

INSTRUCCIÓN ORTOPÉDICA DE POSGRADO

Aloinjertos óseos

F. S. SILBERMAN

Hospital de Clínicas de Buenos Aires, Buenos Aires.

Los aloinjertos tisulares están imponiéndose en forma progresiva como una posibilidad terapéutica. Anualmente en los EE.UU., se realizan alrededor de 200.000 injertos. En Francia se estima que se emplean más de 6500 cabezas femorales y unos 250 aloinjertos masivos.

Antecedentes históricos

El primer aloinjerto óseo humano es atribuido a Macewen,²⁸ un cirujano escocés que utilizó en 1879 un fragmento de tibia para tratar una pseudoartrosis infectada de húmero en un niño (suponía que el periostio no era osteogénico, pero sí que era una fuente de irrigación). Judet²¹ en 1907 utilizó un injerto osteoarticular en forma experimental y contemporáneamente, Lexer²⁷ lo realizó en el hombre.

Desde 1905, Albee¹ fue quien difundió el procedimiento de preservar hueso a bajas temperaturas. Ya desde 1867, Oilier¹² había observado el efecto conservador del frío, pero corresponde el enorme mérito a Inclán,²² de Cuba, haber creado un banco de tejidos en 1942 con conservación a -4°C.

En 1949, Weaver⁵¹ fue el primero en utilizar hueso de donante cadavérico.

El hueso fue el primer tejido, fuera de la sangre, que fue liofilizado en 1951.

Ottolenghi,³⁴ en Argentina (1966), fue un verdadero precursor al utilizar injertos masivos para reemplazar tumores óseos, y su escuela continuó sus trabajos hasta el presente.

Duhamel¹³ hizo el primer intento experimental científico para esclarecer la osteogénesis y sostuvo que era por la acción del periostio. Haller⁵⁰ lo atribuyó a los vasos del periostio, lo que fue confirmado posteriormente por Flourens¹⁵ y en 1858 por Ollier,¹³ quien llegó a la conclusión de que el trasplante de hueso con su periostio permanece viable y osteogénico.

Sin embargo, sobre la base de numerosos trabajos (de 1893 a 1898), Barth (un estudiante de Marchand)^{5,6} sostu-

vo que el hueso trasplantado y su periostio morían y eran reemplazados por los tejidos circundantes.

Fueron muy importantes las investigaciones de Axhausen,⁴ quien sostuvo que el hueso trasplantado moría, pero no así el periostio, que era fuente de osteogénesis.

No han faltado otras hipótesis, sobresaliendo la de la metaplasia del tejido conectivo circundante, pero especialmente en las décadas de 1930 y 1940 aparecieron interesados en buscar sustancias o principios osteogénicos.³⁵

Por un lado, la permanente inquietud del hombre de investigar y perfeccionar y, por el otro, la necesidad del mejoramiento de las técnicas y los avances en los métodos terapéuticos en diferentes subespecialidades de la patología del aparato locomotor crearon la necesidad de contar con bancos de tejidos y de hueso, en particular. Esto tuvo su eclosión en la década pasada y en la actual, en las que se crearon los bancos como verdaderos laboratorios dentro de un hospital; adquirieron responsabilidad para poder ofrecer una suficiente garantía de calidad, casi comparable a la de las transfusiones de sangre.

Ha sido necesario establecer estándares o normas para el buen funcionamiento de los bancos que, en los países más desarrollados, emanaron de las asociaciones creadas a tal efecto (Asociación Americana de Bancos de Tejidos [AATB], la Asociación Europea de Bancos de Tejidos [EATB], etc.) y, en otros casos, mediante regulaciones y controles hechos por dependencias oficiales (en nuestro país, el INCUCAI, el ANMAT, etc.).

Es necesario insistir en los peligros que entraña la existencia de numerosos servicios de ortopedia que dicen tener bancos y que suelen consistir nada más que en un "freezer". Allí se conservan principalmente cabezas femorales extraídas, en la mayoría de los casos a sus propios pacientes, por fracturas (por lo general, de pacientes de edad muy avanzada), o por cirugías reconstructivas, para ser utilizadas en otras operaciones, a veces muy sofisticadas y complejas.

Tipos de injertos óseos (ventajas y desventajas)

El autoinjerto es el hueso tornado de una parte del esqueleto y transferido a otro lugar del mismo individuo.

El **aloinjerto** (antes llamado homoinjerto) es el hueso obtenido de un individuo y trasplantado a otro individuo de la misma especie, pero no genéticamente idéntico.

Recibido el 2-3-1999.

Correspondencia:

Dr. F. S. SILBERMAN
Paraguay 2302 11 °°3"
(1121) Capital Federal
Argentina

El **xenoinjerto** (antes llamado heteroinjerto) implica el trasplante de un hueso de una especie a otra especie (e.g., vacuno a humano).

El **singenético** (antes llamado isoinjerto) es hueso trasplantado de un individuo a otro de la misma especie, que es genéticamente idéntico, tales como gemelos monocigotas.

Los adjetivos referidos a estos injertos son, respectivamente, autogénico, alogénico, xenogénico y singénico.

Desde luego que al autoinjerto se lo considera como el más efectivo y carente del riesgo de transmisión de enfermedades. Al ser transferido rápidamente, sin necesidad de almacenarlo ni procesarlo, se sostiene que preserva células viables con mayor poder osteogénico. Lamentablemente, las técnicas modernas exigen una cantidad de injertos que no puede ser abastecida por el mismo individuo, además de que las zonas dadoras no están exentas de morbilidad.

Se han enumerado los siguientes inconvenientes para la obtención de autoinjertos:^{25,26,53}

- a) mayor tiempo de anestesia;
- b) mayor pérdida de sangre;^{3,29}
- c) dolor crónico de la zona dadora (25%);⁴⁰
- d) infección;
- e) lesión nerviosa;^{20,52}
- f) fractura de la zona dadora;^{16,37}
- g) inestabilidad sacroilíaca;¹⁰
- h) hernia;^{11,12}
- i) trastornos de la marcha;
- j) drenaje prolongado de la herida.

Los injertos vascularizados asegurarían mejor la viabilidad celular, pero su empleo está restringido por razones técnicas.

Por el contrario, los aloinjertos pueden ser almacenados en cantidad suficiente, no sólo para abastecer los distintos equipos del propio hospital, sino también de otros hospitales.

Del mismo modo, los aloinjertos pueden tener ventajas e inconvenientes, y son precisamente las normas o estándares a que hemos hecho referencia, los que deben minimizar los inconvenientes.

Es indudable que una de las principales ventajas es que los bancos pueden tener no solamente la cantidad deseada de injertos, sino que permite tener el tamaño y forma deseada, ya sea hueso congelado o liofilizado (*freezer-dried*, que puede ser mantenido por largo tiempo, aproximadamente 5 años, conservado a temperatura ambiente), esponjoso o cortical, tratado o no para su esterilización.

Sin embargo, los aloinjertos también pueden tener inconvenientes, tales como transmitir enfermedades, demorar su incorporación y ser inmunogénicos.³⁰

El aloinjerto, como todo injerto óseo, provee soporte

estructural, actuando como un enrejado o andamiaje para el crecimiento del hueso nuevo del huésped. El aloinjerto posee poca actividad osteogénica *per se* (si es que tiene alguna), es decir, es más "osteoconductor" que "osteoinductor".

No se ha demostrado que la disparidad del HLA (antígeno de histocompatibilidad) entre el dador y el receptor perjudique el resultado de los aloinjertos trasplantados a humanos.¹⁷

Si bien los resultados han sido excelentes desde este punto de vista, es posible que el procesado que incluye las técnicas de desgrasado, y la eliminación de médula disminuyan la posibilidad de inducir respuestas inmunes.

Se ha establecido, no obstante, que los aloinjertos liofilizados son menos inmunogénicos.^{7,16,17,21,31,39}

La transmisión de infección bacteriana o viral con aloinjertos criopreservados es de muy bajo riesgo.^{2,14,19,24} Por ejemplo, el riesgo de transmisión de HIV ha sido calculado en menos de 1 en un millón de injertos⁸ y es prácticamente nulo si el hueso es esterilizado por radiación (25 mR).

La infección bacteriana debida a contaminación del injerto es también muy baja. Puede deberse al dador o ser adquirida en el momento de la procuración, pero como se señala en la descripción del procesamiento, los injertos obtenidos, ya sea de dadores vivos (obtenidos durante operaciones) o de dadores cadavéricos (también obtenidos con los cuidados de asepsia de una intervención), son mantenidos en un freezer llamado de cuarentena a -20°C, a la espera de los resultados de laboratorio de bacteriología, micología y anatomía patológica.

Cuando se verifica que no están contaminados, se los pasa a un freezer similar llamado de "espera", para luego poder irradiarlos si se desea (irradiación gamma) y criopreservarlos a -80°C. Este freezer tiene una alarma conectada a una guardia permanente por si se modifica la temperatura.

De todas maneras, como se verá en las normas que se siguen fundamentalmente inspiradas en las establecidas por la AATB, y especialmente las de la EATB, es fundamental rastrear los antecedentes clínicos y las pruebas de laboratorio y de serología de los dadores, ya sean vivos o cadavéricos, y que incluyen:

- a) infección;
- b) enfermedad maligna;
- c) enfermedad neurológica, incluyendo demencia;
- d) enfermedad del tejido conectivo o vasculitis;
- e) utilización de altas dosis de corticoides;
- f) exposición a sustancias tóxicas;
- g) irradiación previa de los tejidos;
- h) riesgo de HIV y/o de hepatitis:
 - homosexual;
 - inyección no médica de drogas en los últimos 5 años;

- prostitución;
- posibilidad de contacto de sangre infectada;
- presidiario;
- historia previa de hepatitis;
- tatuajes.

Fisiología (biología) de los injertos

La acción biológica de los injertos óseos, aunque se da por conocida y ha sido descrita, en particular, en diferentes momentos de su evolución desde su aporte hasta su incorporación, creemos que puede afirmarse que pese a las últimas investigaciones, aún quedan por conocerse numerosos detalles. Desconocemos si en los injertos quedan osteocitos que tengan capacidad osteogénica, por lo menos en los autoinjertos que se colocan de inmediato,¹⁸ pero prácticamente los podemos descartar en los aloinjertos, ya sea crioconservados o liofilizados.⁹

Surge la pregunta de si son ellos los responsables de la osteoinducción o es, como pareciera desprenderse de las investigaciones de Urist y cols.,⁴¹⁻⁴⁹ de lo que podríamos llamar principios "activos" tales como las "proteínas morfogenéticas" (BMP).

Reiteramos que es necesario diferenciar QUE produce la osteogénesis (osteoinducción) de COMO se produce, que fue en realidad lo que Barth, Axhausen, etc. llamaron en alemán *schleichender ersatz*, que quiere decir

proceso de reemplazo de hueso nuevo, invadiendo al viejo, sin mediar proceso de reabsorción.

Esta expresión alemana fue traducida al inglés como *creeping substitution* que hoy podemos interpretar como la sustitución dinámica del hueso trasplantado por "hueso nuevo" (Fig. 1a, b, c y d) pero no entenderla como la capacidad "osteoinductiva" del hueso trasplantado.

En este proceso de *creeping substitution* ya hemos dicho que el hueso necrótico actúa como una trama o andamiaje para el desplazamiento de células del huésped que contribuirían progresivamente al proceso osteogénico, y de ahí el nombre de "osteoinductiva" a la actividad o papel desempeñado por el injerto.

La diferencia histológica más evidente entre el hueso esponjoso y el cortical es la velocidad de revascularización (más lenta en el cortical, siempre destinado a emplearse con una finalidad mecánica).

La segunda diferencia histológica es la iniciación de la actividad osteoclástica, más que la actividad osteoblástica.

Estudios recientes han aclarado el papel de las citoquinas en la proliferación y diferenciación celular. Estimulando niveles de citoquinas responsables de la proliferación y de la diferenciación de las células mesenquimáticas progenitoras en osteoblastos, aumenta significativamente la posibilidad de la osteogénesis.

La matriz ósea contiene cantidades significativas de

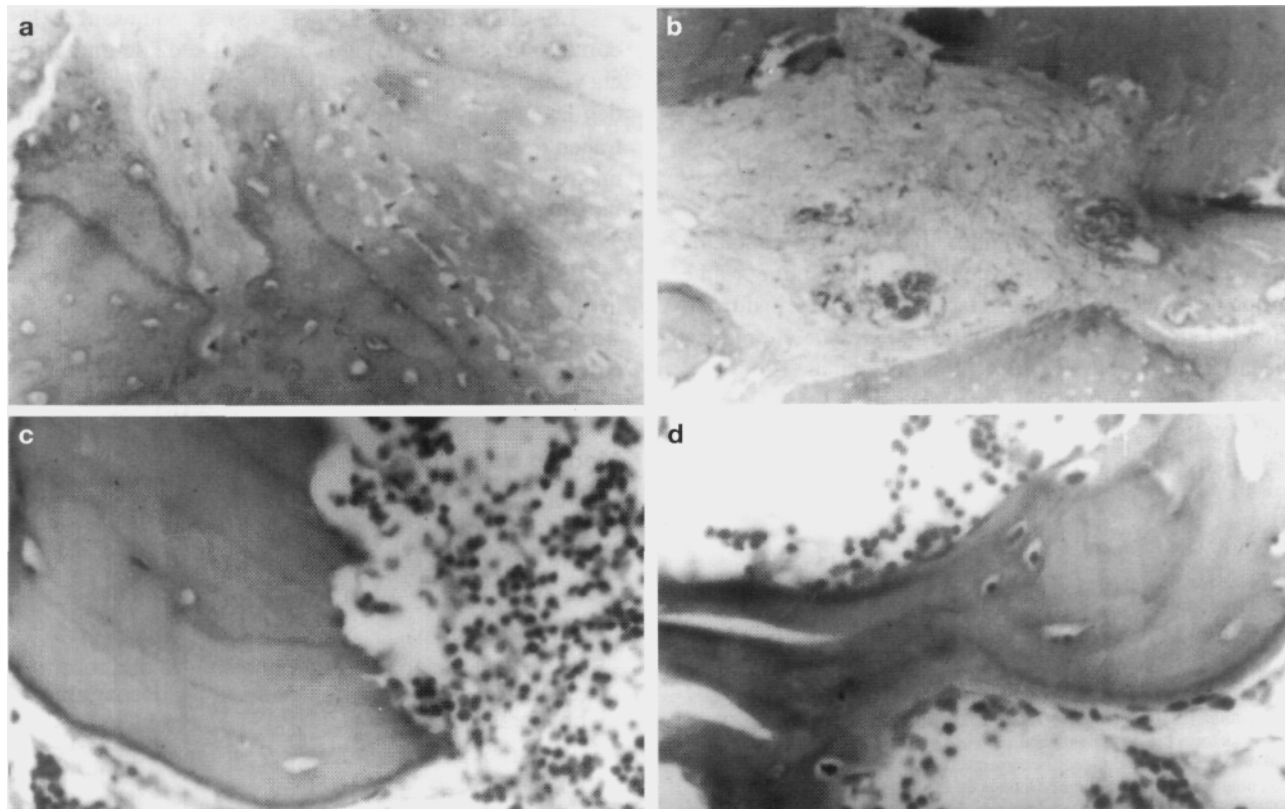


Figura 1. a) Aloinjerto óseo: hueso necrótico. b) Aloinjerto óseo: neovascularización (*creeping substitution*), c) Aloinjerto óseo: actividad osteoclástica. d) Aloinjerto óseo: hueso osteoide nuevo.

citoquinas osteogénicas, pero que están enmarcadas por el componente mineral del hueso y solamente liberadas lentamente cuando los osteoclastos disuelven la matriz.

Urist y cols, desarrollaron métodos para la remoción del mineral óseo, lo que provoca el doble efecto de suprimir los osteoclastos de la digestión mineral y de exponer importantes cantidades de citoquinas osteogénicas en la matriz. En este caso, la matriz puede participar en el proceso osteogénico efectuando una rápida diferenciación de una variedad de células mesenquimáticas en osteoblastos, y convirtiendo al aloinjerto en una matriz osteoinductiva (DBM = *demineralized bone matrix*). Urist (1965) observó que el hueso desmineralizado implantado en partes blandas de ratas indujo la formación de hueso. Estas investigaciones condujeron al aislamiento y caracterización de un nuevo grupo de citoquinas llamadas proteínas óseas morfogenéticas (BMP) presentes en la DBM, la cual es responsable de las propiedades osteoinductivas.

La formación ósea por la inducción de DBM se efectúa por medio de un intermediario cartilaginoso similar a la osificación endocondrial, tal como se hace en la reparación de una fractura.

La reparación y remodelación observadas durante la incorporación del injerto en un nivel celular son análogas a la homeostasis del hueso intacto y a la reparación fracturaría, y presumiblemente dependen de una cascada de factores en la circulación general.

El grupo más notable de moléculas asociadas con la inducción ósea y la osteogénesis son las BMP. Originalmente pensada como una simple molécula con un peso molecular de 17-22 kDa, la "familia" de BMP incluye por lo menos 7 glucoproteínas, 4 de las cuales inducen la formación ósea. Estas moléculas han sido aisladas, purificadas y sintetizadas.

Basados en la estrecha homología en la secuencia de aminoácidos, las BMP aparecen vinculadas al importante grupo de moléculas llamadas factores beta de transformación del crecimiento (TGF- β). Se sugiere que en una variedad de diferentes BMP y otras moléculas TGF- β influyen el reclutamiento, diferenciación y maduración de las células y los hechos que producen la incorporación del injerto.*

* Se han identificado varios factores locales de crecimiento comprometidos en la reparación de una fractura. Incluyen el factor beta transformador del crecimiento (TGF- β), el factor de crecimiento tipo insulina (IGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de necrosis tumoral (TNF), citoquinas (e.g., interleuquina [IL]) y 7 proteínas morfogenéticas óseas (BMP). Estos factores de crecimiento son secretados por células inflamatorias y no inflamatorias. Han sido identificados macrófagos como una fuente primaria de citoquinas y producción de factores de crecimiento. TGF- β , FGF, IL y otras citoquinas son sintetizadas por macrófagos. La desgranulación plaquetaria durante la formación del hematoma es una importante fuente de TGF- β y PDGF extracelular. Otras fuentes incluyen osteoblastos y la propia matriz ósea.

Es importante reconocer que la "incorporación" es un esfuerzo compartido entre el injerto óseo y el huésped. El huésped contribuye con los vasos sanguíneos y con la mayoría, si no todas, de las células requeridas para la "incorporación".

Por lo tanto, el hueso regenerado es del destinatario, lo que es importante cuando se considera el destino de los aloinjertos.

Urist (1994)⁴⁹ sugirió que la osteoinductividad de los injertos humanos comienza a decrecer después de los 40 años de edad del dador. También, cuanto menor es la edad del receptor, mejor responde a los implantes de DBM. Después de la muerte, el potencial osteoinductivo es destruido por la acción de proteasas endógenas. La actividad es preservada por el almacenado a -4°C .

Se ha discutido si el tamaño de la partícula puede tener consecuencias sobre la capacidad autoinductiva, así como los distintos medios para su esterilización (autoclave, irradiación y/o óxido de etileno) y/o la liofilización.

El primer uso clínico de DBM se lo vincula con la comunicación de Senn³⁸ en 1889, que utilizó ácido clorhídrico para esterilizar un xenoinjerto, pero su utilización debe establecerse en la década de 1970 después de los trabajos de Urist y cols., especialmente en cirugía máxilo-facial.

Conclusión

Los aloinjertos óseos son tejidos, como la sangre, las córneas, la piel, las válvulas cardíacas, etc., de importancia vital para ser trasplantados, siempre y cuando se guarden las normas que garanticen una calidad y que no entrañen riesgos. Merced a los bancos, se puede disponer de una provisión suficiente para permitir el desarrollo de terapéuticas modernas, debido a su capacidad osteoinductiva y en especial osteoconductiva.

Este enorme progreso aún está a la espera de nuevas investigaciones, tanto para la mejor comprensión de su fisiopatología, como por la posibilidad de hallar nuevos recursos para la solución de problemas aún no resueltos.

Modelo de un banco de hueso

Oficina administrativa computarizada y archivos (fichas de donantes vivos y cadavéricos, fichas del receptor, lista de espera, etc.): Separada por una pared del área de procesado.

Área de procesado:

- Sala de liofilización: área de transferencia con toilette y placard con equipos de ropa de cirugía, descartables y botineras.
- Sala de frío: 2 freezers de -20°C , 1 freezer de -80°C con alarma a distancia.
- Sala de procesado: lámpara ultravioleta, aire acondicionado y máquina lavadora de injertos.
- Sala de depósito.

Informes de laboratorio obtenidos: HIV I y II, hepatitis B y C, anticore hepatitis B, VDRL, HTLV I y II, toxoplasmosis, chagas (ELISA y Anderson).

Irradiación para esterilización en la planta de CNEA (Centro Nacional de Energía Atómica de Ezeiza) por una fuente de cobalto 60 sumergido en agua desmineralizada.

Previo "bioburden", se irradia con 15 kGy para partes blandas y 25 kGy para el hueso.

Staff: Director (autorizado por INCUCAI)
Subdirector
Comité de prioridades
Anatomopatólogo
Técnica
Residentes

Referencias bibliográficas

1. **Albee, FH:** Discussion of the preservation of tissues and its application in surgery. *J Am Med Assoc*, 59: 527, 1912.
2. **Asselmeier, MA; Caspari, RB, y Bottenfield, S:** A review of allograft processing and sterilization techniques and their roles in transmission of human immunodeficiency virus. *Sports Med [Am]*, 21A: 170-175, 1993.
3. **Aurori, BF; Weierman, RJ; Lowell, HA,** y cols.: Pseudoarthrosis after spinal fusion for scoliosis. A comparison of autogeneic and allogeneic bone grafts. *Clin Orthop*, 199: 153-158, 1985.
4. **Axhausen, G:** Histologische untersuchungen uber knochen transplantation am menschen. *Denksche Zeitschr F Chir*, 91: 388-428. 1907.
5. **Barth, A:** Uber histologische befunde nach knoche nimplantationem. *Arch F Klin Chir*, 46: 409-417, 1893.
6. **Barth, A:** Die entstehung und das waschsthum der freien gelenkkorper - Eine histologisch - Klinische studie. *Arch F Klin Chir*, 56: 507-518, 1898.
7. **Brooks, DB; Heiple, KG; Herndon, CH, y Powell, AE:** Immunologic factors in homogenous bone transplantation. IV. The effect of various methods of preparation and irradiation on antigenicity. *J Bone Joint Surg [Am]*, 45A: 1617-1626, 1963.
8. **Buck, BE; Malinin, TI, y Brown, MD:** Bone transplantation and human immunodeficiency virus; an estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Clin Orthop*, 240: 129-136, 1989.
9. **Burchardt, H:** Si las células osteogénicas son descendientes de las células sobrevivientes transplantadas o células del huésped es aún un punto controvertido. *Clin Orthop*, 18: 187-196, 1987.
10. **Coventry, MB, y Tapper, EM:** Pelvic instability. A consequence of removing iliac bone for grafting. *J Bone Joint Surg [Am]*, 54A: 83-101, 1972.
11. **Cowley, SP, y Abderson, LD:** Hernias through donor sites for iliac bone grafts. *J Bone Joint Surg [Am]*, 65A: 1023. 1983.
12. **Hallis, JH, y Lyttle, JA:** Strangulated lumbar hernia and volvulus following removal of iliac crest bone graft. *Acta Orthop Scand*. 46: 230-233. 1975.
13. **Duhamel, HL:** *Sur le développement et la crue des or des animaux*. Men. de l'Acad Roy. des Sciences. Paris: 55: 357-370, 1742.
14. **Eastlund, T:** Infectious disease transmission through cell, tissue and organ transplantation. Reducing the risk through donor selection. *Cell Transplant*, 1995 (en prensa).
15. **Flourens, P:** *Recherches sur le développement des or et des dents*. Annales de Museum d'Histoire Naturelle, 1842.
16. **Friedlaender, GE, y Horowitz, MC:** Immune responses to osteo-chondral allografts: Nature and significance. *Orthopaedics*, 15: 1171-1175. 1992.
17. **Golberg, VM; Powell, A; Schaffer, JW,** y cols.: Bone grafting: Role of histocompatibility in transplantation. *J Orthop Res*. 3: 389. 1985.
18. **Goldberg, VM, y Stevenson, S:** Biology of bone and cartilage allografts. En: **Czitrom, AA, y Gross, AE** (eds.). *Allografts in Orthopedic Practice*. Nueva York: Williams & Wilkins; 1-13, 1991
19. **Gottesdiener, KM:** Transplanted infections: Donor-to-host transmission with the allograft. *Ann Intern Med*, 110: 1001-1010. 1989.
20. **Guha, SC, y Poole, MD:** Stem fractures of the iliac bone with subfascial femoral neuropathy: Unusual complication at the graft donor site - a case report. *Br J Plast Surg*, 36: 305-306, 1983.
21. **Heiple, KG; Chase, SW, y Herndon, CH:** A comparative study of the healing process following different types of bone transplantation. *J Bone Joint Surg [Am]*, 45A: 1593-1616, 1963.
22. **Inclan, A:** The use of preserved bone graft in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg*, 24A: 81 -96, 1942.
23. **Judet, H:** Essai sur le greffe des tissus articulaires. *Commp Rend Acad d Sciences Paris*, 146: 193, 1908.
24. **Kakaiya, R; Miller, W, y Gudino, MD:** Tissue transplant-transmitted infections. *Transfusion*, 31: 277-284, 1991.
25. **Kurz, LT; Garfin, SR, y Booth, RE:** Harvesting autogenous iliac bone grafts. A review of complications and technique. *Spine*, 14: 1324-1331, 1989.
26. **Laurie, SW; Kaban, LB; Mulliken, JB, y Murray, JE:** Donor site morbidity after harvesting rib and iliac bone. *Plast Reconstr Surg*. 73: 933-938, 1984.
27. **Lexer, E:** Joint transplantation and arthroplasty. *Sing Gynecol Obstet*, 40: 782, 1925.
28. **Macewen, W:** Observations concerning transplantation of bone. *Proc Roy Soc London*, 32: 232, 1881.
29. **Montgomery, DM; Aronson, DD, y Lee, CL:** Posterior spinal fusion for cerebral palsy: A comparison of allograft and autograft bone. *Orthop Trans*. 14: 806-807, 1990.
30. **Muscolo, DL; Caletti, E; Schajowiez, F; Santini Araujo, E, y Makino, A:** Tissue-typing in human massive allografts of fro/en bone. *J Bone Joint Surg*, 69A: 583, 1987.
31. **Oikarinen, J:** Experimental spinal fusion with decalcified bone matrix and deep-frozen allogeneic bone in rabbit. *Clin Orthop*. 162: 210-218, 1982.
32. **Ollier, L:** De la greffe osseuse chez l'homme. *Arch Physiol Norm Path*, 1:166-180. 1889.
33. **Ollier, L:** De la production artificielle des or an moyen de la transplantation de parióste et des greffes ossenses. *Comp Rend Soc Biol*, 5: 145, 1858.
34. **Ottolenghi, CE:** Massive osteoarticular bone grafts. *J Bone Joint Surg*, 48B: 646, 1966.
35. **Ray, RD; Degge, I; Gloyd P, y Mooney, G:** Bone regeneration and experimental study of the bone - Grafting materials. *J Bone Joint Surg*, 34A: 638-647, 1952.

36. **Reale, F; Gambacorta, D, y Mencatini, G:** Iliac crest fracture after removal of two bone plugs for anterior cervical fusion. *J Neurolurg.* 51: 560-561, 1979.
37. **Reynolds, AF; Turner, PT, y Loesser, JD:** Fracture of the anterior iliac spine following anterior cervical fusion using iliac crest. *J Neurosurg,* 48: 809-810, 1978.
38. **Senn, N:** On the healing of aseptic bone cavities by implantation of antiseptic decalcified bone. *Am J Med Sciences,* 98: 219-243, 1889.
39. **Stevenson, S, y Horowitz, MC:** Current concepts review. The response to bone allografts. *J Bone Joint Surg [Am],* 74A: 939-950, 1992.
40. **Summers, BN, y Esisenstein, SM:** Donor site pain from the ilium. A complication of lumbar spinal fusion. *J Bone Joint Surg [Am],* 71B: 677-680, 1989.
41. **Urist, MR:** Osteogenetic potency and new-bone formation by inducty in transplants. / *Bone Joint Surg,* 34A: 443, 1952.
42. **Urist, MR:** The physiologic basis of bone graft surgery. *Clin Orthop,* 1: 207, 1953.
43. **Urist, MR:** The local physiology of bone repair by induction. *Am J Surg,* 85: 444, 1953.
44. **Urist, MR:** Bone formation by autoinduction. *Science,* 150: 893, 1965.
45. **Urist, MR; Silverman, BF; Buring, K; Dubuc, FL, y Rosenberg, IM:** The bone induction principle. *Clin Orthop Rel Res,* 53: 243, 1967.
46. **Urist, MR, y Hernández, A:** Excitation transfer in bone. *Arch Surg,* 109: 486, 1974.
47. **Urist, MR; Conover, MA; Lietze, A, y cols.:** *Partial purification and characterization of bone morphogenetic protein hormonal control of calcium metabolism.* Amsterdam Excerpta Medica, 307, 1981.
48. **Urist, MR; Delange, RJ, y Fineman, GA:** Bone cell differentiation and growth factors. *Science,* 220: 680, 1983.
49. **Urist, MR:** *The search for and discovery of BMP. Bone grafts, derivatives and substitutes.* Oxford: Butterworth Hienemann; 315-362, 1994.
50. **Von Haller, A:** *Experimenta de ossiumformatione.* Opera minora-Lausanne, 1763.
51. **Weaver, JM:** Experiences in the use of homogeous (Bone-Bank). *Bone Joint Surg,* 31 A: 788-792, 1949.
52. **Wickel, AM, y Habal, MB:** Meralgia paresthetica: A complication of iliac bone procurement. *Plast Reconstr Surg,* 60: 572-574, 1977.
53. **Younger, EM, y Chapman, MW:** Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Surg,* 3: 192-195, 1989.