

Tratamiento de las alteraciones en la consolidación diafisiaria con fijación interna y aplicación percutánea de médula ósea

Gral. de Bgda. M.C. Jesús Vázquez Escamilla,* Jorge Arturo García Dávila,**
Myr. M.C. M.E. Blancas Vargas,*** Tte. Cor. M.C. Oscar del Angel Guevara****

Hospital Central Militar. Ciudad de México

RESUMEN. Se presenta una serie de 5 casos que tenían alteraciones de la consolidación, que fue pseudoartrosis en 4 y retardo de consolidación en uno. El tratamiento consistió en aplicación percutánea de médula ósea autóloga en el foco de fractura. El resultado que se obtuvo después de 12 semanas fue satisfactorio clínicamente en 4 y regular en uno, mientras que el resultado radiológico fue satisfactorio solamente en 2 y regular en 3.

Palabras clave: pseudoartrosis, retardo de consolidación, médula ósea.

En vista de ser un problema frecuente, las alteraciones en la consolidación de las fracturas representan para el ortopedista una situación a la que ha de enfrentarse en no pocas ocasiones. Heppenstall, estima que de las cerca de 2 millones de fracturas que se tratan cada año en los Estados Unidos, 5 por ciento desarrollará pseudoartrosis y muchas más mala consolidación.

Las alteraciones en la consolidación pueden valorarse con base en parámetros clínicos y radiológicos, existiendo los siguientes conceptos:

Consolidación lenta. Es aquella situación en la cual para el tiempo esperado de la formación de calo óseo, no se aprecia en las radiografías, asimismo los fragmentos fracturarios se aprecian limpios, sin esclerosis ni obliteración de su canal cuando son valorados radiográficamente subsisten signos clínicos de fractura.

Retardo en la consolidación. Las diferencias entre la consolidación lenta y la retardada, son cuestiones de grado. El tiempo en que una fractura debe consolidar no puede ser establecido en forma arbitraria. La consolidación se considera retardada de acuerdo con los siguientes dos criterios:

SUMMARY. This is a series of 5 patients who had complications of bone union which consisted 4 in pseudoarthrosis and one in delayed union. All were treated by autologous bone marrow percutaneous transplantation to the focus of fracture. After 12 weeks of follow-up, clinical results were good in 4 but radiological good in only 2. Fair clinical results occurred in one case and radiologically in 3.

Key words: pseudoarthrosis, delayed union, bone marrow.

1. Clínico. Movilidad en el foco de fractura, dolor con el apoyo o la movilización y persistencia de una elevación de la temperatura local en comparación al lado opuesto. El prolongar la inmovilización estricta durante un tiempo suplementario puede conducir a la consolidación sin necesidad de otro tratamiento.

2. Radiológico. Ausencia de calo óseo y reabsorción de los extremos óseos en el foco de la fractura, sin estar obturados.

Pseudoartrosis. El diagnóstico de pseudoartrosis no se justifica hasta que existan evidencias clínicas o radiográficas de que la curación ha cesado y que la consolidación es muy improbable. En 1986, un grupo de la FDA (Food and Drug Administration, EEUU), definió la pseudoartrosis establecida cuando ha transcurrido un mínimo de 9 meses desde el traumatismo y la fractura no muestra signos visibles y progresivos de curación durante 3 meses.⁸ Para otros autores este lapso de tiempo abarca hasta los 6 u 8 meses.^{7,26} A pesar de ello, no puede aplicarse este criterio de manera estricta en todo tipo de fractura, ya que esto va en función de ciertos factores como el tipo de fractura, hueso afectado, complicaciones sistémicas y locales, entre otros. Por lo tanto podemos decir que la pseudoartrosis se trata de casos con una ausencia definitiva de consolidación, que conduce a la creación de una falsa articulación, con mayor o menor movilidad. Se presenta desde la pseudoartrosis completa o flotante (con movilidad en flexión) hasta la pseudoartrosis fibrosa estricta en la que la movilidad anormal sólo puede ponerse de manifiesto mediante un cuidadoso examen clínico y radiológico.

Los criterios de pseudoartrosis se oponen teóricamente punto por punto a los del retraso en la consolidación:

1. Clínicos. Movilidad persistente en el foco de fractura,

* Originalmente Jefe de Departamento de Ortopedia.

** Jefe del Servicio Hematología, Hospital Central Militar.

*** Cirujano Ortopedista adscrito al Departamento de Ortopedia.

**** Residente en Ortopedia y Traumatología.

Correspondencia:

Gral de Bgda. M.C. Jesús Vázquez Escamilla
Cerro Zacatepetl 37 Pedregal de San Angel
México D.F. C.P. 09500
Tel. 5606 - 2554

evidente o apenas perceptible. Ausencia de dolor con la movilidad en caso de pseudoartrosis laxas e inveteradas. En algunos casos la movilidad puede seguir siendo dolorosa. Ausencia de cualquier signo inflamatorio a nivel del foco, siendo la temperatura cutánea igual a la de la región homóloga.

2. Radiológicos. Persistencia de un espacio interfragmentario, siendo visible una línea en forma definitiva. Aumento de la densidad ósea en los extremos fracturarios en comparación con el resto del hueso. Obturación del conducto medular. El aspecto variable de los extremos óseos permite definir dos tipos en función del calibre que presentan en comparación con el de la diáfisis.^{8,33} Puede ser a) vascularizada, reactiva o hipertrófica, y b) abascular, no reactiva o atrófica.

Los múltiples procedimientos para el tratamiento de los retrasos en la consolidación y la pseudoartrosis se recomiendan una vez demostrada clínica y radiológicamente, la existencia de esta patología, de tal forma que de no haber estímulo en la consolidación ésta no se llevará a cabo.

El manejo habitual se basa en realizar una cura adecuada obteniendo una reducción óptima de la fractura, legrado de los bordes, estabilización de la misma y aplicación de injerto óseo suficiente.

Se han utilizado como medios alternativos la estimulación eléctrica y electromagnética.

Una vez que se ha estabilizado el foco de pseudoartrosis con cualquiera de los implantes existentes (clavo centro-medular, fijador externo, placas, tornillos), uno de los aspectos más importantes que debe tomarse en cuenta es la corrección del defecto óseo mediante la reactivación de la osteogénesis en un foco bien inmovilizado. Para el efecto existen varios medios que inducen dicha reactivación osteogénica. Entre los más comunes se encuentran: injerto óseo autólogo de hueso esponjoso, estimulación eléctrica y técnicas quirúrgicas.

Se han utilizado nuevas alternativas para la corrección de estos defectos óseos dentro de los que destaca la utilización de aspirado de médula ósea como inductora de la osteogénesis puesto que cuenta con las poblaciones celulares osteogénicas necesarias en la reparación ósea y en la incorporación de los injertos óseos.^{1,5,9,15,16,21,22,24}

Múltiples estudios han demostrado la capacidad que tienen las células de la médula ósea para diferenciarse en células osteogénicas, por lo que varios autores han realizado investigaciones utilizando modelos experimentales en los que se observa osteogénesis con la aplicación de médula ósea en forma aislada o utilizando algún osteoconductor como la matriz ósea desmineralizada, cerámica o xenoinjertos.^{1,5,6,15,16,21,23,24} Cabe mencionar que en el estudio de la inducción ósea (osteoinducción) con médula ósea desmineralizada, existe una cascada múltiple de eventos, cuyas fases principales son la quimiotaxis, la mitosis y la diferenciación.²⁷ Se ha demostrado el papel osteogénico de la médula ósea mediante el experimento de injertos compuestos de Burwell en el cual la preimpregnación de injertos heterólogos con médula autóloga aumenta en gran medida su potencial osteogénico. Este potencial se conserva si se introducen 2,000 células autólogas medulares por mili-

gramo de hueso heterólogo.²⁹ De ahí que se recomienda la adición de médula ósea a los injertos esponjosos heterólogos cuando no se dispone de injertos autólogos.

Gran parte de la actividad osteoblástica se debe a la acción de la llamada proteína morfogenética derivada de la proteína no colágena de la matriz ósea, llamada "osteogenina", que se cree, es la responsable de los mensajes químicos para la remodelación y reparación del tejido óseo. Dicha proteína se ha aislado de la matriz ósea de bovinos,¹⁹ fragmentando la osteogenina en varias proteínas con actividad independiente, siendo en realidad un grupo de siete proteínas, denominadas BMP (bone morphogenetic proteins), las cuales se numeran desde la uno a la siete (BMP 1,2,3, etc.) y recientemente ha sido sintetizada en laboratorio por medio de clonación. Esta proteína se ha encontrado también en otros tejidos como el periostio, pericondrio, y cartílago. Al parecer la función de estas proteínas es la de estimular la formación de tejido óseo.²² Su blanco de acción son las células tronco totipotenciales del estroma de la médula ósea y algunas otras células del tejido conjuntivo, ya que se ha visto que estas proteínas estimulan la formación de hueso y cartílago en otros tejidos diferentes al hueso (heterotópico). La BMP gobierna los 3 pasos claves en la cascada osteogénica.²⁵ En este proceso además de la BMP, intervienen otros factores en respuesta a diversos estímulos como los hormonales, físicos y el trauma, entre los que se encuentran: 1) factor de crecimiento beta, 2) factor de crecimiento de los fibroblastos, 3) factor de crecimiento I semejante a la insulina, 4. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.^{3,20,28,33-35} Se ha observado que la capacidad de osteogénesis de la médula ósea depende de la presencia de células tronco totipotenciales capaces de diferenciarse en distintas líneas celulares, ya sea hematopoyéticas, osteoblásticas, así como células del estroma.^{9,13,15,16}

Las células tronco se encuentran junto al estroma, que proporciona un medio adecuado para la diferenciación celular cuando hay necesidad de reemplazar células que terminan su vida, migran o son destruidas. Además tienen capacidad de regenerarse a sí mismas y como se ha dicho, diferenciarse en otras líneas celulares—osteoblastos, fibroblastos, adipocitos y células hematopoyéticas—. En el caso de los osteoclastos, que al igual que los macrófagos, derivan de células tronco, éstos se diferencian gracias a la acción del factor estimulante de macrófagos, participando en la remodelación del hueso con la intervención de la 1,25 dihidroxivitamina D3 en concordancia con otros estímulos provenientes de la interleucina 1, 6 y 11, hormona paratiroidea, prostaglandinas y factor inhibidor de la leucemia.^{2,14,20}

En base a los estudios experimentales en modelos animales realizados por Conolly,³¹ Green y Oyoda, creando defectos óseos y colocando médula ósea sola o combinada con algunos osteoconductores como la cerámica,^{23,30} matriz ósea desmineralizada e hidroxiapatita³³ entre otros, se obtuvo tejido óseo en todos los estudios reportados. Por otra parte Conolly, Kumar, Wintroub en los EUA, Sharma en la India y algunos otros en Europa del Este, han utilizado este procedimiento en el trata-

miento de los retrasos en la consolidación, pseudoartrosis congénita de tibia y en el tratamiento de quiste óseos.

Conolly lo ha utilizado fundamentalmente en los retrasos de la consolidación de fracturas de tibia, fracturas expuestas y en su más reciente estudio ha centrifugado médula ósea, aplicándola directamente sobre pseudoartrosis del escafoides, al parecer con buenos resultados.^{10-12,17,18,36,37}

En la actualidad el retraso o falla en la consolidación de las fracturas es un problema al cual el ortopedista se enfrenta en no pocas ocasiones, constituyendo una situación que hace más frecuentes las visitas en la consulta externa, estancia hospitalaria y tiempos de quirófano, condicionando un gasto extra en los medios de atención así como pérdidas en la productividad horas/hombre, como resultado del impedimento físico con que cursan estos pacientes. En este problema intervienen dos factores fundamentales; uno, la falta de hueso, y dos, una falla en la osteogénesis derivada de la falta de células precursoras capaces de diferenciarse en células formadoras de hueso. Ante este panorama y con base en estudios experimentales en animales, se han realizado en otros lugares líneas de estudio e investigación a fin de estimular la osteogénesis mediante la aplicación percutánea de médula ósea. En el Servicio de Ortopedia y Traumatología del HCM se realizó hace dos años un estudio experimental en perros, con resultados similares a los reportados en otras series.

Ante esta situación se realizó un estudio observacional y descriptivo de pacientes manejados con fijación interna y aplicación percutánea de médula ósea, reportando los resultados.

Material y métodos

Este trabajo se hizo en los quirófanos de ortopedia del Hospital Central Militar, de octubre de 1998 a marzo de 1999.

Se seleccionaron un paciente con retardo en la consolidación (tercio distal de húmero) y 4 con pseudoartrosis, los 4 en tibia, uno en la unión del tercio proximal con el tercio medio, uno en el tercio medio, y dos en tercio distal, tomando los criterios de inclusión mencionados en el programa de trabajo.

Con el paciente en quirófano, se procedió a realizar la aplicación de médula ósea de la manera siguiente: mediante sedación endovenosa o bloqueo peridural, en decúbito lateral (o en decúbito supino para la toma en esternón), asepsia y antisepsia de la región de la cresta iliaca posterosuperior o de la porción media del esternón, se produce a puncionar en dicha zona con trocar para aspirado de médula ósea en 2 a 3 puntos diferentes (dependiendo la magnitud del defecto óseo) aspirando en cada punto de 2 a 3 mL de médula ósea. Una vez tomadas las muestras, previa asepsia, antisepsia y vestido quirúrgico en la zona del foco de pseudoartrosis, se introducen éstas por vía percutánea en sentido radial sobre el foco de pseudoartrosis mediante control fluoroscópico ayudados con un catéter del número 16.

Los pacientes fueron revisados a las 4, 8 y 12 semanas a fin de corroborar la respuesta clínica y radiológica. Para este fin se tomaron como parámetros los siguientes:

Respuesta clínica; buena cuando desapareció o disminuyó considerablemente el dolor y hubo mejoría en cuanto a sus actividades físicas (correr, caminar).

Regular; cuando disminuyó el dolor, pero éste se hacía importante al realizar actividades físicas forzadas como correr o caminar por periodos prolongados.

Mala; Cuando el dolor persistió sin cambios y esto limitaba sus actividades físicas.

Respuesta Rx. Buena cuando hubo consolidación del foco de pseudoartrosis

Regular. Cuando hubo falta de consolidación en alguna de las corticales que formaban el calo óseo en el foco de pseudoartrosis, o persistía aún alguna brecha o espacio entre los extremos de la fractura.

Mala; Cuando no hubo ningún cambio radiológico en relación a la radiografía inicial.

Ya que las células progenitoras intervienen en parte sobre la respuesta osteogénica, se hizo un conteo de las células mononucleares de la muestra, tomando en cuenta lo siguiente:

1. Que el parámetro que se utiliza para el conteo indirecto de células progenitoras en la muestra de médula ósea es el número de células mononucleares (dentro de las cuales se encuentran las células progenitoras o precursoras), descartando las de la serie eritroide, polimorfonucleares (PMN) y megacariocitos.

2. Que el conteo de células mononucleares se realiza de la siguiente manera:

(% cels. mononucleares x cantidad de leucocitos) - (%cels, eritroides, PMN y megacariocitos).

El resultado de esto se multiplica por el volumen de las muestras en mililitros.

3. De acuerdo con el resultado obtenido, se tiene en cuenta que un porcentaje de estas células mononucleares son células progenitoras y que el método cuantitativo más exacto para conocer el número de células progenitoras es el marcaje del antígeno CD 34 con un anticuerpo tipo-específico.

Resultados

Para valorar los resultados se tomaron los parámetros clínicos y radiológicos mencionados en material y métodos, los cuales fueron los siguientes.

Paciente 1. Pseudoartrosis de la unión del tercio proximal con tercio medio de la tibia. Buena respuesta clínica y radiológica.

Paciente 2. Pseudoartrosis del tercio medio de la tibia. Buena respuesta clínica. Radiológicamente regular.

Paciente 3. Pseudoartrosis del tercio distal de la tibia. Buena respuesta clínica y radiológica.

Paciente 4. Retardo en la consolidación en fractura del tercio distal del húmero. Buena respuesta clínica. Radiológicamente regular.

Paciente 5. Pseudoartrosis del tercio distal de la tibia. Respuesta clínica y radiológica regular.

(Para ver el resumen clínico y evolución radiológica de estos casos se sugiere consultar la tesis con el título expresando al inicio del artículo con clave MORT 99-49).

Discusión

El presente estudio se realizó con la finalidad de manejar pacientes con retardo en la consolidación o pseudoartrosis a través de la aplicación percutánea de médula ósea y algún tipo de fijación interna y determinar los resultados.

Después de efectuada la aplicación de injerto y con un seguimiento clínico-radiológico a 12 semanas se pudo comprobar que dicho procedimiento resolvió el problema clínico en un 80% y la consolidación del foco de pseudoartrosis en su totalidad en un 40%, parcialmente en un 40% y sin cambios en un 20%.

De los 5 casos estudiados sólo en dos (casos 1 y 4) podrían atribuirse los buenos resultados a la médula ósea, ya que en estos pacientes el único procedimiento efectuado fue la aplicación percutánea de médula ósea, sin modificar el tipo del implante, ya que estas fracturas se encontraban bien estabilizadas, sin poder comprobar si esta inducción de la osteogénesis sea debida únicamente a la población de células mononucleares (entre las que se encuentran las progenitoras de osteoblastos), ya que en este fenómeno intervienen otros factores.

Pudo apreciarse que la médula ósea no es tan efectiva en el manejo de pacientes con pseudoartrosis atrófica como ocurrió en el paciente número 5, y en estos casos tal vez sea necesario continuar con el manejo tradicional con injerto autólogo de esponjosa (osteoinductor), combinado con la aplicación de médula ósea en el mismo acto quirúrgico.

A pesar de que el mejor resultado se obtuvo con el paciente 3, no se puede atribuir éste a la médula ósea en un 100% ya que el paciente era portador de una pseudoartrosis hipertrófica, la cual se manejó con enclavamiento intramedular y médula ósea por vía percutánea en el mismo acto quirúrgico; no obstante, la mejoría clínica y radiológica se presentó antes de lo previsto (4 semanas) en relación con los pacientes que se manejaron únicamente con estabilización quirúrgica.

En cuanto al número de células mononucleares, no fue posible definir una relación real entre la cantidad y la respuesta clínica, ya que con conteos mayores a las 100,000 células mononucleares se obtuvieron buenos resultados en los casos de pseudoartrosis hipertróficas, en los cuales, como se mencionó anteriormente existe la duda de si esto se debió a la celularidad de la médula ósea o a la estabilización quirúrgica únicamente. Por otra parte, en el caso de pseudoartrosis atrófica, no se presentó mejoría clínico-radiológica, a pesar de contabilizar más de 100,000 células mononucleares (caso 5). En este último caso podríamos pensar que no es suficiente la médula ósea y que como se mencionó anteriormente sea necesaria la combinación de ésta con algún tipo de material osteoinductor (injerto autólogo, matriz ósea desmineralizada, etc.).

Con estos resultados podemos decir, como se menciona en otros trabajos, que existen varios factores que determinarán si habrá o no una buena respuesta con esta modalidad de tratamiento, entre los que se incluyen: tipo de pseudoartro-

sis, tipo de fractura, localización de la fractura y magnitud de la pérdida ósea. Asimismo podemos concluir que a veces no es suficiente la simple aplicación de médula ósea por vía percutánea, y que esta modalidad de tratamiento debería combinarse con algún osteoinductor sobre todo en los casos de pseudoartrosis atróficas.

Como se comenta en otros trabajos, esta modalidad de tratamiento no pretende reemplazar las demás existentes como es la cura de pseudoartrosis mediante decorticación y aplicación directa de algún osteoinductor como hueso esponjoso autólogo, coralina, cerámicas, hidroxiapatita, o la combinación de médula ósea con proteína morfogenética de laboratorio.

Lo importante de esta modalidad de tratamiento reside en su baja morbilidad, bajo costo, sencillez técnica, eficacia y ser una opción deseable en pacientes con deterioro importante de su estado general que contraindica un procedimiento quirúrgico mayor.

Por otra parte, sabiendo que la proteína morfogenética que está en la matriz ósea del hueso se libera después de sufrido un trauma (fractura) e interviene de esta manera en la diferenciación de células tronco totipotenciales del estroma de la médula ósea, sería recomendable que después de una fractura en la que exista la necesidad de estabilización quirúrgica y exista el riesgo de que fracase la consolidación (trastorno vascular, pérdida ósea importante, conminución), aunar al procedimiento quirúrgico la aplicación de médula ósea en el mismo tiempo operatorio. Mismo razonamiento debería emplearse en aquellos pacientes que muestran datos clínicos y radiológicos de retraso en la consolidación sin retrasar dicho procedimiento hasta que sobrevenga la pseudoartrosis.

Conclusiones

1. La aplicación percutánea de médula ósea combinada o no con algún tipo de fijación interna favoreció la consolidación de las fracturas en pacientes con retardo en la consolidación o pseudoartrosis.
2. La aplicación de médula ósea por vía percutánea es un método terapéutico barato, de baja morbilidad y técnicamente sencillo en el manejo de esos pacientes.
3. Esta modalidad de tratamiento no substituye a las ya existentes que han demostrado su eficacia por muchos años.

Referencias

1. Aspenberg P, Aldolf E. Bone induction by fetal and human bone matrix in athymic rats. *Acta Orthop Scand* 1989; 60(2): 195-99.
2. Atanasou A, Path FR. Current concepts cellular biology of bone. Resorbing cells. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1996; 78A: 1096-112.
3. Bab I. Regulatory role of osteogenic growth peptide in proliferation, osteogenesis and hemopoiesis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1995; (313): 64-68.
4. Baranowski TJ, Black J, Brighton CT. Micro-environmental changes associated with electrical stimulation of osteogenesis by direct current. *J Electrochem Soc* 1983; (130): 120.
5. Bolander M, Balian G. The use of desmineralized bone matrix in the repair of segmental defects. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1986; 68-A: 264-74.

6. Burwell RG. The function of bone marrow. Incorporation of a Bone Graft 1995; (200): 125-41.
7. Cabrol E, Lefevre C, Lenen D, Riot O. Complicaciones de las fracturas. Enciclopedia Médico-Quirúrgica. Aparato locomotor. Paris ed. Elsevier. 14-642: 10.
8. Taylor Ch Retardo en la consolidación y pseudoartrosis. Campbell. Cirugía Ortopédica. Ed. Panam 8A. ed. P, 1212.
9. Conolly J, Gusse R, Lipiello L, Dehne R. Development of an osteogenic bone marrow preparation. J Bone Joint Surg 1989; 71-A: 5.
10. Conolly J, Tiedman J, Dehne R. Autologous marrow injection for delayed unions of the tibia. A preliminary report. J Orthop Trauma 1989; 3(4): 276-82.
11. Conolly J, Guse R, Tiedman J, Dehne R. Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions. Clin Orthop 1991; (266): 259-270.
12. Conolly JF. Injectable bone marrow preparations to stimulate osteogenic repair. Clin Orthop 1995; (313): 8-18.
13. Diduch D, Coe M, Owe M, Joyner C, Balian G. Two cell lines from Bone Marrow that differ in terms of collagen synthesis osteogenics characteristics and matrix mineralization. J Bone Joint Surg 75-A: 95-105.
14. Ilizarov AM, Gavril A. The tension stress effect on the genesis and growth of tissues. Clin Orthop 1989; (239): 263-85.
15. Green E, Hinton C, Triffit J. The effect of descalcified bone matrix on the osteogenic potential of bone marrow. Clin Orthop 1986; (205): 292-98.
16. Hamanishi Ch, Yoshi T, Tatoni Y, Tanaka S. Bone mineral density of lengthened rabbit tibia is enhanced by transplantation of fresh autologous bone marrow cells and experimental study using dual x-ray. Absorptiometry. Clin Orthop 1994; (303): 250-55.
17. Kato T, Sato k, Kawamura M, Iwata I, Miura T. Osteogenesis in sintered bone combined with bovine morphogenetic protein. Clin Orthop 1993; (287): 266-75.
18. Kumar N, Gaur S, Sharma S. Percutaneous autogenous bone marrow grafting in 20 cases of ununited fracture. Acta Orthop Scand 1993; 64(6): 671-72.
19. Luyten F, Vukicevic S, Paralkar V, Ripamonti V, Reddi H. Advances in osteogenin and related bone morphogenetic proteins in bone induction and repair. Acta Ortopedica Belga 1992; (58): 263-67.
20. Middleton J, Arnott N, Beresford J. Osteoblast and osteoclast in adult human osteophyte tissue express the mRNAs for insulin growth factors I and II and the type I IGF receptor. Bone (16) 3: 287-293.
21. Mizumoto S, Inada Y, Worland A. Fabrication of vascularized bone grafts using ceramic chambers. Reconst. Microsurgery 1993; 9(6): 441-449.
22. Nade S. Stimulating osteogenesis. Injury 1994; 25(9): 577-583.
23. Ohgushi H, Goldberg V, Caplan A. Repair of bone defects with marrow cells and porous ceramic. Experiment in rats. Acta Orthop Scand 1989; 60(3): 334-339.
24. Ohgushi H, Okumura M. Osteogenic capacity of rat and human marrow cells in porous ceramic. Experiment in athymic mice. Acta Orthop Scand 1996; 61(5): 431-434.
25. Owen M. Bone morphogenetic proteins. Bone marrow stromal cells and mesenchymal stem cells. Clin Orthop 1993; (313): 115-119.
26. Ramos VJR. Traumatología y ortopedia. Editorial Ergo. BSaSaRG 1983: 334-342.
27. Reddi A, Wientroub S, Muthufumaran V. Biologic principles of bone induction. Orthop Clin North Am 1987; 18(2): 207-212.
28. Ripamonti U, Mas, Cuningham MS. Yeates L, Reddi H. Reconstruction of the bone marrow organ by osteogenina, a bone morphogenetic protein and desmineralized bone matrix in calvarial defects of adult primates. Plastic Reconst Surg 1993; (91)1: 27-36.
29. Sedel L, Vareilles JL. Consolidación de las fracturas. Enciclopedia Medico Quirúrgica 14-627: P 12.
30. Sharma S, Kumar N, Veliath A, Subramanian S, Srivastava K. Percutaneous bone marrow grafting of osteotomies and bony defects in rabbits. Acta Orthop Scand 1992; 63(2): 166-169.
31. Strates B, Conolly J. Osteogenesis in cranial defects and diffusion chambers. Comparison in rabbits of bone matrix. Marrow and collagen implants. Acta Orthop Scand 1989; 60(2): 200-203.
32. American Academy of Orthopaedic Surgeon. Curso básico AO 1998. Silabus: 53-54.
33. Tiedeman J, Conolly J, Strates B, Lipiello. Treatment of non union by percutaneous injection of bone marrow and desmineralized bone matrix and experimental study in dogs. Clin Orthop 1991; (268): 294-302.
34. Tirso-Cepeda A. Aplicación de médula ósea autóloga por vía percutánea como inductor de la osteogénesis: modelo experimental.
35. Tiffit J. Initiation and enhancement of bone formation. Acta Orthop Scand 1987; (58): 673-684.
36. Van Vlasselaer P, Fallia N, Van Den Heuvel R, Dasch J, Malefijt R. Interleukin-10 stimulates hematopoiesis in murine osteogenic stroma. Clin Orthop 1995; (313): 103-114.
37. Wientroub S, Goodwin MB, M Kermosh MD. The clinical use of autologous marrow to improve osteogenic potential of bone grafts in pediatric Orthopedics. J Pediat Orthop 1989; 186: 190.
38. Wolff David, Victor M Goldberg, Sharon Stevenson. Histomorphometric analysis of the repair of a segmental diaphyseal defect with ceramic and titanium fibermetal implants. Effects of bone marrow. J Orthop Research 1994; 12: 439-446.