

# CAPÍTULO 17 - SUSTITUTOS DE LOS INJERTOS ÓSEOS E INGENIERÍA TISULAR

**Autores:** Juan Eduardo Gil Gómez, Lázaro Ibáñez Martínez  
**Coordinador:** Francisco Javier Carrillo Juliá  
**Hospital Morales Meseguer (Murcia)**

## 1.- INTRODUCCIÓN

El injerto óseo es necesario en numerosos procedimientos de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Así, en la última década ha habido un incremento substancial en el número de nuevos sustitutos de los injertos óseos disponibles para el cirujano ortopédico a fin de conseguir una consolidación ósea. Por otro lado, la creciente necesidad de materiales que puedan actuar como sustitutos del injerto óseo, del cartilago articular o de cualquier tejido u órgano humano ha propiciado el desarrollo de una revolucionaria disciplina: la ingeniería tisular.

La ingeniería tisular aplica los principios de la ingeniería y de la biología para el desarrollo en el laboratorio de sustitutos biológicos que puedan ser implantados en seres vivos a fin de reparar tejidos lesionados o enfermos.

## 2.- CARACTERÍSTICAS DEL INJERTO ÓSEO

Las características del injerto óseo autólogo, que lo convierten en el “patrón de referencia” con el que han de compararse el resto de sustitutos óseos, son la osteoconducción, osteoinducción, osteogénesis y osteopromoción (1).

La osteoconducción es la capacidad que posee un material de permitir y guiar el crecimiento de hueso en su interior, con una reabsorción progresiva de la matriz implantada; a estos materiales de estructura porosa se les denomina matrices. La osteoinducción es la capacidad que tiene el injerto de promover la formación de hueso en el sitio receptor. La osteogénesis es la capacidad del injerto para integrar y formar hueso nuevo desde el momento de su implante, por lo que el material de injerto osteogénico aporta directamente células que producen dicho hueso. Esta capacidad es exclusiva de los osteoblastos, células especializadas que proceden de la diferenciación de células madre mesenquimales (2). Finalmente, la osteopromoción es la capacidad de mejorar la fusión ósea que ya se está produciendo.

## 3.- TIPOS DE SUSTITUTOS ÓSEOS

En la Tabla 1 se muestran las diferencias entre los distintos sustitutos óseos.

### 3.1. Autoinjerto

Un autoinjerto es un tejido obtenido del cuerpo del mismo paciente para ser transferido desde una zona donante a otra receptora. El injerto óseo autólogo es osteogénico, osteoinductor y osteoconductor. Puede ser cortical, esponjoso o corticoesponjoso, y avascular o vascularizado. El injerto cortical proporciona un soporte estructural, mientras que el esponjoso aporta más osteoconducción y, potencialmente, más osteogénesis y osteoinducción (2).

La cresta ilíaca es el lugar de extracción más común debido a su accesibilidad y rendimiento, proporcionando injerto

esponjoso y cortical. Las costillas y, sobre todo, el peroné son los injertos vascularizados más empleados en la práctica clínica. Las principales ventajas del injerto de cresta ilíaca son su bajo coste comparado con los sustitutos óseos comercializados y que no existe preocupación por la compatibilidad del tejido o la posible transmisión de enfermedades, como ocurre con el aloinjerto (3). Por el contrario, el procedimiento de extracción no está desprovisto de morbilidad, existen complicaciones en el 2-36 % de los casos (dolor, hematoma, parestesias por lesión del nervio femorocutáneo, complicaciones de la herida quirúrgica, etcétera), y la cantidad de injerto que se puede obtener de un paciente es limitada (2).

### 3.2. Aspirado de médula ósea

El empleo de aspirados de médula ósea como fuente de células madre mesenquimales es una opción teóricamente atractiva, ya que permitiría aportar células con capacidad osteogénica a lugares donde está disminuida, como en focos de pseudoartrosis. El sitio donante más frecuente es la cresta ilíaca por su riqueza en médula ósea y su fácil acceso. Para facilitar su aplicación y limitar la dispersión del material, se pueden utilizar esponjas de colágeno o matrices cerámicas. Además, el material obtenido puede someterse a varios procesos para aumentar la proporción de células en la muestra, como puede ser la selección selectiva de precursores, centrifugación o expansión clonal.

Sin embargo, varios factores limitan la aplicación de esta técnica. El más relevante es la gran variabilidad individual en la concentración de células madre en la médula ósea y de su potencial osteogénico, características que disminuyen dramáticamente con la edad y otros factores como el estado general o el tratamiento con quimio y radioterapia.

### 3.3. Sustitutos óseos osteoconductores

#### 3.3.1. Aloinjerto

El aloinjerto es el tejido extraído de un cadáver para posteriormente, tras ser procesado, ser implantado en otro individuo de la misma especie. La probabilidad de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es de 1 por millón. Es el sustitutivo óseo más utilizado en los Estados Unidos (2). Puede ser utilizado en fresco, congelado o liofilizado y, al igual que el autoinjerto, puede ser cortical, esponjoso o corticoesponjoso. La resistencia mecánica así como las propiedades osteoconductoras del aloinjerto dependen, fundamentalmente, del proceso de conservación del injerto (fresco, congelado o liofilizado) y del tipo de hueso (cortical o esponjoso) (2).

En fresco facilita la incorporación del tejido, pero su uso está muy limitado en la actualidad por el riesgo de transmisión de enfermedades y la intensa respuesta inmune que genera en el huésped.

El aloinjerto congelado y liofilizado reduce la respuesta inmune, así como mantiene propiedades osteoconductoras

Tabla 1. Características de los injertos óseos y sustitutos óseos (2)

Tipo de injerto	Sustancia / implante	Osteogénico	Osteoinductor	Osteoconductor	Morbilidad zona donante	Inmunogénesis	Tasa de absorción / remodelado	Resistencia estructural inmediata	Aplicaciones frecuentes
Autoinjertos	Hueso esponjoso Cresta iliaca fragmentada Hueso Largo metafisario	+++	++	+++	++++	-	+++	-	Columna lumbar Columna cervical Huesos largos
	Hueso cortical Hueso local Cresta iliaca Peroné	+	+/-	+/-	++++	-	++	++	Columna vertebral Pseudoartrosis tibial
	Celular Aspirado de médula ósea	++	+/-	-	+/-	-	-	-	Refuerzo de otros materiales de injerto Columna vertebral Fractura de hueso largo
Alloinjertos	Fresco	-	+/-	++	-	++	+	++	Columna vertebral Fractura de hueso largo
	Congelado	-	+/-	+	-	+	-	++	Columna vertebral Fractura de hueso largo
	Liofilizado Virutas esponjosas y corticales	-	+/-	+	-	+/-	-	+	Columna vertebral Fractura de hueso largo
	Matriz ósea desmineralizada (MOD) Distintos preparados	-	+/-	+	-	+	-	-	Columna vertebral Fractura de hueso largo
Factores de crecimiento	rhBMP-2 rhBMP-7	-	+++	-	-	-	-	-	Columna vertebral Fractura de hueso largo Pseudoartrosis
	Hidroxiapatita Fosfato tricálcico (FTC)	-	-	+	-	-	-	+/-	Columna vertebral Recubrimiento de implantes fijación / artroplastia
Colágeno	Esponja hemostática de colágeno absorbible	-	-	-	-	+	-	+/-	Funciona mal sólo, mejor si se combina con proteínas morfogenéticas óseas

y, en menor grado, osteoinductoras. La caducidad del aloinjerto congelado a  $-20^{\circ}$  y  $-70^{\circ}$  se establece, aproximadamente, en uno y cinco años, respectivamente. La disponibilidad del hueso liofilizado es indefinida (2).

### 3.3.2. Cerámicas

Son los sustitutivos que más se han desarrollado. Se trata de biomateriales inorgánicos no metálicos unidos por enlaces iónicos o covalentes. De forma aislada no proporcionan propiedades osteogénicas u osteoinductoras, aunque proporcionan un soporte estructural limitado en función de su capacidad de resorción y remodelado (2).

#### 3.3.2.1. Sulfato cálcico

Se comercializa en forma de perlas o en polvo, que se mezclan con una solución acuosa para formar una pasta que posteriormente se solidifica; se pueden añadir antibióticos para una liberación mantenida. Presenta una resistencia a la compresión similar al hueso nativo, aunque es frágil ante fuerzas torsionales. No forma una estructura trabecular y se degrada muy rápidamente por disolución (de 4 a 12 semanas). Se cree que, al disolverse, crea una solución ácida que desmineraliza el hueso circundante, exponiendo las proteínas morfogenéticas de la matriz ósea y actuando como osteoinductor, más que como osteoconductor (4).

#### 3.3.2.2. Derivados del fosfato cálcico

Los fosfatos de calcio poseen una excelente biocompatibilidad debido a su gran parecido químico y cristalino al componente mineral del hueso, la hidroxiapatita (HA). Pueden ser resistentes a la compresión, pero son frágiles y se fracturan al someterlos a fuerzas de tensión o cizallamiento. Se comercializan como cerámicas o cementos.

- **Hidroxiapatita coralina:** es una cerámica que se produce a partir del exoesqueleto de corales marinos. Posee una estructura tridimensional regular y un tamaño de poro similar al hueso humano. Aunque su biointegración es excelente, al ser un material altamente cristalino y poco soluble, prácticamente no se reabsorbe. Se comercializa en bloques de distinto tamaño o en forma de gránulos, más reabsorbibles. Se halla disponible, además, una HA de estructura cerámica y origen bovino obtenida tras la eliminación de componentes orgánicos.
- **Fosfato tricálcico (TCP):** es una cerámica de fabricación sintética que, a diferencia de la HA, es menos cristalina y más amorfa siendo por tanto más reabsorbible. Existen dos formas básicas, la  $\alpha$ -TCP y la  $\beta$ -TCP; ésta última es más porosa, presenta mayor número de interconexiones, es más soluble y se degrada antes, por lo que la mayoría de presentaciones comerciales son  $\beta$ -TCP. Se reabsorbe aproximadamente entre los 6 y 18 meses tras su implantación, mediante reabsorción osteoclástica y aposición de hueso nuevo y se comercializa en forma de bloques y "chips" de diversos tamaños y formas.
- **Compuestos bifásicos o mezclas de hidroxiapatita y fosfato tricálcico:** existen en proporciones variables (parece que la ideal es una combinación 60% HA y 40% TCP). Pretenden complementar la resistencia mecánica de la hidroxiapatita con la mayor reabsorción del fosfato tricálcico.

- **Cementos derivados del fosfato cálcico:** se fabrican disolviendo polvo de fosfato cálcico en una solución acuosa para formar una pasta que se endurece a la temperatura ambiente. Durante el fraguado no se desprende calor por lo que no se produce necrosis en los tejidos circundantes. El tiempo de fraguado varía entre los 10 y 30 minutos. Existen dos tipos de cementos: de apatita y de brushita. Los de apatita son los más utilizados y de los que se posee más experiencia clínica. Los cementos pueden ser inyectados y fraguan in situ. Son los que han mostrado mayor resistencia a la compresión y además, durante el fraguado, la estructura cristalina del cemento se "interdigita" con el hueso circundante, lo que proporciona mayor estabilidad a la fractura. Ha mostrado utilidad clínica en series de fracturas de radio distal, en fracturas de cadera para aumentar la presa del tornillo cefálico o en fracturas con hundimiento articular de la meseta tibial (4).

### 3.3.3. Matrices basadas en el colágeno

Son xenoinjertos obtenidos de colágeno bovino tipo I purificado. El colágeno es un material conductor para el depósito de mineral, la proliferación vascular y la unión de factores de crecimiento (5). Cuando es usado de forma aislada, provee un mínimo soporte estructural como sustituto óseo, por lo que está muy limitado su uso clínicamente. Sin embargo, puede ser usado como transportador para factores de diferenciación y crecimiento óseo (3).

## 3.4. Sustitutos óseos osteoinductores

En 1965, Urist describió el fenómeno de la osteoinducción al comprobar cómo, tras implantar cilindros de hueso desmineralizado en roedores, se formaba hueso heterotópico. Este fenómeno fue atribuido a la presencia de una sustancia en la matriz ósea desmineralizada, a la que ese autor denominó proteína morfogenética ósea (BMP), capaz de promover la formación de tejido óseo (6).

### 3.4.1. BMPs

Son una serie de proteínas que pertenecen a la superfamilia de los factores de crecimiento transformantes beta (TGF- $\beta$ ). Tienen, fundamentalmente, una función autocrina y paracrina y participan en el proceso de reparación de las fracturas reclutando células madre mesenquimales en el foco de fractura y estimulando la proliferación y diferenciación en condrocitos y osteoblastos. Estos efectos están mediados por la unión de BMP a receptores transmembrana de serina-treonina quinasa de las células diana y por la posterior activación de sus sistemas intracelulares (3). Generalmente, se emplean en combinación con otros sustitutivos que actúen como vehículos y proporcionen una matriz osteoconductor. Las dos BMPs que se hallan actualmente disponibles para uso clínico son las proteínas morfogenéticas humanas recombinantes tipo 2 (rhBMP-2) y tipo 7 (rhBMP-7). Se requirieron ensayos clínicos muy rigurosos para autorizar su comercialización, existiendo suficiente evidencia científica para su uso clínico en huesos largos y en la columna vertebral (alcanzando, incluso, tasas de fusión similares con respecto al injerto de cresta ilíaca) (2,3). Las contraindicaciones para su uso son la alergia al colágeno bovino, inmadurez esquelética, infección activa, síndrome

compartimental, fracturas patológicas, cáncer, embarazo o las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Entre los posibles efectos adversos se encuentra la producción de hueso heterotópico, las respuestas inflamatorias excesivas y la resorción ósea precoz (2). Otra desventaja es su elevado coste.

### 3.4.2. Matriz ósea desmineralizada

Es un aloinjerto que se obtiene extrayendo, mediante un ácido suave, el calcio y el fosfato del hueso corticoesponjoso de cadáver, preservándose una estructura formada por colágeno tipo I y otras proteínas no estructurales entre las que se encuentran las BMPs. Presentan una serie de desventajas con respecto a las BMPs recombinantes. La primera es que en el ser humano no inducen la formación de hueso heterotópico (que parece ser la prueba principal para demostrar la eficacia osteoinductora) y la segunda es que se han encontrado diferencias apreciables en las concentraciones entre diferentes presentaciones comerciales e incluso entre distintos lotes de una misma presentación (3). Así pues, las matrices óseas desmineralizadas (MOD) son predominantemente osteoconductoras.

Se encuentra disponible en forma de gel, pasta o masilla, tiras moldeables y polvo con diferentes vehículos añadidos que facilitan su aplicación (glicerol, colágeno, gelatina y ácido hialurónico).

Kang et al (7) han publicado recientemente unas tasas de fusión lumbar estadísticamente equivalentes con hueso autólogo local más MOD frente a injerto autólogo de cresta ilíaca de forma aislada. A diferencia de las BMPs recombinantes, no se han publicado estudios con evidencia científica de nivel I.

## 3.5. Osteopromotores

Se incluye en este grupo el plasma rico en plaquetas, la médula ósea, el periostio, la estimulación magnética y distintos factores bioactivos. Aunque estos agentes no son claramente osteogénicos, osteoinductores u osteoconductoras, pueden mejorar las tasas de fusión.

### 3.5.1. Concentrado de plaquetas

Las plaquetas, al ser activadas tras la rotura de los vasos sanguíneos en el foco de fractura, secretan multitud de sustancias como el TGF- $\beta$ , el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) o el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Estas sustancias pueden estimular la migración y multiplicación de células en el foco de fractura y la angiogénesis. In vitro, tienen sobre todo un efecto mitogénico, aumentando la proliferación de colonias de células madre mesenquimales, pero no tienen la capacidad para inducir la diferenciación de estas células en osteoblastos o condroblastos ni son capaces de promover la formación de hueso heterotópico.

En el tejido óseo ha mostrado iguales o peores resultados en la fusión ósea cuando se utilizó junto a injerto de cresta ilíaca en artrodesis posterolateral instrumentada; una teoría para justificar esta disminución en la tasa de fusión con el uso de concentrado de plaquetas es el potencial efecto inhibitorio del TGF- $\beta$  sobre el BMP-2 a altos niveles.

## 4.- CULTIVOS CELULARES

Tienen su origen en el siglo XIX y se define como cultivo celular al conjunto de técnicas que permiten el crecimiento de líneas celulares "in vitro", manteniendo sus propiedades genéticas, fisiológicas y genéticas (8). Para la realización de los cultivos celulares con fines terapéuticos se requiere planificar el proceso en 3 fases:

- **Aislamiento celular:** aislamiento de células seleccionadas del tejido original.
- **Expansión celular:** las células son cultivadas para su crecimiento. Normalmente este crecimiento puede realizarse formando monocapas de células o mediante cultivo en suspensión, aunque pocas células son adecuadas para este tipo de cultivo, ya que la mayoría requieren adherirse a una superficie previamente tratada que favorezca el crecimiento y división.
- **Implantación en el organismo:** mediante implantación directa o ingeniería tisular (biomateriales cargados de las células que son implantados a la zona a tratar).

Los principales grupos celulares cuyo cultivo tiene una aplicación terapéutica en Traumatología y Cirugía Ortopédica son los condrocitos y células madre mesenquimales.

### 4.1. Cultivo de células madre mesenquimales

Las células madre mesenquimales (CMM) son células estromales no-hematopoyéticas aisladas inicialmente de la médula ósea (8,9). Este grupo de células tiene la capacidad de diferenciarse en varias líneas celulares, pudiendo dar lugar a condrocitos, osteoblastos, adipocitos, miocitos, tenocitos y, posiblemente, células neurales. Las CMM son una reserva fisiológica que permite regenerar un tipo celular ante una lesión, así ante una reacción inflamatoria o necrosis las CMM migran al área afectada para la reparación del defecto.

Actualmente el aislamiento de CMM proviene de gran variedad de tejidos del adulto, no solo de la médula ósea, gracias a la aplicación de diferentes protocolos. Una vez aisladas, las CMM crecen en cultivos monocapa o tridimensionales. Debido a la rápida expansión de los cultivos estos deben de realizarse de forma controlada para evitar perder el potencial de diferenciación.

Una vez obtenidas las CMM pueden ser aplicadas de forma directa o mediante matrices que favorezcan su implantación. Varios ensayos clínicos están en fase II para la implantación de CMM cultivadas en pseudoartrosis de huesos largos o necrosis de la cabeza femoral, entre otras aplicaciones.

## 5.- TERAPIA GÉNICA

La terapia genética hace referencia a aquel tratamiento que busca la curación de una enfermedad genética con la sustitución de unos genes defectuosos por otros normales (9,10). Este concepto se ha ido modificando en los últimos años abarcando un mayor número de aplicaciones clínicas, convirtiendo la terapia genética en una herramienta clínica que permite que determinados tejidos o células expresen una determinada proteína.

El potencial para la aplicación de esta terapia en la patología musculoesquelética es cada vez mayor, tanto en el tratamiento como en el diagnóstico de la patología. Se ha evidenciado que determinadas proteínas desempeñan un papel fundamental en el control de los procesos de crecimiento y regeneración del hueso, cartilago, músculo y ligamentos, las cuales son producidas en forma de proteínas humanas recombinantes, teniendo una importante utilidad terapéutica en la actualidad (8). Mediante la terapia génica se puede conseguir que una célula determinada exprese una proteína para la que se le ha transferido un gen concreto.

La aplicación de esta terapia requiere por lo tanto la interacción de varios componentes, como conocer la proteína que debe ser expresada, elegir el tejido o célula diana que queremos exprese esa proteína y determinar el medio de introducir el gen de dicha proteína en la célula diana (vector).

En Traumatología y Cirugía Ortopédica, aquellas proteínas con efecto terapéutico se corresponden a un determinado factor de crecimiento (Tabla 2) (10). Para sintetizar la proteína que deseamos en la célula diana es necesario el conocimiento de la secuencia génica que la codifica dentro del ADN. La secuencia de aminoácidos introducida en la célula diana para la codificación de la nueva proteína es conocido como transgen.

Definimos como célula diana como aquella célula que sintetizará la proteína deseada una vez se le haya introducido el transgen. Según cuál sea la célula diana, la terapia génica puede dividirse en dos categorías:

- **Terapia génica somática:** tiene como objetivo las células somáticas del organismo, es decir, las células no-reproductivas, por lo tanto cualquier modificación realizada termina cuando el individuo fallece.
- **Terapia génica de línea germinal:** actúa sobre los gametos (óvulos y espermatozoides), por lo que cualquier modificación es heredada por la descendencia. En la actualidad no existen ensayos clínicos que utilicen gametos como células diana.

Se conoce como vector al vehículo empleado para introducir el transgen en la célula diana. Estos vectores se dividen en dos grandes grupos: virales y no virales. Cuando el transgen se introduce en la célula diana mediante un vector viral, el proceso se conoce como transducción; por el contrario, si se emplean vectores no-virales, el transgen se entrega en forma de ADN desnudo (ADN no unido a un virus ni otro compuesto); éste es captado por la célula eucariota mediante un proceso conocido como transfección.

### 5.1. Vectores virales. Transducción

Se utilizan como vectores virus modificados en laboratorio. Estos mantienen la capacidad de infectar la célula, lo que les permite introducir en ella material genético, sin embargo, han perdido la capacidad de replicarse. Actualmente es el método más eficiente y el más empleado. Los virus más frecuentemente empleados son los adenovirus, los virus adenoasociados, el virus del herpes simple y el retrovirus (10).

### 5.2. Vectores no virales. Transfección

Existen varias formas de conseguir introducir una secuencia de ADN en la célula eucariota, exponiendo el ADN desnudo a la célula diana, usando liposomas o mediante la pistola de genes (10).

- **ADN desnudo:** consiste en implantar una matriz impregnada de ADN desnudo en la herida de manera que los plásmidos del mismo sean captados por las células. Este método más seguro, pero el menos efectivo.
- **Liposomas:** la estructura en doble capa de fosfolípidos similar a la de la membrana plasmática les permite introducir el material genético en el interior. Sin embargo, en comparación con los vectores virales, es un método de baja eficiencia.
- **Biolística (pistola de genes):** la biolística consiste en introducir material genético en una célula disparando microproyectiles recubiertos de ADN contra la membrana plasmática. Los proyectiles empleados suelen ser partículas de oro de 1 µm de diámetro método ha sido empleado con éxito en células del músculo y del cartilago.

Una vez determinado qué vector va a utilizarse hay que decidir cómo va a ser introducido tejido receptor. Para llevar a cabo este proceso existen dos posibilidades, introducirlo de manera sistémica, de manera que llega a todas las células del organismo, o de manera local, entrando sólo en contacto con las células del tejido diana.

La principal ventaja de la terapia génica sistémica es la amplia distribución, debido a la introducción directa del vector en el organismo a través del torrente sanguíneo. El principal problema de este tipo de terapia es la aparición de mayor número de efectos secundarios, y la dependencia de la vascularización y, por tanto, falta de efectividad en tejidos poco perfundidos como, por ejemplo, meniscos o cartilago.

En la terapia local el vector es introducido en el tejido diana, pudiéndose realizar de forma directa e indirecta. La forma directa es el propio vector el que es introducido en el tejido diana, siendo un método sencillo de aplicar, pero sin garantías de que éste alcance la célula diana y no se puede comprobar si la célula expresa la proteína deseada. En la terapia indirecta realiza una exposición de la célula diana al vector in vitro y se vuelve a introducir en el tejido, asegurándonos de esta manera la exposición al vector, y comprobando la expresión de la proteína. En estudios preclínicos se han usado ambas técnicas de forma exitosa, aunque en humanos solo hay ensayos clínicos en la forma indirecta.

En el campo de la cirugía ortopédica, existen 4 grupos de patologías (9) que pueden ser subsidiarias del tratamiento con terapia génica, y aunque en estos grupos se asume que tienen un gran potencial de aplicación, todavía se encuentran en fase preclínica la mayoría de ellos, por lo que aún deben de realizarse estudios clínicos controlados antes de su utilización práctica: enfermedades genéticas, mendelianas (osteogénesis imperfecta y enfermedades lisosomales) o no, enfermedades crónicas degenerativas (artroses,

**Tabla 2. Factores de crecimiento importantes en cirugía ortopédica y efectos en los tejidos del sistema musculoesquelético**

	hueso	ligamento o tendón	meniscos	estructuras articulares	musculo estriado
IGF-1	+	+		+	+
bFGF	+	+		+	+
NGF					+
PDGF		+			+
EGF				+	
TGF-β			+	+	
BMP-2	+			+	
BMP-4	+				
BMP-7 (OP-1)	+				
VEGF	+				
Decorin					+

IGF-1: Factor de crecimiento (FC) Insulin-like 1; bFGF: FC fibroblástico básico; NGF: FC nervioso; PDGF: FC derivado de plaquetas; EGF: FC epidérmico; TGF-β: FC transformante β; BMP-2 Proteína Ósea morfogenética 2; BMP-4: Proteína Ósea morfogenética 4; BMP-7 (OP-1): Proteína Ósea morfogenética 7 (proteína osteogénica 1); VEGF: FC endotelial vascular.

discopatía degenerativa, aflojamiento aséptico y osteoporosis), neoplasias (sarcoma de Ewing y osteosarcoma) y reparación de tejidos (consolidación ósea, reparación cartilaginosa y lesiones de ligamentos y tendones).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cordero J, Forriol F. Biomateriales y sustitutos óseos. En: Forriol F, Marco F, Vaquero J, editores. Manual de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Tomo 1. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.p.35-40.
2. Bae H, Field JS. Injerto óseo/sustitutos de injerto óseo. En: Lieberman JR, ed. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Comprehensive Orthopaedic Review, edición en español. Generalidades y ortopedia infantil. Vol 1. Barcelona: Medical Trends;2013. p.27-31.
3. Grabowski G, Cornett CA. Bone graft and bone graft substitutes in spine surgery: current concepts and controversies. J Am Acad Orthop Surg. 2013;21:51-60.
4. Hak DJ. The use of osteoconductive bone graft substitutes in orthopaedic trauma. J Am Acad Orthop Surg. 2007;15:525-36.
5. Kurien T, Pearson RG, Scammell BE. Bone graft substitutes currently available in orthopaedic practice. The evidence for their use. Bone Joint J. 2013;95B:583-97.
6. Urist MR. Bone: formation by osteoinduction. Science. 1965;150:893-9.
7. Kang J, An H, Hilibrand A, Yoon ST, Kavanagh E, Boden S: Grafton and local bone has comparable outcomes to iliac crest bone in instrumented single-level lumbar fusions. Spine (Phila Pa 1976). 2012;37(12):1083-91.
8. Forriol F, Esparza R. Ingeniería tisular: aplicación de las células troncales pluripotenciales en cirugía ortopédica y traumatológica. Trauma Fund MAPFRE. 2008;19(2):88-101.
9. Mashayekhi K, O'Brien M, Zugun-Eloae F, Labusca L. Novel approaches for treating musculoskeletal diseases: molecular orthopedics and systems medicine. Open Orthop J. 2013; 7:144-51
10. Lind M, Bünger C. Orthopaedic applications of gene therapy. Int Orthop. 2005; 29(4):205-9.