN ÓSEA NORIAN (Norian SRS)**

Ha sido introducido un fosfato de calcio biocompatible y reabsorbible para aumentar la reparación de las fracturas llamado Norian SRS. Este es una combinación de fosfato monocalcico, fosfato tricalcico y carbonato de calcio

y una solución de fosfato de sodio que es mezclado para obtener una pasta inyectable. Bajo condiciones fisiológicas, el material endurece en pocos minutos a una dahlita (hidroxiapatita carbonatada) en una reacción no exotérmica con la siguiente fórmula estequiométrica aproximada:  $\text{Ca } 8.8 (\text{HPO}_4) 0.7 (\text{PO}_4) 4.5 (\text{CO}_3) 0.7 (\text{OH}) 1.3$ . Este endurecimiento alcanza de 85 a 95% dentro de 12 hrs., tiene una fuerza compresiva final de 55 mPa. Ison y cols también demostraron que la composición química y cristalina del material es similar a la de la fase mineral del hueso. Por último, este material biocompatible y osteoconductor parece que sufre el mismo remodelado in vivo como el hueso normal. Este remodelado es por medio de los osteoclastos y el reemplazo del tejido mineralizado es por medio de los osteoblastos para restablecer la morfología y fuerza ósea requerida. Este material parece tener gran integridad mecánica para aumentar la fijación durante el proceso de reparación.<sup>14</sup>

## **ETEX $\alpha$ -BSM**

ETEX es una parte de fosfato de calcio inyectable que actualmente está a la venta para aplicaciones dentales del llenado de cavidades óseas.<sup>14</sup>

Los cementos de ortofosfato de calcio producidos del fosfato de calcio son sólidos entre los 20 °C y los 40° C e incluyen el fosfato dicálcico dihidratado, fosfato octocálcico y muchos precipitados de apatita incluyendo carbonato y apatitas deficientes en calcio. Su desarrollo ha evolucionado para imitar lo más posible la estructura cristalina de la apatita del hueso natural proporcionando una superior resorción y osteointegración. Incluso con estos materiales, los residuos del cemento pueden ser encontrados dentro del hueso 1 año después de la implantación.<sup>14, 22</sup>

ETEX  $\alpha$ -BSM ha sido introducido para proveer una apatita de fosfato con una baja estructura cristalina con características favorables de absorción y

fácil manipulación intraoperatoriamente. Puede ser implantado como una pasta inyectable, como una masa moldeable o como un bloque preendurecido y modelarlo antes de la implantación. Se compone de un material de fosfato de calcio que puede ser hidratado con solución salina para formar una pasta manejable. Esta pasta permanece moldeable por horas a temperatura ambiente pero endurece en 20 minutos a temperatura corporal (37° C) y puede ser preparado para endurecer en una variedad de fuerzas compresivas de 5 a 40 mPa dependiendo de la formulación. Las formulaciones típicas para uso clínico tienen una porosidad de 50 a 60 % con un promedio de tamaño de poro de aproximadamente 10 nanómetros. La reacción de endurecimiento es endotérmica evitando daño térmico como se ve en los cementos exotérmicos tal como ocurre en el polimetilmetacrilato. La naturaleza cristalina del cemento, también imita la fase mineral ósea, proporcionando una excelente estructura osteoconductiva para la absorción y remodelado mediado por los osteoclastos en el hueso receptor.<sup>14, 22</sup>

Los exámenes en microscopio de defectos femorales en animales en los cuales se implanto hueso autólogo o ETEX  $\alpha$ -BSM, revelaron apariencias histológicas similares en ambos, con aparente formación ósea intramembranosa. Los residuos del material (mayor al 1% del área del defecto) puede ser detectada solo en los especímenes que fueron sacrificados a las 3 y 4 semanas. Cuando se encontró el material residual, frecuentemente estuvo asociado con islas de células, con la apariencia clásica de conos de corte y lagunas de Howship, con abundantes osteoclastos, osteoblastos y elementos celulares.<sup>14, 22</sup>

Esta novedosa sustancia parece ser adecuada para la incorporación de antibióticos y otras proteínas tales como las BMPs, la reacción de fraguado del alfa BSM toma lugar a un pH relativamente neutral y es compatible con una variedad de amortiguadores incluyendo el suero humano, la ausencia de generación de calor significativo también disminuye la desnaturalización de

las proteínas, y algunos estudios han verificado el mantenimiento de la bioactividad de las proteínas incorporadas. Investigaciones preliminares usando antibióticos, BMPs, y la enzima fosfatasa alcalina han mostrado que el proceso de endurecimiento del material no afecta la actividad biológica de estos agentes terapéuticos. Alfa BSM ha sido preparado con 440 mg/ml de gentamicina en solución. El proceso de endurecimiento y la fuerza compresiva no fue afectada significativamente por la adición de ésta cantidad de gentamicina. Más del 85% de la gentamicina fue liberada de ETEX  $\alpha$ -BSM en forma activa por difusión simple en 24 hrs.<sup>14, 22</sup>

### **Recomendaciones para el uso de $\alpha$ -BSM**

Es importante controlar el sangrado en el defecto antes de la implantación, se recomienda que el sitio quirúrgico este lo más seco posible. El exceso de flujo sanguíneo puede afectar el  $\alpha$ -BSM por afectar la reacción de fraguado. La implantación del  $\alpha$ -BSM como masilla es recomendado para defectos óseos donde el contorneo puede ser necesario. Para implantarlo como masilla, la pasta moldeable de  $\alpha$ -BSM se coloca en el defecto y luego se empaca. La consistencia del material debe ser similar a arcilla moldeable, que pueda ser fácilmente modelada y sin que se oigan cracks. El  $\alpha$ -BSM inyectable puede ser más conveniente en defectos óseos profundos y/o cerrados, pero que sean estables. La consistencia del material cuando es inyectable debe ser de apariencia húmeda, pero que no se adhiera al guante. Para inyectar el material se proporciona una jeringa y una aguja de calibre 16. Se debe inyectar inmediatamente con presión hasta que el material sea extruido del defecto. No se debe guardar el material en la jeringa. Después de que el material sea inyectado, si es posible se debe empacar con un



instrumento estéril para asegurar que el defecto este totalmente llenado con la pasta.<sup>14, 22</sup>

Antes de cerrar el defecto se debe limpiar el exceso de sangre con una gasa estéril. La herida se debe cerrar solo después que el material haya endurecido lo suficiente, aproximadamente 15 a 20 minutos, para asegurar que el material no sea desplazado. Se seguirá el protocolo quirúrgico general, si es necesario se debe usar en el postoperatorio una vía de drenaje.<sup>22, 23</sup>

ETEX  $\alpha$ -BSM ha desarrollado la tecnología para modificar las superficies de los metales y polímeros para mejorar la aposición ósea en los implantes. Este proceso consiste en cubrir con una capa ultradelgada de fosfato de calcio, puede ser aplicada uniformemente a temperatura ambiente sobre la superficie del implante, incluso aquellos que tienen forma irregular.<sup>22, 23</sup>

## **VIDRIOS BIOACTIVOS**

El vidrio bioactivo, es un material transparente, que consiste de silicón, sodio, calcio y fósforo, desarrollado por el Dr. Larry Hench en la Universidad de Florida, con propiedades para adherirse al hueso y tejido conectivo. Este material es llamado 45S5 Bioglass, y ha sido usado por una década en forma de implantes. Durante los últimos años la partícula que forma el 45S5 Bioglass ha sido probada en la reparación de defectos periodontales en monos. La partícula de Bioglass ahora es usada clínicamente para su uso en defectos periodontales en humanos con el nombre de Perioglass (U.S. Biomateriales Corp., Alachua, FL).<sup>20, 24</sup>

### **Definición de material bioactivo**

Un material bioactivo se define como aquel que provoca una respuesta biológica benéfica en la interfase del material que resulta en la formación de una unión entre los tejidos y el material.<sup>24</sup>

El vidrio bioactivo, tiene aproximadamente la siguiente composición por porcentaje de peso: 45% de SiO<sub>2</sub>, 24.5%, Na<sub>2</sub>O, 24.5% CaO, 6% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Es preparado disolviendo el reactivo químico a 1325°C en un crisol revestido y homogenizado de platino y rodio, después de fundido, el material se tritura y se tamiza en partículas de 100 a 300 µm.<sup>20</sup>

Este material ha sido usado clínicamente por una década en forma de relleno en los alvéolos posextracción y mantener el hueso alveolar residual en los pacientes edéntulos.<sup>20</sup>

En un estudio realizado por Onishi y cols. examinaron en un modelo en conejo las características del injerto óseo de una partícula de vidrio bioactiva, 45S5 Bioglass en comparación con la hidroxiapatita, encontrando que el vidrio bioactivo tiene una más rápida reacción benéfica.<sup>20</sup>

Se ha comparado con el vidrio bioactivo con la hidroxiapatita en otros modelos animales descubriendo dos desventajas principales que puede presentar la hidroxiapatita, esas son: la dificultad de colocación y retención de la partícula en el defecto y el prolongado tiempo necesario antes de que se efectuó la restauración ósea. El biovidrio demostró ser fácil de manipular, ser hemostático y permitir la restauración ósea más rápida.<sup>20</sup>

Los estudios clínicos previos han mostrado que las partículas de hidroxiapatita pueden ser usadas con o sin autoinjerto óseo para llenar

grandes defectos óseos después de la resección de tumores. El éxito clínico ha sido reportado en mas de 300 casos durante 20 años de seguimiento. Las ventajas para usar hidroxiapatita son:

- 1) Inmunorreacción que puede ser ignorada,
- 2) No ocurren cambios morfológicos postoperatorios ni disminución del volumen si los bloques fueron adecuadamente empacados durante la cirugía.
- 3) La absorción postoperatoria de cualquier hidroxiapatita es ligeramente lenta y reemplazada por hueso.<sup>20</sup>

Las desventajas clínicas de la hidroxiapatita son que tienden a no permanecer en un lugar en un sitio sangrante y que estas tienen una restauración ósea relativamente lenta dentro del ensamblaje de las partículas. En el estudio realizado por Oonishi, en donde comparan la hidroxiapatita con los vidrios bioactivos, sugiere que las partículas de Bioglass pueden reducir las desventajas de la hidroxiapatita.<sup>20</sup>

### **Como funcionan los vidrios bioactivos**

Cuando las partículas del Bioglass son mezcladas con solución salina o sangre esta se forma rápidamente en una masa cohesiva con una capa de gel que se forma en la superficie en contacto con la humedad, se de un intercambio de iones de sodio y calcio, formando una capa de gel de sílice, que resulta en una adhesión físico-química entre el bioglass y el tejido blando y hueso. Consecuentemente, las partículas se condensan fácilmente en el defecto y se quedan en lugar estático, incluso cuando el sitio está sangrando, como fue descrito para los defectos periodontales creados quirúrgicamente en otros estudios. La experiencia clínica en cirugía periodontal es amplia, y la

hemostasia asociada con el material se ve constantemente.<sup>20, 25</sup>

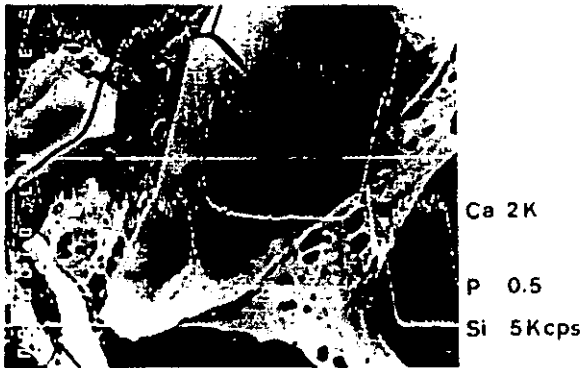
El intercambio de iones crea en la superficie del material una capa reacción de apatita hydroxi-carbonatada, una apatita biológica idéntica a la fase mineral del hueso, que permita una más rápida reparación ósea en comparación a otros materiales sintéticos. Esta capa de reacción consiste en de zonas ricas en fosfato de calcio y sílice que se forman sobre la superficie del vidrio. La capa de fosfato de calcio que es la más externa es la responsable de la adhesión al hueso. En el tejido blando, la reacción que ocurre con bioglass es similar a la que ocurre con el tejido duro, excepto que no hay calcificación. La partícula de bioglass se une a la colágena, estabilizando la matriz de tejido conectivo.<sup>17, 20, 26</sup>

Con el transcurso del tiempo la capa de reacción llega a ser más gruesa, observándose su lenta degradación, pero no por medio de la resorción, se piensa que es más bien que es debido a una lenta disolución del vidrio bioactivo.<sup>26</sup>

En resultados experimentales en el aumento de costilla del modelo canino, mostró índices iguales de crecimiento óseo para las partículas de bioglass en comparación con el injerto óseo autógeno. Una mezcla de partículas de bioglass con hueso autógeno resulta sustancialmente en un mayor crecimiento óseo que si se hiciese con hueso autógeno solo.<sup>20</sup>

Este rápido índice de proliferación ósea se atribuye a la colonización de la superficie de la partícula de bioglass por las células progenitoras óseas que proliferan rápidamente. La osteoproducción en superficie del bioglass ocurrió rápidamente a través de la partícula entera alcanzando el centro a la

segunda semana. El hueso creció rápidamente de esta capa y formo rápidamente una estructura trabecular madura en el defecto óseo. Estos resultados son constantes en casos clínicos con el uso de estos materiales en la reparación maxilofacial.<sup>20</sup>



**Fig. 12.** Análisis espectroscópico de energía dispersa de la interfase entre una partícula de Bioglass encapsulada en hueso nuevo a las 3 semanas. Las intensidades de calcio y fósforo son altas en el hueso. La intensidad de Silíce es alta en el centro de la partícula y baja en la interfase y en el hueso.<sup>20</sup>

Se tiene la hipótesis de que las propiedades osteogénicas del vidrio bioactivo se atribuye a la activación de una respuesta autocrina en las células osteoprogenitoras del osteoblasto, causada por la liberación controlada de un silicón soluble en la superficie del vidrio, como se demostró en un cultivo por Keeting y cols. El propone que el silicón soluble activa las células madre para producir el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), el cual es reversiblemente absorbido y desabsorbido en la capa de gel hidratada de sílice y fosfato de calcio de la superficie del vidrio. TGF-beta estimula la diferenciación y el subsecuente crecimiento de las células osteoprogenitoras, conduciendo a una rápida proliferación de hueso en contacto con las partículas del vidrio bioactivo. La partícula de bioglass libera una

concentración substancial de silicón soluble, así como calcio y fósforo soluble, durante los primeros días en contacto con los fluidos corporales, que puede ser el responsable de los efectos osteogénicos observados en este estudio.<sup>20</sup>

Sin embargo, es importante reconocer que el modelo femoral del conejo que se uso provee un medio favorable para el rápido sanado de hueso, comparando la partícula del bioglass y la partícula de hidroxiapatita con o sin hueso autógeno, en un defecto de tamaño crítico en otras especies diferentes al conejo puede ser deseable considerar su potencial de sanado clínico.<sup>20</sup>

### **Aplicaciones clínicas de los vidrios bioactivos**

Este material es actualmente usado en la reparación de defectos periodontales, para aumentación del reborde residual de los maxilares y en sitios de extracción para mantener el hueso alveolar. También es usado en los procedimientos ortopédicos como material de injerto óseo en Europa y Asia con el nombre Osteoglass.<sup>27</sup>

Se han utilizado conos de bioglass en alvéolos post extracción para retardar la resorción del reborde alveolar e incluso aumentar la altura de esta. Tales implantes proveen soporte mecánico y previenen el colapso de las corticales labial y lingual del hueso.<sup>28</sup>

## CONCLUSIONES

En la actualidad, se han desarrollado materiales sustitutos de injerto óseo como una alternativa para el autoinjerto o aloinjerto. Esos nuevos productos en general tienen la capacidad de proveer una matriz osteoconductiva que tiene propiedades físicas, químicas y mecánicas similares al hueso normal por lo que siguen el mismo principio observado durante la reparación y remodelado óseo normal.

En cirugía bucal, maxilofacial y ortopédica, los injertos óseos sustitutos, tienen como principal uso el llenado de defectos óseos. Además algunos son también vehículos de antibióticos o de factores de crecimiento osteoinductivos.

Los cerámicos con más aplicaciones clínicas son los biomateriales de fosfato de calcio, hidroxiapatita y fosfato tricalcico, o combinación de ambos. También el sulfato de calcio (yeso París) ha sido usado como un material óseo sintético. Todos estos materiales son biocompatibles es decir no desarrollan toxicidad local ni general, y poca o nula reacción a cuerpo extraño.

Algunos compuestos de fosfato de calcio son materiales moldeables que pueden ser inyectados directamente en el defecto.

La hidroxiapatita siendo uno de los materiales más usados en la actualidad, posee propiedades fisicoquímicas muy parecidas a las del esmalte y el hueso cortical, sin embargo tiene propiedades mecánicas limitadas y poca bioresorción.

Los vidrios bioactivos en comparación con la hidroxiapatita tienen las ventajas de manipularse fácilmente, tienen mejor retención de la partícula en el defecto, son hemostáticos y permiten la restauración rápida del defecto óseo.

Por lo tanto, los especialistas deben conocer las indicaciones de los materiales al igual que sus limitantes para su uso óptimo.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stevens, Alan. HISTOLOGIA HUMANA. 2a edición. Haurcourt Brace, Madrid, 1999, pp 234-247.
2. Genesser, Finn. HISTOLOGIA SOBRE BASES BIOMOLECULARES. 3a edición. Medica Panamericana, Argentina, 2000. pp. 268-291.
3. Tortora, Gerard. PRINCIPIOS DE ANATOMIA Y FISILOGIA. 5a edición. Harla. México, 1991, pp. 145-163.
4. Lesson, Ronald. HISTOLOGÍA. 5ª edición. Interamericana. México, 1987, pp. 140-145.
5. Robbins, Stanley L. PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL. 5ª edición, Interamericana. España, 1997, pp. 1331-1336.
6. Lind, Martin. GROWTH FACTOR STIMULATION OF BONE HEALING. Acta Orthopaedica Scandinavica Supplemntum. 283(69):1-31, 1998.
7. Ninomiya, Jesús. FISILOGIA HUMANA, ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO. Manual Moderno, México, 1995. pp. 101-113.
8. Einhorn Thomas A.; THE CELL AND MOLECULAR BIOLOGY OF FRACTURE HEALING. Clinical Orthopaedics and Related Research, October 1998, Number 355S, pp. 7-21.
9. Bauer, Thomas. BONE GRAFT MATERIALS. Clinical Orthopaedics and Related Research. 371:10-27, 2000.
10. Stevenson Sharon; BIOLOGY OF BONE GRAFTS. Orthopedic Clinics of North America, October 1999, 4(30), pp.543-551.

11. Garbuz, Donald S. BIOLOGY OF ALLOGRAFTING. *The Orthopedic Clinics of North America*. 29(2): 199-203, 1998.
12. Hamadouche, M. CERAMICS IN ORTHOPAEDICS. *The Journal of Bone and Joint Surgery (Br)*. 82-B (8): 1095-1099.
13. Hollinger Jeffrey O., John Brekke, Elliot Gruskin, Dosuk Lee; ROLE OF BONE SUBSTITUTES. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, March 1996, Number 324, pp. 55-65.
14. Tay, Bobby. CALCIUM SULFATE - AND CALCIUM PHOSPHATE - BASED BONE SUBSTITUTES. *Orthopedic Clinics of North America*. 30(4):615-623, 1999.
15. [www.perioglas.com](http://www.perioglas.com)
16. Kim, Chong-Kwan. EFFECT OF CALCIUM SULPHATE ON THE HEALING OF PERIODONTAL INTRABONY DEFECTS. *International Dental Journal*. 48(Supplement 1): 330-337, 1998.
17. Gitelis, Steven. USE OF A CALCIUM SULFATE-BASED BONE GRAFT SUBSTITUTE FOR BENIGN BONE LESIONS. *Orthopedics*. 24(2): 162-166, 2001.
18. Williams, R. BIOQUIMICA DENTAL BASICA Y APLICADA. 2a edición. *Manual Moderno, México*, 1990, pp. 310-383.
19. Stevenson Sharon, Sanford E. Emery, Victor M. Goldberg; FACTORS AFFECTING BONE GRAFT INCORPORATION. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, March 1996, Number 324, pp. 66-74.

20. Oonishi Hironobu, Kushitani Shoichi; Yasukawa Eiichi, et al; PARTICULATE BIOGLASS COMPARED WITH HYDROXYAPATITE AS A BONE GRAFT SUBSTITUTE. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, January 1997, Number 334, pp. 316-325.
21. Clayton Shors, Edwin. CORALLINE BONE GRAFT SUBSTITUTES. *Orthopedic Clinics of North America*. 30(4): 599-611, 1999.
22. Lee Duke, Ali Tofghi, Maria Aiolova, et al.,  $\alpha$ -BSM<sup>®</sup>: A BIOMIMETIC BONE SUBSTITUTE AND DRUG DELIVERY VEHICLE, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, October 1999, Number 367S, pp. 369-405.
23. [www.etexcorp.com](http://www.etexcorp.com)
24. [www.interpore.com](http://www.interpore.com)
25. [www.geistlich.ch/bio-oss.htm](http://www.geistlich.ch/bio-oss.htm)
26. Heikkilä Jouni T, Heikki J. Aho, Antti Yli-Urpo, Risto-Pekka Happonen, Allan J. Aho. BONE FORMATION IN RABBIT CANCELLOUS BONE DEFECTS FILLED WITH BIOACTIVE GLASS GRANULES. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1995, 66(5): 463-467.
27. Garg, Arun. BIOACTIVE CERAMICS IN IMPLANT, GRAFTING, AND PERIODONTAL TREATMENT. *Dental Implantology Update*. 9(9): 65-72, 1998.
28. Yilmaz, S. ALVEOLAR RIDGE RECONSTRUCTION AND/OR PRESERVATION USING ROOT FORM BIOGLASS CONES. *Journal of Clinical Periodontology*. 25:832-839, 1998.