

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA, GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA
UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**ALOINJERTOS ÓSEOS ESTRUCTURALES EN
TUMORES ÓSEOS DE HUESOS LARGOS. EXPERIENCIA
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “VIRGEN DE LA
ARRIXACA”.**

Memoria que presenta D. JUAN JOSÉ LÓPEZ MARTÍNEZ para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía.

**DIRECTORES:
Dr. PABLO PUERTAS GARCÍA-SANDOVAL
Dr. JUAN ÁNGEL FERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**

Este trabajo va dedicado en su totalidad a mi padre, que desde arriba ha tecleado cada una de las palabras que aquí se muestran. Su apoyo y sus ánimos antes de marcharse fueron claves para comenzar este trabajo y su finalización es la mejor muestra de agradecimiento que puedo tener hacia él. Va por ti papá.

Mis agradecimientos a mi madre M^a Carmen, a mi hermana Mamen y a mi hermano Alberto, por todo lo que me han dado y porque somos más fuertes que nunca.

A Lucía, porque sin ella nada de esto habría sido posible, por su entendimiento y comprensión, por su apoyo incansable, por su cariño y por tantos días en soledad por la realización de este trabajo.

Al Dr. Puertas por su dedicación en la elaboración de mi tesis y por todos sus consejos en la práctica de la Medicina.

Al Dr. J.A. Fernández por su ayuda imprescindible para que este trabajo haya salido a la luz.

Al Dr. Calatayud, por su enseñanza continua de la patología tumoral y por enseñarme la ciencia que no se escribe en los libros.

A todo el servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Virgen de la Arrixaca, encabezado por mi jefe el Dr. Carlos Clavel, a todos mis adjuntos, a

todos mis compañeros de residencia, a todo el personal de planta, personal de quirófano y personal de Urgencias, a nuestras secretarias y a todos los compañeros de la industria médica que han colaborado en mi formación.

A mis amigos y a toda la gente que me aprecia.

<u>I. INTRODUCCIÓN.</u>	8
<u>II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE LA TESIS.</u>	10
<u>III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.</u>	11
1. DEFINICIÓN. TIPOS DE ALOINJERTOS ÓSEOS.	
2. HISTORIA DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS.	
3. TIPOS DE ALOINJERTOS ÓSEOS.	
4. INDICACIONES PARA EL EMPLEO DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS.	
5. INCORPORACIÓN DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS.	
5.1. FASES DE LA INCORPORACIÓN DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS	
6. FUNCIONES DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS.	
7. RESULTADOS DEL EMPLEO DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS.	
7.1. RESULTADOS CLÍNICOS DEL EMPLEO DE ALOINJERTOS	
7.2. RESULTADOS RADIOLÓGICOS DEL EMPLEO DE ALOINJERTOS.	
7.3. RESULTADOS HISTOLÓGICOS DEL EMPLEO DE ALOINJERTOS.	
7.4. RESULTADOS FUNCIONALES DEL EMPLEO DE ALOINJERTOS.	
7.4.1. ESCALA MANKIN	
7.4.2. ESCALA EVACOM. H.U.V.A	
8. PECULIARIDADES DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS EN CIRUGÍA TUMORAL.	
9. COMPLICACIONES DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS EN CIRUGÍA TUMORAL.	
10. APLICACIONES DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS EN CIRUGÍA NO TUMORAL.	

- 10.1. SEGÚN LOCALIZACIÓN.
- 10.2. SEGÚN PATOLOGÍA SUBYACENTE.

11. EL BANCO DE TEJIDOS ÓSEOS.

- 11.1. ¿QUÉ ES UN BANCO DE TEJIDOS ÓSEOS?
- 11.2. ¿A QUIÉN BENEFICIA?
- 11.3. SELECCIÓN DE DONANTES.
 - 11.3.1. DETECCIÓN DEL DONANTE.
 - 11.3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL DONANTE.
 - 11.3.3. ANÁLISIS SEROLÓGICOS DEL DONANTE.
- 11.4. TÉCNICA DE OBTENCIÓN DE ALOINJERTOS ÓSEOS.
- 11.5. FUTURO DE LOS BANCOS DE HUESOS.

12. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA PATOLOGÍA TUMORAL MEDIANTE ALOINJERTOS ÓSEOS.

- 12.1. PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA.
- 12.2. TÉCNICA QUIRÚRGICA.

13. PATOLOGÍA TUMORAL SUBSIDIARIA DE TRATAMIENTO MEDIANTE ALOINJERTOS ÓSEOS ESTRUCTURALES.

- 13.1. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES ÓSEOS PRIMARIOS.
- 13.2. ESTADIAJE DE ENNEKING.
- 13.3. OSTEOSARCOMAS.
- 13.4. TUMOR CÉLULAS GIGANTES.
- 13.5. CONDROSARCOMA.
- 13.6. SARCOMA EWING.

13.7. OSTEOLASTOMA.

13.8. METÁSTASIS ÓSEAS.

IV. PACIENTES Y MÉTODO 119

1.1. PACIENTES.

1.2. DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN.

1.3. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO.

1.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ALOINJERTOS.

4.2. PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA.

4.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA.

V. MÉTODO ESTADÍSTICO 140

VI. RESULTADOS 141

1. DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.

2. MORBILIDAD.

3. COMPLICACIONES.

4. RESULTADOS FUNCIONALES.

5. RESULTADOS DE OSTEINTEGRACIÓN ALOINJERTO-HUÉSPED.

6. TASAS DE RECIDIVA TUMORAL.

7. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES.

8. SUPERVIVENCIA DE LOS ALOINJERTOS. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO.

VII. DISCUSIÓN 169

VIII. CONCLUSIONES 184

IX. ANEXOS 187

1. ANEXO 1.
2. ANEXO 2.

X. BIBLIOGRAFÍA 189

I. INTRODUCCIÓN.

La evolución constante de la medicina ha supuesto la aparición y el desarrollo de nuevas tecnologías que han permitido mejorar los resultados obtenidos en el tratamiento de las diferentes patologías. Al igual que en otras disciplinas médicas, el enfoque inicial en el manejo de la cirugía oncológica consiste en preservar la vida y limitar el daño ocasionado manteniendo la funcionalidad del miembro afecto en la medida de lo posible. Sin embargo, la medicina actual exige, además, la optimización de la calidad de vida evitando al máximo las complicaciones atribuibles a los tratamientos y el minimizar el uso de procedimientos de mutilación como las amputaciones. En este sentido, uno de los avances más importantes de los últimos cincuenta años ha sido el desarrollo de los bancos de hueso y tejidos cuyo impacto es de tal magnitud que una gran cantidad de las cirugías que se realizan hoy en día en los mejores centros de cirugía ortopédica son posibles gracias a la disponibilidad de aloinjertos óseos y tendinosos. De este modo, en los últimos años, con el avance de la quimioterapia, las nuevas tecnologías de criopreservación de tejidos y el desarrollo de nuevos instrumentos y técnicas quirúrgicas en el tratamiento de los tumores, han cambiado los planteamientos de la cirugía oncológica ósea, lo que hace que la amputación sea cada vez menos frecuente y prosperen técnicas más conservadoras (1,2).

En la cirugía tumoral se requieren resecciones extensas que precisan de una compleja reconstrucción, para la cual se pueden proponer diferentes alternativas como las endoprótesis y el trasplante óseo, autólogo o alogénico (3, 4).

En el año 1993 se inician en nuestro centro estas técnicas de reconstrucción de los defectos óseos mediante el uso de aloinjertos estructurales por el Dr. Calatayud, siendo el tratamiento de elección en la cirugía reconstructiva tumoral debido a los resultados satisfactorios desde el punto de vista funcional. En esta memoria se examinan minuciosamente todos los casos realizados y se exponen los resultados de nuestra serie.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE LA TESIS.

El uso de aloinjertos óseos en patologías que precisen de cirugía reconstructiva por grandes defectos óseos ha supuesto un gran avance en el campo de la cirugía oncológica, lo que ha sido posible gracias a las mejoras técnicas y a los grandes avances en inmunología, permitiendo la obtención, manejo y uso de los aloinjertos óseos con seguridad.

La aplicación de los aloinjertos óseos ha supuesto un cambio en el enfoque del tratamiento de los tumores óseos ya que se pueden obtener idénticos resultados con menor agresividad para el paciente y con una mejora evidente de la calidad de vida.

Nuestro objetivo es describir, mediante un estudio descriptivo, nuestra experiencia en el manejo de los aloinjertos óseos estructurales en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia tanto en lo que se refiere a la técnica quirúrgica empleada como a la propia patología tumoral, valorando los resultados obtenidos.

III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

1. DEFINICIÓN. TIPOS DE ALOINJERTOS ÓSEOS.

Los aloinjertos óseos estructurales son trasplantes de hueso cortical de un individuo (donante cadáver) a otro individuo (receptor) de la misma especie, pero que no es gemelo idéntico (5). Otros tipos de injertos son el autoinjerto, que es un injerto que se aplica al mismo individuo del cual se ha extraído, y el xenoinjerto, que es el trasplante a un individuo de otra especie (5).

2. HISTORIA DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS.

La inquietud científica por el uso de tejido óseo en cirugías reconstructivas no es un evento reciente. Se le atribuye al cirujano holandés Job Janszoon Van Meekeren (1611- 1666) el primer trasplante de hueso exitoso (6), incluyéndose dicho reporte en el capítulo inicial de su obra póstuma publicada en 1668 y después traducida al latín en 1682. En él relata el caso que le fue comunicado por un clérigo llamado Engebert Sloom, quien se enteró del mismo a través de una carta que recibió de Johannes Kraanwinkel, un miembro de la Sociedad Evangélica de Moscú. El caso ocurrió en Moscú donde un noble llamado Butterlijn sufrió una herida en la cabeza durante una pelea con un tártaro, provocándole la pérdida de un fragmento óseo del cráneo, situación ante la cual el cirujano que le atendió (sin mencionar el nombre) tomó un fragmento del cráneo de un perro, lo moldeó para darle la forma del defecto craneal del paciente y lo colocó en dicho defecto. Tras la intervención, el paciente logró una recuperación completa y

empezó a divulgar los pormenores del procedimiento entre sus familiares y amigos hasta que el caso llegó a conocimiento de la Iglesia y fue excomulgado, ya que se consideraba que “la cabeza humana era demasiado pura para recibir el hueso de un animal”. Por ello, y deseando ser nuevamente acogido en el seno de la Iglesia, solicitó al cirujano que le retirara el fragmento óseo trasplantado, lo cual resultó imposible, ya que al tratar de realizar el procedimiento se encontró que el injerto estaba totalmente integrado.

No obstante, algunos especialistas como el profesor Mankin atribuyen el primer aloinjerto óseo a San Cosme y a San Damián que, varios siglos antes, implantaron la pierna del cadáver de un africano a un blanco que había sufrido una amputación. El episodio es narrado así por Santiago de la Vorágine en la “*Leyenda Dorada*”, titulado como el “*Milagro de San Cosme y San Damián*”, que relatamos a continuación:

El papa Félix, abuelo cuarto de san Gregorio, construyó en Roma una magnífica iglesia en honor de los santos Cosme y Damián. Un hombre, encargado de la limpieza y vigilancia de este templo, cayó enfermo de un cáncer que al cabo de cierto tiempo le corroyó totalmente la carne de una de sus piernas. Cierta noche, mientras dormía, soñó que acudían a su lecho los santos Cosme y Damián provistos de medicinas y de los instrumentos necesarios para operarle; pero antes de proceder a la operación uno de ellos pregunta al otro: -¿Donde podríamos encontrar carne sana y apta para colocarla en el lugar que va a quedar vacío al quitarle la podrida que rodea los huesos de este hombre?

El otro le contesto: -Hoy mismo han enterrado a un moro en el cementerio de san Pedro ad Vincula; ve allí, extrae de una de las piernas del muerto la que le haga falta, y con ella supliremos la carroña que tenemos que raerle a este enfermo.

Uno de los santos se fue al cementerio, pero, en vez de cortar al muerto la carne que pudiera necesitar, cortole una de sus piernas y regreso con ella; amputó luego al enfermo la pierna que tenia dañada, colocó en su lugar la del moro, aplico después un unguento al sitio en que hizo el injerto, y seguidamente los dos santos se fueron al cementerio con la pierna que habían amputado al sacristán y la dejaron en la sepultura del moro, al lado de su cadáver. Cuando el sacristán despertó, quedó extrañado al no sentir los dolores que habitualmente le aquejaban; palpose la pierna que solía dolerle, y, como al palparla no notara molestia alguna, encendió una candela y a la luz de ella advirtió que la pierna estaba completamente sana. Su asombro fue tan grande que llegó a sospechar que estaba soñando o que no era él en persona el que se hallaba acostado en aquel lecho, sino otro que le hubiese suplantado; pero al reflexionar y darse cuenta de que era verdaderamente él y de que no estaba soñando, loco de alegría saltó de la cama, despertó a sus familiares, les refirió lo que aquella noche había soñado, y les mostró cómo lo que el creía un sueño había sido una realidad, puesto que estaba completamente sano. Hecho público el suceso, algunas personas acudieron al cementerio, abrieron la tumba del moro y comprobaron que al cadáver le faltaba una de sus piernas, y que junto al resto de su cuerpo se hallaba la cancerosa que los santos habían amputado al sacristán.



Figura 1. El milagro de San Cosme y San Damián de Totana. Óleo de Pedro Berruguete, Real Colegiata de Burgos.



Figura 2. Ilustración del reimplante al Papa Félix. Óleo Jaime Huguet.

El primer aloinjerto óseo de miembros fue realizado por William MacEwen (7), cirujano escocés quien en 1879 trató a un paciente de 3 años de edad con un cuadro de osteomielitis humeral con pseudoartrosis. MacEwen realizó la resección del tejido infectado, realizando la reposición del defecto con injerto óseo de tibia obtenido de un niño con raquitismo. Tras un seguimiento de 7 años se produjo una mejoría total del cuadro, caso por el cual se le proporcionó reconocimiento internacional al cirujano y reavivó el interés en los injertos óseos, postulando las siguientes conclusiones:

- Los injertos óseos entre humanos viven y crecen.
- Todos los elementos óseos deben ser incluidos en el injerto.
- La división del hueso en fragmentos pequeños mejora la incorporación del injerto.
- El injerto debe ser implantado en condiciones de asepsia.

Todas estas condiciones, con excepción de la primera, son coincidentes con el conocimiento actual relativo a la incorporación de los injertos óseos (7,8).

Paralelamente a su utilización clínica se realizaron descubrimientos fundamentales en los aspectos básicos de la biología de los injertos óseos durante la segunda mitad del siglo XIX y los albores del siglo XX, teniendo como principales exponentes a investigadores como Ollier, cirujano francés quien acuñó los conceptos de autoinjerto, aloinjerto y xenoinjerto. Barth en Alemania y Curtis en USA, trabajando independientemente, publican sus trabajos en 1893 sobre injertos óseos. Barth es el primero en observar el proceso de necrosis de los injertos óseos en sus estudios histológicos, determinando el concepto de “*schleichenden ersatz*” (9). Este corresponde a la necrosis del injerto, la reabsorción del hueso necrótico y la subsecuente neoformación ósea. De esta forma, considera que los injertos no tienen propiedades osteogénicas. Por su lado, Curtis presenta sus experiencias con injertos óseos en cuatro

pacientes (10). En tres casos utiliza hueso descalcificado para tratar defectos cavitarios y en el cuarto caso resuelve una pseudoartrosis de tibia con autoinjerto de peroné. Postula que los injertos óseos proporcionan una estructura de soporte temporal que permite la neoformación ósea, definiendo, de esta manera, el concepto de osteoconducción.

En 1907, Huntington publica un método que permite solucionar defectos segmentarios tibiales transfiriendo localmente un segmento de peroné con su vascularización conservada, de esta manera soslaya las dificultades inherentes al empleo de los injertos óseos (11). Sin embargo, esta opción sólo tiene utilidad para resolver lesiones específicas, y la posibilidad de ampliar sus indicaciones se presenta seis décadas después con el desarrollo de la microcirugía. Un año después, en 1908, Buchmann presenta las primeras autoartroplastias biológicas en dos casos de anquilosis de codo. Para ello reseca la articulación cúbito humeral y la reemplaza por la primera articulación metatarsofalángica logrando una recuperación parcial de la movilidad del codo comprometido (12). Ese mismo año, Lexer publica el caso de un trasplante de una hemiarticulación, y gracias, entre otros, a trabajos posteriores del mismo autor se inicia un interés creciente de los cirujanos ortopédicos de comienzos de siglo XX por el empleo de los aloinjertos masivos para la reconstrucción de los grandes defectos esqueléticos (13).

En 1914, Phemister describe en un trabajo sobre injertos óseos realizados en perros, el proceso de “*creeping substitution*” del hueso necrótico, confirmando el fenómeno que antes Barth había denominado “*schleichenden ersatz*”, y que nosotros podríamos llamar “*sustitución por arrastre*”. Considera que una parte de las células del injerto óseo siguen vivas, lo que le otorga propiedades osteogénicas. Además, postula

que la incorporación de los injertos es favorecida con la fragmentación de las piezas, pues así sobrevive un mayor número de células, dado que el aumento de superficie favorece su nutrición (14). Es en ese mismo año 1914 cuando Josef Horak publica el uso de hueso procedente de cadáver para reconstruir una resección de un sarcoma. En su publicación ya habla de que es necesario que el donante esté completamente sano y no contenga ninguna sustancia infecciosa que pueda pasar al receptor (7). Un año después, en 1915, Albee publica un libro sobre cirugía de los injertos óseos, recogiendo los conocimientos de la época y confirmando la utilidad de los autoinjertos (15).

Es en 1925 cuando Lexer presenta la primera serie clínica de aloinjertos con un seguimiento de 20 años, encontrando resultados satisfactorios en el 50 % de los 23 casos en que realiza un trasplante osteoarticular (16). Para ello utiliza como injerto hueso fresco procedente de pacientes amputados o de cadáveres.

El ulterior desarrollo de tecnologías que permitieron la recuperación, procesamiento y almacenamiento de tejido óseo, y la detección de agentes infecciosos, llevó al surgimiento de los bancos de hueso y tejidos como instituciones especializadas en proveer injertos óseos para múltiples procedimientos en ortopedia y otras especialidades, siendo en 1942 cuando Inclán reporta su experiencia con la implantación de huesos preservados, siendo reconocido como el fundador del primer banco de huesos (17). Presenta una serie de 52 casos, de los cuales en 43 pacientes utiliza autoinjertos conservados, en 8 casos aloinjertos y en 1 paciente emplea huesos de un feto de nueve meses, obteniendo resultados comparables con los del autoinjerto fresco. Para la conservación almacena el tejido óseo en bolsas estériles con sangre citratada o solución de Ringer a una temperatura de 2 a 5 °C, durante un periodo que oscila entre 1 y 63 días.

En 1946, Wilson funda el banco de huesos del Hospital for Special Surgery de Nueva York (18). Las piezas proceden de intervenciones quirúrgicas donde es necesario resecar hueso, las que son almacenadas a - 27 °C en bolsas estériles. Es el primero que plantea la necesidad de organizar un banco de huesos con una metodología adecuada, selección rigurosa de los donantes y controles microbiológicos seriados .

En España, es en 1953 cuando Sanchís Olmos publica la experiencia del primer banco de huesos nacional, el cual había sido fundado dos años antes en el Hospital Provincial de Madrid, empleando huesos provenientes de amputaciones, en ocasiones traumáticas y otras por gangrenas gaseosas y conservándolas con Timerosal (19). Ese mismo año se constituyó el Banco Nacional de Huesos como una sección del Instituto de Hematología y Hematoterapia del Hospital Provincial de Madrid (20, 21).

En la década de los 50 comienzan a publicarse estudio acerca de la inmunogenicidad de los aloinjertos , definiendo Bonfiglio en 1955 la inmunogenicidad de los aloinjertos tras los estudios realizados en conejos, determinando que un segundo aloinjerto en el mismo animal genera una respuesta inflamatoria mayor (22), y demostrándose en 1963 por Burwell que el hueso almacenado durante una semana a una temperatura de -20 °C tiene menor inmunogenicidad (23). De esta forma, la congelación se transforma en el método más utilizado para la conservación de los injertos óseos (24, 25).

Es en la década de los 60 cuando empiezan a aparecer grandes series de casos de reconstrucción con aloinjertos tras la constatación empírica de que la congelación y descongelación de los mismos reducía significativamente la respuesta inmune. En 1965 y 1970, Ottolenghi y Volkov publican, respectivamente, sus experiencias en el reemplazo óseo y articular con alotransplantes óseos masivos (26, 27).

En estas primeras series ya se pudo valorar que las técnicas de reconstrucción con aloinjertos proporcionaban resultados alentadores pero no estaban exentas de complicaciones frecuentes y graves, como la infección, fracturas o la reabsorción del injerto (27, 28).

3. TIPOS DE ALOINJERTOS ÓSEOS.

Por regla general, los aloinjertos se clasifican:

- Según composición histológica:
 - a) Esponjosos
 - b) Cortical
 - c) Córtrico-esponjosos
 - d) Osteocondral

- Según conformación:
 - a) Estructurales.
 - b) No estructurales

- Según técnica de procesamiento o conservación:
 - a) Vascularizados
 - b) No vascularizados:
 - i. Frescos

- ii. Congelados
- iii. Liofilizados
- iv. Deshidratados
- v. Irradiados
- vi. Desmineralizados

Todas las presentaciones de los aloinjertos mantienen la capacidad osteoconductoras pero sólo los aloinjertos congelados y desmineralizados conservan además propiedades osteoinductoras (29).

El aloinjerto de hueso esponjoso fundamentalmente se obtiene de donantes vivos (como las cabezas de fémur en pacientes sometidos a artroplastia de cadera), aunque también se puede obtener de cadáver. Es el tipo de injerto más empleado, con múltiples aplicaciones en cirugía ortopédica.

El aloinjerto de hueso cortical se obtiene sólo de donantes cadáver, y se emplea fundamentalmente en una patología muy infrecuente (tumores óseos malignos) que será la causa de nuestro estudio, implantándose en España cada año unos 200-300 de estos aloinjertos. Se incluyen en esta cifra cirugías de revisión por recambio protésico y otras utilidades menos frecuentes de este tipo de aloinjertos cuya demanda ha aumentado con el perfeccionamiento de las técnicas de salvamento de extremidades después de la resección de tumores, como en reconstrucciones de defectos óseos traumáticos, infecciosos, artroplastias fallidas o defectos de consolidación.

El hueso autólogo (autoinjerto) ha demostrado tener un mejor comportamiento biológico, pero su cantidad es limitada, la morbilidad en los sitios de extracción es importante y se presentan dificultades para reconstruir grandes defectos con este tipo de

injertos. Los autoinjertos pueden ser vascularizados (el más empleado es el de peroné), no vascularizados, o una mezcla de ambos. La consolidación es más rápida, la integración es mejor, pero la disponibilidad y las propiedades mecánicas son menores. Por este motivo son empleados más en reconstrucciones de la extremidad superior, en tumores pequeños, o en fracasos de otras técnicas de reconstrucción. También se emplean en reconstrucciones estéticas.

Los aloinjertos se utilizan en varias localizaciones y por varias causas, siendo como hemos dicho su aplicación en cirugía tumoral lo más frecuente, aunque también se utilizan con relativa frecuencia para sustitución de defectos óseos intracavitarios, cirugía de revisión de artroplastias de cadera y rodilla, reconstrucción de grandes defectos óseos por traumatismos de alta energía y reconstrucciones ligamentosas.

4. INDICACIONES PARA EL EMPLEO DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS.

En la actualidad existen 4 grandes grupos de indicaciones para el empleo de aloinjertos óseos en cirugía ortopédica y traumatología:

- a) La reconstrucción de defectos óseos tras resecciones tumorales.
- b) La reparación de defectos óseos en cirugía de recambio protésico, especialmente en cadera y rodilla.
- c) La realización de artrodesis vertebrales.
- d) Las indicaciones en traumatología, ya sea en fracturas agudas como en la cirugía de sus complicaciones, como la pseudoartrosis.

Con diferencia la indicación más frecuente en su uso es la cirugía reconstructiva tumoral (58% de los aloinjertos musculoesqueléticos (30)), aunque en la actualidad la necesidad de injerto en cirugía de rescate protésico aumenta de manera significativa según aumenta la necesidad de este tipo de intervenciones.

5. INCORPORACIÓN DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS.

La incorporación de los aloinjertos óseos es definida por Burchardt como el proceso de envoltura de un complejo de hueso necrótico viejo con un hueso nuevo viable (31). Este proceso se consigue por las propiedades de los aloinjertos óseos, que presentan una actividad biológica inherente (células vivas y sus productos), una capacidad para estimular la actividad biológica de los tejidos circundantes (mediante factores bioactivos presentes en la matriz) y una capacidad para apoyar el crecimiento del tejido del receptor (32).

El proceso microscópico de incorporación del aloinjerto es un proceso dinámico de reconstrucción y consolidación que se conoce como “sustitución por invasión” (33), mediante el cual se produce la invasión de vasos sanguíneos en los canales del aloinjerto (34, 35), siendo éste un aspecto clave para su incorporación. Se ha podido demostrar este proceso de revascularización mediante Tomografía de Emisión de Positrones (PET), determinándose que el flujo sanguíneo alrededor del aloinjerto es máximo en los primeros 8 días, disminuye alrededor del cuarto mes y normalizándose al año aproximadamente (36).

También intervienen en el proceso de incorporación los antígenos de la clase I y II del sistema HLA, que interactúan con las células TCD+4 (helper) y CD+8

(citotóxica) y con los linfocitos B, pudiendo ser modulada esta respuesta según la compatibilidad ABO y HLA entre donante y receptor, según el contenido celular del aloinjerto (médula ósea principalmente) y el método de procesamiento, que puede reducir la capacidad inmunológica del aloinjerto (37).

La remodelación posterior del aloinjerto es un proceso mucho más lento y menos conocido, que se ha podido demostrar mediante estudios gammagráficos que puede durar incluso más de 4 años (38). De todos modos, los criterios de incorporación de un aloinjerto van a depender también del tipo de injerto y de su función; por ejemplo para un injerto segmentario, podemos decir que está consolidado si la zona de unión huésped-injerto aparece unida y hay tolerancia a la carga de peso sin fractura o dolor (39), criterios que evidentemente no son aplicables a los aloinjertos de esponjosa aunque, en cualquier caso, todos ellos comparten una serie de fenómenos que provocan su consolidación y que siguen un patrón cronológico similar, como veremos a continuación.

5.1. FASES DE LA INCORPORACIÓN DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS.

La secuencia biológica de incorporación del aloinjerto tras su implantación pasa por las siguientes fases:

1º Hemorragia.

2º Inflamación.

3º Revascularización del tejido.

4º Sustitución.

5º Remodelación.

Esta secuencia puede dividirse globalmente en 2 fases: una temprana, en la que los distintos factores compiten abriéndose camino para obtener el estado de competencia del hueso; y una tardía en la que se consigue la incorporación final y definitiva del aloinjerto (39).

1. Fase temprana:

Comienza con un periodo inespecífico de predominio inflamatorio y/o inmune provocado por la presencia del propio injerto. Durante la respuesta inflamatoria se produce *primero* un hematoma con liberación de citoquinas y factores de crecimiento, *segundo*, una inflamación, migración y proliferación de células mesenquimales (precursoras de osteoblastos) (40). Sobre la base de esta interacción, se produce una diferenciación de las células mesenquimales hacia condrocitos, los cuales producen matriz cartilaginosa que a su vez es mineralizada.

En los primeros días, el injerto es recubierto por un estroma fibrovascular que proporciona vasos sanguíneos derivados del receptor (revascularización) así como precursores osteogénicos a partir de los cuales se produce una fase de remodelado óseo o sustitución. Primero se produce la invasión de vasos en el injerto, sobre todo a través de los canales Haversianos y de Volkmann existentes (en el caso del hueso trabecular), y la infiltración de precursores óseos por los cavernáculos del injerto (este fenómeno de revascularización se produce en los 2 días siguientes a la implantación) (41). Segundo, se produce la resorción osteoclástica focal o remodelación de las superficies del injerto, de ahí que en la primera semana de contacto del aloinjerto con los osteoblastos se produzca una activación osteoclástica promovida por un aumento de la liberación de

interleucina 6 (IL-6), IL-1 e IL-11 (reclutan a los preosteoclastos a partir de las células formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos) y una reducción de la formación de osteoprotegerina o factor inhibidor de la osteoclastogénesis (42). Y tercero, tiene lugar la formación de hueso intramembranoso y/o endocranal en la superficie del injerto (31,43, 44).

De este modo, gracias a la acción destructora de hueso por parte de los osteoclastos aumenta la accesibilidad al hueso de los precursores osteoblásticos, necesaria para la neoformación ósea y para proseguir la infiltración de vasos a través del injerto (31, 44).

2. Fase Tardía:

Se caracteriza por la osteoconducción y por una sustitución progresiva del hueso viejo y necrosado por nuevo y funcional, denominándose a este proceso como “*schleichender ersatz*”, “*creeping substitution*” o “*sustitución por invasión*”, como ya hemos comentado previamente (31,33). Esta fase de remodelado e integración del injerto en una estructura con capacidad de soporte mecánico generalmente se completa entre los 6 meses y un año después de la implantación del aloinjerto (31, 43, 44), teniendo una gran importancia en ella el ambiente mecánico sobre la revascularización y diferenciación celular (43), de modo que si el aloinjerto se revasculariza en un orden apropiado se conseguirá un balance resorción-formación correcto según las leyes de Wolff (45).

6. FUNCIONES DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS.

El hueso como tejido tiene una serie de propiedades que le hacen insustituible para una correcta cicatrización e incorporación del implante. Estas propiedades incluyen:

- Osteogénesis: consiste en la capacidad del hueso para regenerarse a sí mismo mediante la producción de nuevo hueso, función debida a los osteoblastos (46).
- Reabsorción osteoclástica: es la capacidad de eliminar mineral óseo y está mediada por los osteoclastos (46).
- Osteoinducción: es la capacidad de un material para promover la diferenciación celular hacia la síntesis de matriz ósea mineralizada, mediada por los factores locales de crecimiento (47).
- Osteoconducción: hace referencia a la capacidad de los injerto óseos de servir como molde o estructura para la incorporación de capilares, tejido perivascular y células osteoprogenitoras del receptor. Este molde es crítico para la remodelación del hueso y permite una sustitución gradual del injerto mediante la formación de hueso nuevo y la reabsorción del hueso del injerto (29).

El autoinjerto óseo posee las cuatro propiedades descritas, mientras que los aloinjertos óseos procesados poseen capacidad osteoconductor y/o osteoinductor según la presentación. Esta es la razón por la cual los autoinjertos cicatrizan y se incorporan más rápido que los aloinjertos óseos (48).

7. RESULTADOS DEL EMPLEO DE LOS ALOINJERTOS.

Los analizaremos en función de 4 aspectos: clínica, radiología, histología y funcionalidad.

7.1 RESULTADOS CLÍNICOS DEL EMPLEO DE LOS ALOINJERTOS.

El primer estudio clínico a largo plazo sobre el uso de aloinjertos fue el publicado por Parrish (28) en 1973 en el que demostró que los aloinjertos eran al menos parcialmente sustituidos e incorporados por el huésped y que las articulaciones podían ser conservadas al menos durante 20 años.

Numerosos estudios se han publicado posteriormente sobre el empleo de los aloinjertos en los diversos tipos de patologías expuestas anteriormente (49, 50), y se puede afirmar en líneas generales que el 70-80% de los pacientes evoluciona satisfactoriamente, las complicaciones más frecuentes son la infección, la fractura, en los casos de tumores la recidiva, y la pseudoartrosis, asociándose entre sí todas estas complicaciones en más del 80% de las ocasiones y en un muy elevado porcentaje ocurren durante el primer año.

Hornicek y cols (51) han revisado 163 pseudoartrosis (definida como la falta de unión injerto- huésped en el primer año) en pacientes que fueron tratados con aloinjertos después de lesiones tumorales (17,3% del total) durante 23 años. El orden de mayor a menor riesgo de padecer pseudoartrosis según el tipo de injerto fue: aloartrodesis, aloinjertos intercalares, aloinjertos osteoarticulares y complejos aloinjerto-prótesis.

Otros factores que elevaron la incidencia de pseudoartrosis fueron la quimioterapia (27%), la infección, la fractura y las reintervenciones.

Por otro lado, Van der Griend (52) ha estudiado el efecto de la fijación interna sobre la consolidación de los grandes aloinjertos, no encontrando diferencias significativas cuando se emplearon placas o sistemas intramedulares, aunque con el uso de placas las fracturas fueron más frecuentes. Uno de los principales factores pronósticos fue la estabilidad conseguida con la fijación, por ejemplo la diástasis mayor de 3mm se asocia con una menor tasa de consolidaciones. Las uniones diafisarias consolidaron más tarde (media de 9 meses) que las metafisarias (6 meses).

Otros factores que afectan a la incorporación de los aloinjertos dependen de las propias características físicas del mismo, así por ejemplo Delloye y cols (53) han demostrado recientemente que las perforaciones en la cortical de los aloinjertos favorecían la incorporación del mismo cuando se comparaba con los injertos no perforados.

Algunos autores han publicado resultados alentadores en cuanto a la consolidación de aloinjertos masivos empleando colgajos de periostio del huésped telescopados en el injerto en casos de grandes resecciones tumorales en niños, consiguiéndose la consolidación en una media de 16 semanas en 8 de 9 casos (54), aunque existen otras líneas de investigación prometedoras como la adición de sustancias osteoinductoras como la BMP-2 (34), o la adición de un autoinjerto de peroné vascularizado (55).

En cualquier caso, la incorporación de un aloinjerto continúa siendo un proceso impredecible, y el injerto más frecuentemente usado en la clínica, el congelado sin concordancia antigénica, es el menos predecible en cuanto a su incorporación; sin

embargo algunos factores podrían ayudar a superar este problema, como la adición o eliminación de células, e indirectamente de citoquinas o de otros factores favorecedores de la neoformación ósea (56).

7.2. RESULTADOS RADIOLÓGICOS DEL EMPLEO DE ALOINJERTOS.

El segundo escalón en cuanto a la evidencia sobre el modo de incorporación de los aloinjertos nos lo proporcionan los diversos estudios radiológicos que acerca de este fenómeno han sido publicados y que clasifican el grado de incorporación en el receptor del aloinjerto implantado según las pruebas de imagen.

a) Radiología convencional:

	FUSIÓN	REABSORCIÓN	FRACTURAS	DISMETRÍAS	FIJACIÓN
EXCELENTE	Línea osteotomía no visible	No reabsorción Formación de nuevo periostio	No fractura	Ninguna	Sin cambios
BUENO	Fusión >75%	Reabsorción <25% y no fractura	Fractura incompleta	Dismetría <2cm	Cambios menores Angulación <10° Ruptura del implante sin afectar al hueso

ACEPTABLE	Fusión 25-75%	Reabsorción 25-50% y no fractura	Fractura simple sin desplazamiento	Dismetría 2-4 cm	Cambios mayores Angulación <10° Ruptura del implante sin afectar al hueso
MALA	No evidencia de callo	Reabsorción >50% Fractura con reabsorción	Fractura con desplazamiento o conminuta	Dismetría >4cm	Ruptura del implante con afectación del hueso

Tabla 1. Clasificación de la osteointegración de los aloinjertos según ISOLS.

El *International Symposium on Limb Salvage (ISOLS)* (Tabla 1) clasifica la unión aloinjerto-hueso en referencia al porcentaje de línea radioluciente visible radiográficamente (reflejo de la osteointegración biológica del aloinjerto) de la siguiente manera mediante radiología convencional (57):

- Excelente (línea de osteotomía no visible). (Fig.3)
- Buena (unión mayor del 75% con una línea de osteotomía todavía visible). (Fig.4)
- Aceptable (unión entre el 25-75%). (Fig.5)
- Pobre (no evidencia de callo o unión menor el 25%). (Fig.6)



Figura 3. Imagen que muestra la ausencia de línea radioluciente en la unión donante-receptor.



Figura 4. Imagen que muestra la fusión ósea mayor del 75%.



Figura 5. Imagen que muestra una unión de un 25-30%.



Figura 6. Imagen que muestra la no unión, con línea radioluciente perfectamente visible.

Radiológicamente se pueden distinguir dos tipos de callo en las uniones injerto-huésped: el callo externo y el interno. El callo externo deriva exclusivamente del periostio del hueso del huésped en la unión entre las corticales del injerto y del huésped, se extiende hasta un centímetro o más en el propio injerto, donde disminuye de diámetro hasta el del original del aloinjerto. No parece que exista la posibilidad de que el callo externo se forme desde ambos extremos óseos y se una en el medio; por su parte, el callo interno, que también deriva del hueso del huésped, se forma en la zona de unión entre las esponjosas, y radiológicamente se evidencia como una zona de mayor densidad radiológica que avanza dentro del injerto esponjoso sin que sea habitual la presencia de líneas de separación radiolucientes (58) .

La unión entre el injerto y el huésped se puede definir que ocurre cuando se forman puentes trabeculares y no existen líneas radiolucientes entre las corticales de los huesos (59).

En un estudio radiológico de incorporación de aloinjertos masivos , San Julián y cols (60) han visto como las osteotomías metafisarias consolidaron en una media de 6,5

meses con medios de fijación mínimos y sin relación con otros factores, mientras que las osteotomías diafisarias consolidaron en una media de 16 meses viéndose esta cifra significativamente empeorada con el empleo de quimioterapia, radioterapia y con la edad. Estos datos concuerdan con las cifras publicadas por otros autores (49,50).

Un aspecto que en ocasiones se aprecia en la evolución de los aloinjertos es la resorción del mismo, este es un proceso evolutivo tras la colocación del aloinjerto y que debería ser compensado con los procesos de neoformación ósea, sin embargo si la resorción prevalece, se puede producir la fractura del aloinjerto (59). En algunos trabajos se ha demostrado que esta resorción puede estar mediada por una reacción a cuerpo extraño y puede ser limitada o controlada con el uso de quimioterapia (61).

b) Tomografía axial computerizada:

Aunque no sea una técnica habitualmente empleada, la tomografía axial computerizada ha demostrado ser útil en la determinación del estado de consolidación de los aloinjertos estructurales y continúa siendo la técnica de imagen más resolutive para valorar la continuidad ósea (62).

c) Resonancia magnética:

La resonancia magnética ha demostrado ser un método eficaz para detectar cambios de origen metastásico y tumoral en la médula ósea del hueso nativo (63), y por ello en algunos estudios ha sido empleada en la evolución de los aloinjertos utilizados en el tratamiento de tumores óseos. Los hallazgos descritos en la literatura muestran que

en la unión aloinjerto-huésped habitualmente hay intensos artefactos provocados por la presencia de los medios de fijación, por lo que es poco valorable; sin embargo en el resto de áreas se puede observar un patrón difuso y moteado de pequeñas áreas de baja señal sobre un fondo de señal de alta intensidad en secuencias de potenciación de spin en T1, interpretadas como derivadas de la propia revascularización del injerto y que no deben ser confundidas con complicaciones del tipo infección o recurrencia, las cuales ocurren fuera de la médula del aloinjerto (64). Más recientemente se han descrito los cambios evolutivos que se producen en las imágenes de resonancia magnética con el paso del tiempo, de manera que a los 3-4 meses se puede observar una fina línea de tejido perióstico y endóstico a lo largo del margen del aloinjerto, que parece incrementarse de forma gradual hasta llegar a estabilizarse a los 2-3 años postquirúrgicos. A partir de ese momento el refuerzo endóstico disminuye, llegando a ser mínimo a los 6-8 años (65).

7.3. RESULTADOS HISTOLÓGICOS DEL EMPLEO DE ALOINJERTOS.

Se han publicado numerosos trabajos que han estudiado desde el punto de vista histológico los fenómenos de incorporación de los aloinjertos. Uno de los primeros es el de Kandel y cols (66) que estudiaron 3 aloinjertos retirados por infección en los que el aloinjerto parecía comportarse como un soporte con poca actividad osteoinductiva. Posteriormente se publicaron algunos estudios histológicos que demostraban la incorporación de aloinjertos en bloque tras resecciones tumorales (67, 68).

Bauer y cols (43) demostraron que la unión entre corticales ocurre gracias a la neoformación ósea intramembranosa desde el periostio reconstituido. Por otro lado, se

ha visto que se produce una sustitución ósea del aloinjerto aprovechando los canales óseos del injerto proximal y distalmente, a la vez que penetran numerosos vasos desde las partes blandas hacia el aloinjerto. Este proceso no parece estar influenciado por la histocompatibilidad (60).

Enneking y cols. (69) han publicado la que probablemente sea la revisión más completa de estudios histológicos en aloinjertos implantados previamente a seres humanos y que por diversos motivos han sido extirpados para su estudio. Para ello realizaron un estudio clínico, radiológico e histológico de 73 aloinjertos preservados e implantados durante una media de 29 meses (mínimo 2; máximo 156). 42 (58%) fueron retirados por complicaciones del injerto, 24 (33%) por causas del propio tumor (recidiva local o muerte por metástasis pulmonares). 54 (74%) fueron retirados durante el primer año tras su implantación. Las conclusiones más importantes de este estudio son:

– *Uniones cortical-cortical (44 casos)*: en ninguno de estos casos se apreció que el avance del callo se produjese desde el injerto (57). El intervalo de la zona de osteotomía inicialmente se rellena de tejido fibrovascular proveniente de los tejidos vecinos. Durante los primeros 4 meses este tejido es sustituido por trabéculas que progresivamente maduran a hueso haversiano dentro del primer año. Se puede ver una línea radioluciente en la zona de unión hueso huésped hasta que ese espacio se rellena por hueso haversiano, aunque antes pueda estar relleno por trabéculas lamelares maduras que unen eficazmente ambas corticales. Los canales haversianos en la zona de unión se orientan perpendiculares al eje mayor del hueso largo; esta orientación, que es contraria a las líneas de carga, se mantiene incluso al cabo de 11 años, y se interpreta como el resultado de la invasión inicial de vasos desde la periferia.

En 6 casos de unión cortical-cortical el aloinjerto fue retirado por pseudoartrosis y en otro caso se pudo comprobar su existencia en un paciente que sufrió una recidiva local. En todos ellos se observó una cantidad variable de callo externo que fracasaba en el fortalecimiento del aloinjerto por la interposición de un envoltorio de tejido fibrovascular que rellena el intervalo y el extremo final del aloinjerto. En 3 de estos pacientes el injerto se retiró por infección y se pudo comprobar que la zona del intervalo estaba rellena de tejido inflamatorio a la vez que era demostrable una intensa reacción osteoclástica en el extremo del aloinjerto. En 8 de 10 pacientes sometidos a autoinjerto adicional se produjo una neoformación de hueso uniendo el autoinjerto al aloinjerto incluso antes de transcurridos 6 meses desde su implantación. Además se produjo una reparación interna más intensa en la cortical del aloinjerto en contacto con el autoinjerto que en la que no se dio esta circunstancia. Algo similar ocurrió en los 6 casos en que se empleó autoinjerto vascularizado de peroné adicional, aunque incluso con mayor extensión de la reparación.

– *Unión esponjosa-esponjosa*: este tipo de uniones tuvo lugar uniformemente y se pudo demostrar tan precozmente como a los 4 meses. La combinación de hueso nuevo incluyendo a las trabéculas del aloinjerto produjo unas nuevas trabéculas sustancialmente engrosadas, lo cual se manifestaba radiológicamente como una estrecha banda de mayor densidad radiológica en la unión huésped-aloinjerto. En zonas un poco más profundas se encontraba una región en la que se mantenía la arquitectura original del aloinjerto cuyos espacios medulares aparecían rellenos de tejido denso fibroso e hipovascular que parecía bloquear la penetración más profunda del tejido fibrovascular reparativo. Más en profundidad las trabéculas del aloinjerto estaban conservadas pero

los espacios medulares estaban rellenos de remanentes acelulares de médula grasa, situación que pudo comprobarse incluso después de varios años.

En cualquier caso, la reparación interna comenzó con la invasión de la superficie de los canales de Volkmann y haversianos por un tejido fibrovascular que dilata los canales haversianos debido a la resorción osteoclástica y después eran reconstruidos con nuevo hueso apuesto. El patrón de esta revascularización era aleatorio y su ritmo lento, raramente excedía unos pocos milímetros por año.

Ocho piezas fueron extirpadas por la resorción de porciones significativas del aloinjerto, en ellas el injerto aparecía rodeado por un tejido de células inflamatorias crónicas, histiocitos, y células gigantes de cuerpo extraño en el seno de una proliferación de células mesenquimales. La matriz acelular sufría una activa resorción osteoclástica. No se pudieron apreciar signos de revascularización o de reparación interna. Estos hallazgos sugerían fuertemente la mediación de un mecanismo inmunológico en el caso de los injertos reabsorbidos.

Los aloinjertos de esponjosa se emplean generalmente para rellenar cavidades, por lo que no suelen requerir osteosíntesis. Normalmente son pacientes que no están inmunosuprimidos y por lo tanto la incorporación es más sencilla y no suelen provocar problemas infecciosos.

Los aloinjertos corticales, por el contrario, tienen una tasa más alta de complicaciones y su estabilización debe ser lo suficientemente segura como para permitir su consolidación. Dependiendo de la zona se pueden optar por diferentes soluciones: agujas de Kirschner, placas de osteosíntesis o clavos intramedulares. A nivel metafisario se ha comprobado que la consolidación se lleva a cabo con bastante facilidad sea cual sea el método utilizado, por lo que no es necesario síntesis complejas

y laboriosas, y la utilización de dos agujas de Kirschner cruzadas es suficiente en la mayoría de las ocasiones. A nivel diafisario la consolidación es más lenta y dificultosa. El uso de placas o clavos endomedulares no influye significativamente, aunque sí lo hará en las posibles complicaciones. Además la utilización de clavo endomedular permite un apoyo más rápido que cuando se utilizan placas como método de síntesis. La forma de la osteotomía tampoco tiene carácter determinante en el resultado.

La consolidación de un injerto esta influenciada por tres factores demostrados: quimioterapia sistémica, radioterapia externa y edad del receptor. De forma que un paciente que reúna estos tres determinantes tiene altas probabilidades de presentar una pseudoartrosis (49, 50).

7.4. RESULTADOS FUNCIONALES DEL EMPLEO DE ALOINJERTOS.

7.4.1. ESCALA MANKIN.

<u>PUNTOS</u>	1	2	3
DOLOR	DIARIO	OCASIONAL	NINGUNO
MOVILIDAD	1/3 DEL NORMAL	2/3 DEL NORMAL	COMPLETA
DEAMBULACIÓN	2 BASTONES	1 BASTON ó ALZA	SIN BASTONES
CALIDAD DE VIDA	MALA	CON RESTRICCIONES	INTEGRADO
PSICOLOGÍA	NO ACEPTACIÓN- INTROVERSIÓN	SECUELAS	ACEPTADO-VIDA NORMAL

Tabla 2. Variables a medir según la escala de MANKIN y su puntuación.

Los resultados funcionales del empleo de aloinjertos en tumores malignos se valoran utilizando la escala de Mankin (Tabla 2), clasificando los resultados de la siguiente manera (70) :

- Excelentes (13-15 puntos), cuando no existía evidencia de enfermedad ni de dolor y hay una función normal y sin limitaciones (excepto para atletas de alta competición).
- Buenos (9-13 puntos), cuando no hubo evidencia de enfermedad, modesta a moderada limitación de la función, sin dolor y no necesidad de soportes externos (tales como muletas o bastones) sin interferir con la ocupación laboral o estilo de vida normal, excepto para actividades deportivas.
- Regulares (6-8 puntos), cuando no tenían evidencia de enfermedad, aunque requerían algún soporte externo para deambular o presentaban dolor o limitación funcional que interfería en su vida laboral y de hogar.
- Malo (1-5 puntos), pacientes que precisaron la retirada del aloinjerto o la amputación del miembro o fallecieron como consecuencia directa de una recidiva local, siendo considerados como fracasos.

Las primeras grandes series de aloinjertos óseos con resultados funcionales fueron las publicadas por Mankin y cols en 1983 con su experiencia durante 10 años sobre 150 aloinjertos empleados mayoritariamente tras resecciones tumorales. Tras 2 años de seguimiento, el 70% de los casos fueron catalogados como excelentes o buenos, siendo las complicaciones más frecuentes la fractura (16,5%), la infección (13,2%), y el retraso de consolidación o pseudoartrosis (11%) (70).

7.4.2. ESCALA EVACOM. H.U.V.A (Escala de Valoración de Aloinjertos en Cirugía Oncológica Músculoesquelética. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca).

Se trata de una escala de uso interno en el hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia para poder valorar la satisfacción y funcionalidad de los aloinjertos óseos estructurales en cirugía conservadora tumoral en miembros. Consta de 6 variables, puntuando cada una de ellas de 1 a 4, tal y como se observa en la tabla 3:

PUNTOS	1	2	3	4
MOVILIDAD	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
DEAMBULACIÓN	Andador o dos bastones	1 bastón	Alza	Sin ortesis
DOLOR	Continuo	Diario, cambiante	Esporádico	Ninguno
RETORNO A ACTIVIDADES PREVIAS	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%
CALIDAD DE VIDA	Mala	Regular	Buena	Excelente
ACEPTACIÓN PSICOLÓGICA	No acepta	Secuelas	Aceptación parcial	Aceptación total

Tabla 3. Variables a medir según la escala EVACOM H.U.V.A. y su puntuación.

Se realiza una valoración de 4 a 24 puntos, siendo:

- Excelente :22-24 puntos. No evidencia de enfermedad, función perfecta.
- Muy bueno: 19-21 puntos. No evidencia de enfermedad, puede referir alguna molestia ocasional sin relevancia. Función deportiva normal.
- Bueno: 15-18 puntos. No evidencia de enfermedad, limitación relativa para la práctica deportiva. Puede presentar alguna alteración psicológica o de calidad de vida.
- Regular: 12-14 puntos. Dolor frecuente, funcionalidad limitada relativamente. Alteración de la calidad de vida.
- Malo: 8-11 puntos. Dolor intenso, limitación funcional importante, ayudas externas. Afectación psicológica, alteración en su calidad de vida.
- Muy malo: 4-7 puntos. Fracaso de la técnica, con fallecimiento o amputación.

8. PECULIARIDADES DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS EN CIRUGÍA TUMORAL.

Debido a las importantes mejoras en el tratamiento de los tumores óseos, especialmente en los de características malignas, en la actualidad la cirugía de salvamento del miembro afecto se considera como el estándar del tratamiento, y por tanto son precisas diversas y complejas técnicas reconstructivas que en muchas ocasiones requieren el empleo de aloinjertos óseos (72). El aloinjerto en cirugía tumoral puede ser estructural o no.

a) Aloinjertos no estructurales:

El empleo de pequeños fragmentos de hueso cortical o corticoesponjoso es común en el manejo de lesiones que simulan tumores (quiste óseo unicameral o aneurismático), de neoplasias benignas (condroblastoma, tumor de células gigantes) y en ocasiones de lesiones de bajo grado de malignidad (condrosarcomas de grado I) (73).

Se han desarrollado diversas técnicas para mejorar la eficacia de los aloinjertos óseos no estructurales en defectos más grandes, como la mezcla empírica con autoinjerto o matriz ósea desmineralizada (74), que no han sido evaluados con estudios a medio-largo plazo.

b) Aloinjertos estructurales:

Se usan para puentear defectos óseos tras grandes resecciones, y podemos distinguir 3 tipos:

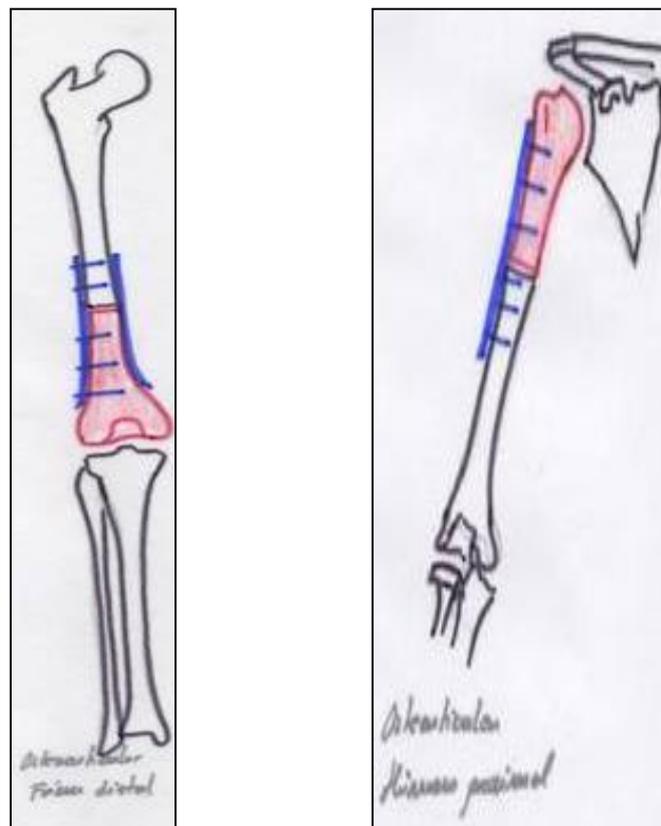
1. Aloinjertos osteoarticulares.
2. Aloinjertos intercalares.
3. Compuestos aloinjerto-prótesis.

Dependiendo de la zona anatómica a tratar las indicaciones pueden solaparse, por ejemplo en el extremo proximal del fémur. En una serie de 137 tumores de esta región se realizaron 69 reconstrucciones con compuesto aloinjertoprótesis, 33 aloinjertos osteocondrales, 22 intercalares y 8 artrodesis con aloinjerto (75).

1. Aloinjertos osteocondrales u osteoarticulares:

Un aloinjerto osteocondral hemicondilar se emplea habitualmente tras la resección de un tumor benigno, como puede ser un tumor de células gigantes en la rodilla. Requiere una técnica cuidadosa, con un correcto ajuste articular y la restauración del eje anatómico del miembro (73). Por su parte, los aloinjertos osteoarticulares condilares totales se emplean tras la resección de uno de los lados de una articulación tras la resección de un tumor intrarticular que habitualmente es maligno (Fig. 7 y 8). Una de sus grandes ventajas es la posibilidad de la artroplastia en articulaciones en las que no hay disponibles buenas alternativas protésicas como el húmero distal, el radio distal o la tibia distal (74). Como sucede, para los injertos hemicondilaes la técnica quirúrgica es muy exigente, y con frecuencia es preciso el empleo de fijaciones rígidas. En la literatura se han publicado buenos resultados tras el empleo de este tipo de injertos entre el 53% y el 73%, con tasas de conservación del miembro de alrededor del 90% (72, 76).

Los factores relacionados con un peor pronóstico han sido el empleo de quimioterapia o la localización en el húmero proximal (76). El empleo de aloinjertos osteocondrales de tercio distal de radio es poco frecuente, y habitualmente tras la resección de tumores de células gigantes, y en algunos casos se han publicado buenos resultados a largo plazo (77). En cualquier caso la posibilidad de emplear aloinjertos osteocondrales abre un amplio abanico de posibilidades aún por desarrollar completamente.



Figuras 7 y 8 . Dibujo de aloinjerto osteoarticular de fémur distal y húmero proximal fijados mediante placas de osteosíntesis.

2. Aloinjertos intercalares (Fig. 9, 10 y 11):

Se emplean tras la resección de tumores diafisarios o metafisarios y no tienen las potenciales complicaciones de los osteoarticulares como la degeneración cartilaginosa, el colapso articular o la inestabilidad. Casi siempre precisan fijaciones rígidas ya sea con placas atornilladas, clavos intramedulares o ambos. La mayor parte de series publican resultados satisfactorios por encima del 80%, con tasas de conservación del miembro superiores al 90% (78), aunque otros estudios publican tasas sensiblemente menores de éxitos, de alrededor del 60% (79).

La artrodesis intercalar con aloinjertos es en la actualidad es una técnica poco usada, y sus indicaciones están limitadas a la reconstrucción tras resección de tumores en la cadera, hombro o muñeca. Mankin y cols (72, 75) han publicado buenos o excelentes resultados en el 54%; mientras que Weiner y cols (80) comunican una tasa de buenos resultados en el 82% de sus pacientes.

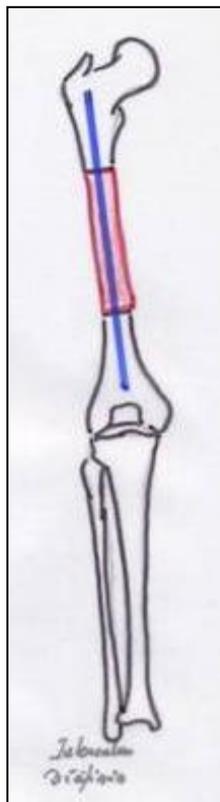


Figura 9. Dibujo de aloinjerto óseo intercalar tercio medio fémur estabilizado con clavo intramedular.

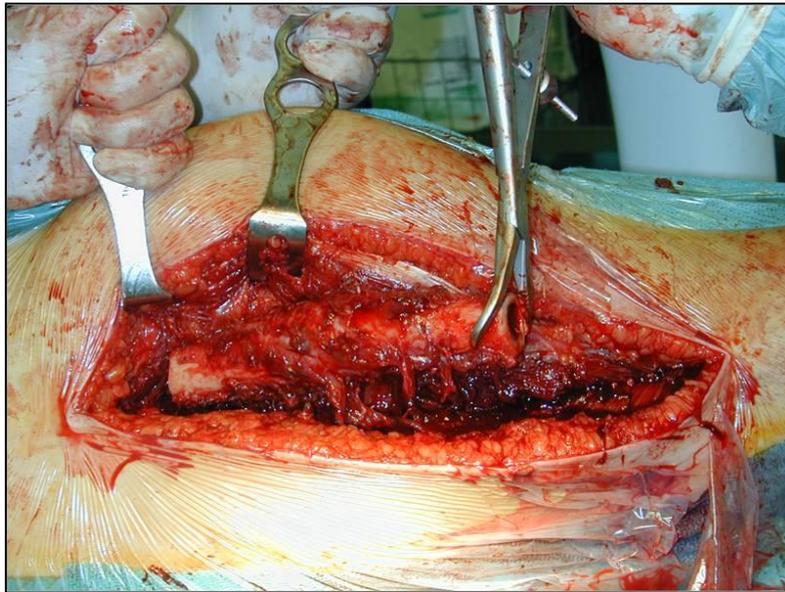


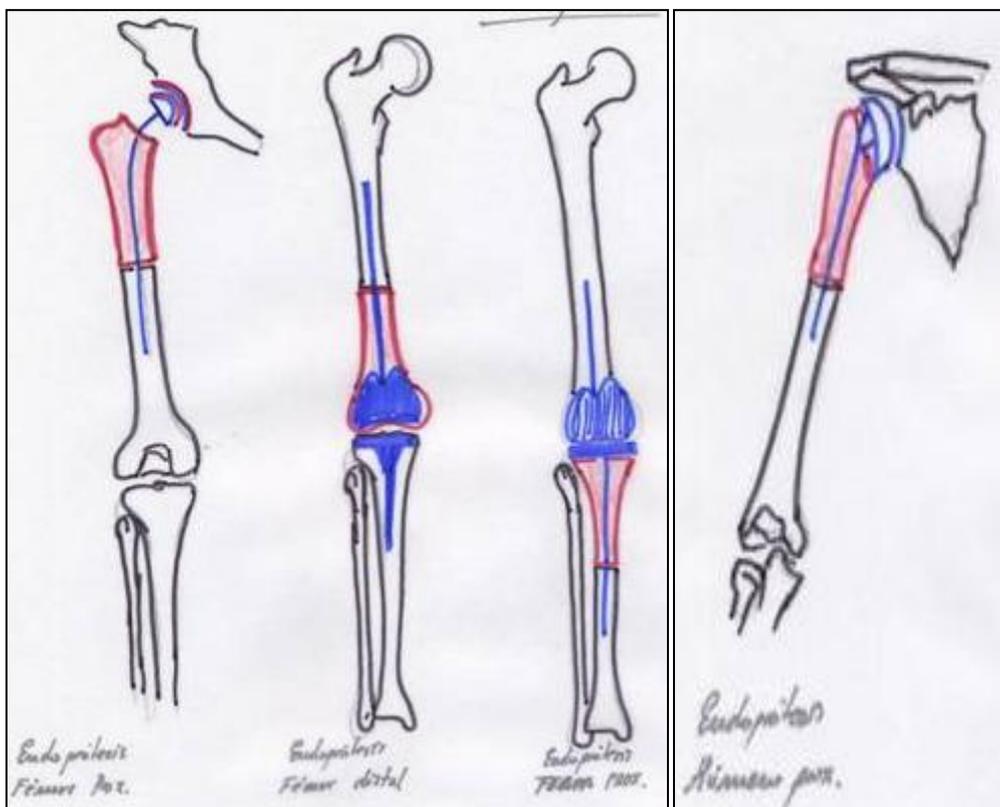
Figura 10. Resección osteosarcoma diáfisis femoral. Defecto óseo subsidiario de aloinjerto intercalar.



Figura 11. Control de radiología postoperatorio. Aloinjerto intercalar diáfisis femoral.

3. *Compuestos aloinjerto-prótesis* (Fig. 12, 13, 14 y 15):

Este tipo de injertos se ha empleado tras la resección de tumores alrededor de la rodilla, o del extremo proximal del húmero porque presentan varias ventajas teóricas frente a otras opciones de reconstrucción, como son la recuperación de masa ósea, la posibilidad de re inserción tendinosa y la modularidad de las prótesis sin que exista la posibilidad de colapso articular como sucede cuando se emplean injertos osteocondrales (74). Habitualmente la fijación del compuesto prótesis-aloinjerto es uno de los puntos débiles en este tipo de técnicas y se puede conseguir mediante ajuste a presión o mediante cementación en una prótesis de vástago largo. Probablemente la mejor forma de fijación entre la prótesis y el aloinjerto sea la cementación (74), mientras que la unión entre el aloinjerto y el huésped normalmente se consigue mediante placas y tornillos.



Figuras 12 y 13 . Dibujos de los distintos tipos de aloinjerto-prótesis según localización.



Figura 14. Compuesto aloinjerto- prótesis fémur distal.



Figura 15. Radiología convencional postoperatoria. Compuesto aloinjerto- prótesis tibia proximal.

En cuanto a sus resultados clínicos, Mankin y cols en la serie más larga publicada recogen un 78% de buenos y excelentes resultados según su propia escala (72). Por su parte, Anract y cols encontraron mejores resultados en los pacientes que trataron con

compuestos prótesis-aloinjerto que en aquellos tratados mediante megaprótesis de extremo proximal de fémur en términos de funcionalidad y supervivencia del implante (81). Sin embargo, Zehr y cols en su serie encontraron que los pacientes tratados con compuestos prótesis-aloinjerto presentaron una mayor tasa de infecciones; mientras que los tratados con megaprótesis sufrían más frecuentemente una inestabilidad del implante (82).

Un caso especial entre los aloinjertos estructurales lo constituyen los *aloinjertos pélvicos*, que pueden tener indicación en la reconstrucción de sarcomas periacetabulares junto al empleo de una prótesis total cementada. Esta técnica se ha asociado con una tasa muy alta de complicaciones y probablemente su empleo debería limitarse a la reconstrucción después de una resección que mantenga el máximo de hueso nativo que proporcione apoyo al aloinjerto (83). En la serie publicada con mayor seguimiento, sobre 13 pacientes seguidos una media de 14 años, 8 fueron catalogados como buenos o excelentes resultados funcionales (84). En el año 2004 se publicó un caso de un sarcoma de Ewing en una niña de 4 años tratado mediante quimioterapia y aloinjerto osteocondral de hemipelvis con buen resultado a los 2 años (85).

Una problemática similar a la de los aloinjertos pélvicos, aunque sin la dificultad de tratarse de una articulación de carga, sucede con los tumores malignos de escápula, cuya reconstrucción tras grandes resecciones con aloinjertos, en las cortas series publicadas han proporcionado resultados satisfactorios (86).

Por otro lado, se ha descrito el empleo de aloinjertos estructurales en algunos casos de reconstrucciones complejas tras grandes resecciones, como el empleo en 5 pacientes de un aloinjerto completo de húmero con sustitución proximal por una prótesis y reconstrucción osteocondral distal (87).

9. COMPLICACIONES DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS EN CIRUGÍA TUMORAL.

En general, la principal crítica que se hace al empleo de aloinjertos en las técnicas de reconstrucción tras resecciones tumorales es la alta tasa de complicaciones publicada. Del estudio de Mankin y cols (72), sobre 718 aloinjertos, 156 fracasaron por fractura (19%), pseudoartrosis (17%), infección (11%) o inestabilidad (6%) principalmente durante los 3 primeros años.

Analizaremos algunos aspectos importantes sobre cada una de estas complicaciones descritas:

a) Pseudoartrosis:

Se considera que un aloinjerto está en pseudoartrosis cuando no se observan signos de consolidación un año después de su implantación, aunque las uniones metafisarias consolidan antes que las diafisarias (6 y 9 meses respectivamente). La tasa de pseudoartrosis de los aloinjertos oscila entre el 11 y el 17% (51, 52, 72). Diversos factores se han relacionado con el desarrollo de esta complicación, aunque lo primero que debe descartarse es la presencia de una infección; entre el resto de factores cabe destacar el empleo de aloinjertos intercalares, y sobre todo la utilización de quimioterapia, que puede elevar la tasa de pseudoartrosis hasta el 49% (51).

Independientemente de los tratamientos propuestos cuando se desarrolla una pseudoartrosis, hasta el 30% de los pacientes se verán sometidos a una cirugía de retirada del aloinjerto o de amputación. Por tanto su prevención es de capital

importancia y entre los factores que el cirujano puede controlar, cabe destacar la adecuada técnica quirúrgica, debiendo ser especialmente cuidadoso a la hora de conseguir el máximo contacto posible entre la pieza injertada y el huésped y de lograr una fijación rígida y estable, debiéndose en ocasiones añadir autoinjerto a la zona de unión injerto-huésped (52, 74).

b) Fractura:

La incidencia publicada de fracturas de aloinjertos oscila entre el 12 y el 20%, ocurriendo la mayoría en los 3 primeros años tras su implantación (88). Los factores de riesgo que se han implicado en la aparición de fracturas de los aloinjertos han sido: los trasplantes osteoarticulares y las artrodesis con aloinjerto, la radioterapia previa a la implantación, la combinación de quimioterapia y fijación con placa y la pseudoartrosis (88,89). El empleo aislado de quimioterapia no se ha asociado con una mayor tasa de fracturas del aloinjerto (89). La fractura del aloinjerto se asocia a un mal resultado funcional (74), y la forma más eficaz de tratarlas es una adecuada prevención.

Se han desarrollado diversas estrategias de profilaxis como es el intento de minimizar el empleo de tornillos diafisarios y sustituirlos por cerclajes alámbricos, aunque de este modo es más frecuente el desarrollo de pseudoartrosis, probablemente por la menor rigidez de la fijación mientras que otros autores han propuesto el empleo de cemento intramedular que presenta la limitación de su uso en aloinjertos osteocondrales (78).

Una técnica desarrollada recientemente y de resultados alentadores cuando ya se ha producido la fractura del aloinjerto es la adición de algún factor que favorezca el

proceso de la consolidación ósea, como puede ser la BMP-2 (55) aunque aún no ha pasado de la fase experimental en animales.

c) Infección u osteomielitis:

Probablemente constituya la complicación más temible del empleo de aloinjertos y puede aparecer entre el 12 y el 15% siendo diagnosticada hasta en el 75% de las ocasiones en los cuatro primeros meses tras su implantación (74, 90). El germen más frecuentemente involucrado ha sido el *Staphylococcus epidermidis* (90). Se han involucrado diversos factores de riesgo para el desarrollo de infección de los aloinjertos, probablemente el más importante sea la alteración local de la herida quirúrgica, lo cual ocurre con frecuencia debido al empleo concomitante de quimio o radioterapia o a la propia agresividad del acto quirúrgico.

El manejo de la infección de un aloinjerto es complejo, pero hay dos aspectos que deben ser tenidos en cuenta. Primero, que raramente una infección superficial de la herida quirúrgica no afecta al aloinjerto; y segundo, el retraso en la retirada del aloinjerto infectado puede comprometer aún más la salvación del miembro. Sin embargo y a pesar de un seguimiento escrupuloso de estos principios, hasta 1/3 de los pacientes deberán ser amputados (90).

En cuanto a la profilaxis de esta temible complicación, se recomienda el empleo de antibióticos perioperatorios intravenosos durante 48-72 horas, y de forma empírica, muchos cirujanos recomiendan antibióticos añadir orales durante los 3 meses siguientes a la cirugía (73, 78); por otro lado, además de una cuidadosa técnica quirúrgica, buscando una buena cobertura de partes blandas, puede ser útil el empleo de cemento

impregnado de antibióticos para proporcionar altas dosis de antibiótico local y rellenar los espacios muertos; pero este efecto no ha sido aún demostrado (91).

10. APLICACIONES DE LOS ALOINJERTOS ÓSEOS EN CIRUGÍA NO TUMORAL.

10.1. SEGÚN LOCALIZACIÓN:

A) CADERA:

La artroplastia total de cadera es una cirugía muy habitual en los servicios de cirugía ortopédica y traumatología, que consigue una mejoría notable en la calidad de vida. Es una cirugía que presenta una serie de riesgos tanto durante la intervención como postoperatorios. Los problemas intraoperatorios se resuelven en el propio quirófano, cosa que se consigue en un alto porcentaje de casos pero, en cambio, las complicaciones postoperatorias generalmente requieren otra intervención para resolverlas (92). Estos fallos en las prótesis generalmente se dan en el componente acetabular, otras veces en el vástago o más raramente en ambos, produciéndose fenómenos de osteolisis, desgaste del material o movilizaciones asépticas por traumatismos.

El principal uso de los aloinjertos estructurales en la articulación de la cadera va a estar en la cirugía de revisión, cuya indicación y tipo de aloinjerto a usar va a estar basado en:

- Tipo de defecto óseo existente: en el cual es importante la elección de los componentes a utilizar en función del defecto, ya que existe una gran variedad de opciones.

- Localización del defecto: acetabular, femoral o ambos.

Generalmente se utilizan los aloinjertos acetabulares

- a) Triturados en defectos parciales.
- b) En láminas, para cerrar la pared posterior o defectos del trasfondo acetabular.
- c) En empalizada o en bloques, en defectos segmentarios o combinados.
- d) En bloques atornillados, en grandes pérdidas combinadas.

El uso de aloinjertos estructurales de mayor tamaño, incluyendo los trasplantes de hemipelvis tuvo unos resultados iniciales prometedores, aunque en todas estas técnicas se han recogido graves complicaciones, como puede ser la fragmentación del injerto, su fracaso mecánico o la reabsorción del mismo (84).

En cuanto al uso de aloinjertos óseos estructurales en el fémur, su aplican:

- a) Triturados en defectos intraluminales.
- b) En empalizada, en lesiones estructurales no circunferenciales.

Los aloinjertos han sido usados frecuentemente en el tratamiento de los *defectos óseos femorales*, ya sea en la sustitución del cóccar o para remplazar el fémur proximal completo, habiéndose comunicado buenos resultados clínicos y radiológicos con ambas técnicas (93).

B) RODILLA

En la cirugía de revisión protésica de la rodilla es frecuente la pérdida intensa de masa ósea debido a la osteolisis provocada por el aflojamiento de los componentes. El empleo de aloinjertos en estas circunstancias ha dado buenos resultados a corto y medio plazo, alcanzándose tasas muy elevadas de incorporación (58).

Se pueden distinguir dos tipos de defectos en una cirugía de revisión de rodilla (94):

- *Defectos centrales:* son defectos contenidos rodeados por un anillo de hueso cortical intacto y que son susceptibles de ser tratados con un bloque de tamaño y forma ajustado de aloinjerto esponjoso.
- *Defectos no contenidos:* que se extienden a la periferia con porciones de cortical ausentes. Su manejo es más complejo y habitualmente se requiere el empleo de grandes injertos corticoesponjosos, resultando de especial importancia la consecución de una máxima superficie de contacto aloinjerto-huésped y su adecuado encaje (95).

En otro tipo de indicaciones, el empleo de aloinjertos en fémur distal puede ser una opción viable en el tratamiento de las fracturas periprotésicas de fémur distal con mala calidad ósea (96).

Algunos factores técnicos se han relacionado con mejores resultados clínicos tras el recambio protésico de rodilla con aloinjerto como puede ser la correcta selección de los vástagos femorales y tibiales, el correcto encaje aloinjerto-prótesis o la no cementación de la unión aloinjerto-prótesis (94).

La principal complicación de este tipo de técnicas es la infección, sin embargo en la literatura tampoco parece que se recoja una tasa mayor de infecciones cuando se emplea aloinjerto en cirugías de grandes revisiones protésicas. Otras posibles complicaciones descritas en la literatura pero con una menor incidencia incluyen la desimplantación del componente tibial, la fractura del aloinjerto o la pseudoartrosis (30).

C) COLUMNA VERTEBRAL.

En la cirugía raquídea se comenzó con el uso de aloinjertos a mediados de siglo XX, sin embargo, no fue hasta la década de los 80, coincidiendo con la aparición de los primeros bancos de hueso nacionales y el crecimiento de la cirugía raquídea cuando aumentó la práctica. La alta frecuencia de artrodesis hace que sea la cirugía vertebral uno de los campos de mayor aplicación de los aloinjertos. El uso de autoinjerto de cresta ilíaca presenta limitaciones tanto cuantitativas por la cantidad de injerto, como cualitativas por complicaciones de la cirugía como posible lesión del nervio femorocutáneo, dolor de la zona donante, etc.

Existe ya una amplia experiencia en cirugía por cifoescoliosis, tratamiento de fracturas vertebrales y otras cirugías raquídeas aunque persiste la polémica sobre la incorporación, inmunogenicidad y tasa de pseudoartrosis de los aloinjertos respecto al autoinjerto (97).

Existen 2 indicaciones fundamentales para el empleo de aloinjertos en cirugía de columna vertebral. En primer lugar, cuando no se dispone de suficiente autoinjerto, por ejemplo en artrodesis toracolumbares largas con fusión de la pelvis, que excluyen la obtención de injerto de la cresta ilíaca. En segundo lugar, en técnicas de fusión en las

que se requiere un elemento estructural en forma de injerto uniendo 2 o más niveles o de un injerto intersomático entre dos vértebras (98).

D) OTRAS LOCALIZACIONES:

Ya sea en cirugía primaria o más frecuentemente en cirugías de revisión en cualquier artroplastia puede ser necesario el aporte de aloinjerto óseo estructural. Por ejemplo en revisiones de artroplastias de hombro, sobre 463 casos Neer y cols precisaron injerto en el 4,3% de los pacientes, siendo la principal y casi única indicación los defectos glenoideos masivos (164).

Por otro lado el empleo de aloinjertos en las *artroplastias de codo* es menos común, y se ha utilizado tras grandes defectos postraumáticos en los que no existen otras opciones reconstructivas, siendo su empleo en cirugía de revisión protésica es poco más que anecdótico y las publicaciones están limitadas a casos aislados (99).

En el manejo de otras artroplastias, como en muñeca o tobillo el empleo de aloinjerto es excepcional y no hemos encontrado referencias a su utilización en la literatura.

10.2. SEGÚN PATOLOGÍA SUBYACENTE:

A) FRACTURAS:

El empleo de aloinjertos para favorecer la consolidación o para la reparación de defectos óseos postraumáticos incluye una gran variedad heterogénea de indicaciones y

de posibilidades de tipo de injerto (fragmentos de esponjosa criopreservados, porciones de hueso cortical o injertos corticoesponjosos). Sin embargo, su uso es mucho menos común que en las patologías anteriormente descritas, y, en cualquier caso, el principal factor pronóstico es una correcta relación entre la actividad biológica del injerto, las condiciones ambientales alrededor del injerto y los condicionantes mecánicos (100).

En los miembros superiores, probablemente la indicación más común sea el tratamiento de las pseudoartrosis de diáfisis humeral ya sea con aloinjertos apuestos o con injertos de peroné estructurales intramedulares. Aunque también los aloinjertos han sido usados exitosamente en fracturas inestables de tercio distal de radio, para la sustitución de cabeza radial en migraciones proximales radiales secundarias a fracturas de Essex-Lopresti, para pseudoartrosis complejas de cúbito y radio, en pseudoartrosis con grandes defectos óseos de fracturas de extremo distal de húmero, en determinados casos de pseudoartrosis de escafoides o en fracturas complejas de extremo proximal de húmero junto a clavo-placas humerales (101).

En cuanto a las fracturas de la extremidad inferior, probablemente la indicación más común sea en las fracturas de meseta tibial, donde ha mostrado ser una buena alternativa clínica al empleo de autoinjertos. Sin embargo, las posibilidades de empleo también incluyen las fracturas complejas osteoporóticas de extremidad proximal de fémur, pseudoartrosis de fracturas subtrocantéreas o de fémur como injerto estructural intramedular, fracturas periprotésicas o grandes defectos óseos postraumáticos femorales (102).

Además de todas las indicaciones anteriormente expuestas, los aloinjertos pueden ser usados en muy diversas indicaciones, que pueden variar desde el reemplazo con un aloinjerto de una calcaneotomía total, al tratamiento de la rizartrrosis, a la corrección de

deformidades óseas postraumáticas, a la reparación de los defectos de cresta ilíaca masivos tras tomas de autoinjerto o a la reconstrucción de grandes lesiones de Hill-Sachs (103, 104).

11. EL BANCO DE TEJIDOS ÓSEOS.

11.1.¿QUÉ ES UN BANCO DE TEJIDOS ÓSEOS?

Es una entidad que se encarga de obtener, procesar, almacenar y distribuir tejidos del sistema músculo-esquelético humano (hueso, cartílago, tendones, ligamentos, fascias, meniscos) para ser empleados en procedimientos reconstructivos que requieran este tipo de implantes de forma segura y oportuna.

Un banco de huesos debe cumplir tres funciones esenciales:

1. Contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes que requieren este tipo de injertos, supliendo las necesidades asistenciales.
2. Realizar investigación en esta área, garantizando la calidad y seguridad de sus injertos (definición y validación de protocolos de selección, extracción, cuarentena, proceso, liofilización, criopreservación, esterilización, empaque y almacenamiento); debe de estar en permanente actualización e implementación de nuevas tecnologías (análisis crítico de la literatura mundial sobre el tema), y producir investigación propia que retroalimenta todo el proceso.

3. Fomentar la cultura de donación, sin la cual no se podría realizar ningún tipo de trasplante.

11.2.¿ A QUIÉN BENEFICIA?

El banco de huesos beneficia a todos aquellos pacientes que precisan de injertos para tratar una patología. Se benefician pacientes de las siguientes especialidades:

- Traumatología y Cirugía Ortopédica.
- Cirugía Plástica.
- Neurocirugía.
- Otorrinolaringología.
- Periodoncia.
- Implantología Oral.

11.3. SELECCIÓN DE DONANTES.

Los tejidos humanos, al igual que los órganos, son un bien limitado en el mundo. Cada vez hay más recursos para la detección de pacientes que han fallecido y son candidatos a la donación, así como una continua revisión en los criterios de selección de los donantes, con el objetivo final de obtener una mayor cantidad de tejidos con una mayor seguridad para los receptores. Los tejidos musculoesqueléticos disponen de un periodo más prolongado de tiempo desde su extracción hasta su implantación,

generando unos cuidados tanto en el almacenamiento en los bancos de tejidos como en el procesamiento de los mismos muy diferente a los órganos. Cada tejido requiere un análisis, evaluación procesamiento y conservación determinado, que no es el mismo en todos los bancos de tejidos.

11.3.1. Detección del donante.

Los tejidos osteotendinosos se pueden obtener de donante vivo o cadáver.

a) Donante vivo:

En general se trata de pacientes que son sometidos a un reemplazo total de cadera y cuya cabeza femoral será extraída para la colocación de una artroplastia de cadera. Esta pieza ósea, que de otra manera sería desechada, se utiliza previo consentimiento del paciente. Al ingresar al banco es procesada y esterilizada, pudiendo luego ser implantada en otro paciente. Este tipo de donaciones representa casi el 90% de las extracciones que se realizan en nuestro país (2). Probablemente sean los más fiables y seguros de todos los aloinjertos ya que se obtienen en circunstancias ideales, con la más estricta asepsia y generalmente en personas de mayor edad donde las enfermedades transmisibles son de menor incidencia y además existe una relación médico- paciente con la posibilidad de hacer nuevas serologías.

b) Donante cadáver:

Son aquellos pacientes fallecidos que no han mostrado en vida su rechazo a la donación y cuya familia accede. Los tejidos musculoesqueléticos no requieren las

mismas exigencias que los órganos en cuanto a tiempo de isquemia fría y caliente y, por lo tanto, son potenciales donantes aquellos fallecidos de muerte tanto intra como extrahospitalariamente, siempre y cuando cumplan una serie de criterios mínimos.

11.3.2. Criterios de selección del donante.

Una vez nos encontramos con un posible donante es necesario una evaluación clínica de su idoneidad valorando la causa de la muerte y realizando una revisión de la historia clínica para descartar causas excluyentes de donación consiguiendo piezas de calidad y seguridad. La calidad hace referencia a las características idóneas del injerto; por ejemplo, edad. La seguridad alude principalmente a evitar el riesgo de transmitir enfermedades, pero también incluye todos los procesos que siguen a la extracción como almacenamiento, procesamiento y esterilización de las piezas extraídas.

El objetivo es la detección de enfermedades tumorales pasadas o actuales, infecciones potencialmente transmisibles y tratamientos o hábitos tóxicos que pudieran comprometer el estado de los tejidos o poner en peligro la salud de los receptores.

Tenemos dos tipos de contraindicaciones para la donación: absolutas y relativas:

Contraindicaciones absolutas (105).

- Infección por VIH o seropositividad.
- Sepsis no controlada bacteriana, fúngica o viral.
- Neoplasia maligna pasada o actual de cualquier localización (excepto carcinoma, basocelular, carcinoma *in situ* de útero o algunos primarios de SNC).

- Causa desconocida de muerte, incluso tras autopsia.
- Enfermedades autoinmunes sistémicas con repercusión de los posibles tejidos donantes.
- Infecciones activas: hepatitis B y C, TBC, sífilis.
- Enfermedades causadas por priones.
- Otro: historia de hemodiálisis crónica.

Contraindicaciones relativas.

Varían en función de cada banco de tejidos y de las necesidades clínicas de los hospitales además de otros criterios. Ejemplos:

- Edad superior a 65 años en donante cadáver.
- Prácticas conocidas de riesgo en los últimos 12 meses: tatuajes, drogas...
- Tratamiento conocido con sustancias que alteren la calidad ósea (corticoides, plomo, etc.).
- Traumatismos con solución de continuidad cutánea.

11.3.3. Análisis serológicos del donante.

Ante el aumento notable de los trasplantes de tejidos, el control de la calidad de los bancos de huesos y tejidos es imprescindible. La cirugía protésica reconstructiva, la cirugía del raquis, la cirugía reparadora de lesiones ligamentosas y la cirugía tumoral con conservación del miembro, son cada vez más frecuentes en nuestro ámbito. Todo ello hace que el riesgo de transmisión de enfermedades se plantee para los receptores,

por lo que es fundamental mantener los injertos seguros tanto biológicamente como bacteriológicamente y ello se logra con un banco de huesos fiable.

Existe además un número no desdeñable de injertos que son desechados por hallazgos serológicos o microbiológicos (por contaminación de las piezas) además de otros por problemas técnicos. Existe además un “periodo ventana” en los donantes que es cuando el donante infectado por un virus todavía no presenta ningún marcador serológico que permita detectarlo. Este periodo es variable en función del virus y los test utilizados para detectarlos y es un factor que los bancos de tejidos tienen en cuenta antes de confirmar las piezas para donaciones (106).

Ante las posibles complicaciones que conlleva implantar un aloinjerto, es incuestionable que exista un beneficio para la utilización e indicación de un aloinjerto. El riesgo de transmisión es un reflejo de los parámetros utilizados para la selección del donante y la metodología del banco de tejidos. Se ha considerado que la probabilidad de transmisión de una enfermedad viral es algo menor de 1 entre 1 millón, así se da, por ejemplo, la transmisión del virus del sida en donantes meticulosamente seleccionados. Se debe rechazar un donante ante cualquier duda en relación a su historia médica, hábitos sociales o datos de laboratorio difíciles de interpretar ya que cualquier enfermedad que se transmita vía sanguínea puede ser transmitida a tejidos que la contengan. Aproximadamente el 5% del volumen sanguíneo se deposita en los huesos, así por ejemplo una cabeza femoral puede contener entre 2-5 ml, cantidad suficiente para transmitir enfermedades o estimular anticuerpos.

Por lo general las serologías solicitadas de forma rutinaria se solicitan en las primeras 24 horas tras el fallecimiento y son:

- Serología citomegalovirus IgG.

- Serología citomegalovirus IgM.
- Serología de hepatitis B (HBs Ag).
- Serología de hepatitis B (aHBc IgG). Si el resultado da (+) se solicitará Serología HBsAC.
- Serología de hepatitis C (aHCV).
- PCR VHC.
- Serología de VIH 1-2 TR.
- PCR VIH.
- Serología sífilis VDRL y hemaglutinación indirecta en suero (Ag treponémico).
- Serología de brucelosis.
- Serología de HTLV-1-2.
- Serología de toxoplasmosis IgG.
- Serología de virus Epstein-Barr (VCA)- IgG.

11.4. TÉCNICA DE OBTENCIÓN DE ALOINJERTOS ÓSEOS.

En caso de muerte cerebral declarada y de manifiesta voluntad de donación múltiple por parte de los familiares, el equipo de trasplantes realiza la extracción después de que se extraigan los órganos en el centro hospitalario donde se encuentre el paciente. Si el donante es cadavérico y sólo se extraen huesos la extracción se realiza en la sala quirúrgica del centro donde se encuentra el banco.

La obtención de los aloinjertos, una vez realizada la selección del donante, se realiza en varias fases: extracción, procesamiento y conservación. A estas tres fases, se podría

añadir una cuarta fase que sería la implantación del aloinjerto obtenido en el receptor que lo precisa para su tratamiento.

a) Extracción:

Las extracciones se realizan en quirófano bajo condiciones de esterilidad máxima. Es importante que se mantenga durante todo el proceso la máxima asepsia. El mayor contaminante de aloinjertos es el *Staphylococcus epidermidis*, microorganismo que normalmente coloniza las manos, por lo que se ha de hacer especial hincapié en el lavado de manos previo a la extracción.

El tejido será obtenido lo antes posible tras el fallecimiento, en caso de donante cadáver, tratando de llevarse a cabo en las 12 horas siguientes al paro cardiocirculatorio y se extiende hasta las 24 horas si ha sido refrigerado en las primeras 4-6 horas. Conforme más tiempo transcurre se ha observado un aumento en la tasa de contaminación de los injertos y de hemocultivos positivos (34).

El equipo extractor ha de estar formado preferentemente por un equipo pequeño y experimentado compuesto como máximo por tres miembros ya que favorece la baja tasa de infección. Se realiza una inspección del donante, en particular de las zonas a intervenir, evitando incisiones en áreas con abrasiones o herida. Los tejidos a extraer dependen de la edad del paciente, de la presencia de lesiones traumáticas y de las necesidades del banco. Una vez finalizada la extracción se reconstruyen cosméticamente las extremidades.

b) Procesamiento:

Una vez extraídas las piezas, se realiza un lavado con suero fisiológico y se envían muestras a cultivo para valorar el crecimiento de bacterias aerobias, anaerobias y hongos.

El paso siguiente es la limpieza del hueso para retirar todos los tejidos blandos adyacentes y la médula ósea, elementos que favorecerían la proliferación bacteriana y que además por el alto contenido celular, determinan la intensidad de la respuesta inmune en el receptor.

Una vez obtenidas las muestras, se coloca cada fragmento correctamente embalado, estéril y estanco, de tal manera que no se abrirá hasta el día de su utilización. Se etiquetará de acuerdo al protocolo del banco y posteriormente se procederá a su conservación.

c) Conservación:

El método más habitual (4, 17, 30) de conservación es la congelación a -80°C , en congelador mecánico que registra de forma permanente la temperatura y posee un sistema de alarma. El tiempo de conservación a esta temperatura es de 5 años. Es importante la separación entre los injertos pendientes de resultado analítico, de los injertos ya disponibles para su uso.

De las distintas técnicas empleadas (autoclavado, liofilización, conservación en frío...), la criopreservación con descenso progresivo de la temperatura ha resultado ser la más idónea y sencilla (30), puesto que permite conservar un mayor número de células

viables. Para evitar la formación de macrocristales de hielo se recomienda impregnar los tejidos con un criopreservador tipo DMSO (dimetil sulfóxido), al 10%.

El mantenimiento de la viabilidad celular representa el principal condicionante para garantizar las propiedades biológicas y mecánicas del cartílago a largo plazo. La mayoría de los estudios demuestran que las mejores condiciones se consiguen utilizando protocolos de ritmo y temperatura controlados con agentes crioprotectores. La compleja interacción entre las células del cartílago y la matriz extracelular presenta una viabilidad tras la congelación desde un 90% en las células aisladas hasta un 30-50% en el cartílago intacto.

Con relación a la respuesta inmune y a la antigenicidad de un aloinjerto al cual no se le hacen de rutina pruebas cruzadas para determinar histocompatibilidad, se acepta que la limpieza meticulosa, la congelación profunda y la deshidratación disminuyen esta respuesta del receptor a niveles subclínicos en la mayoría de los trasplantes de hueso (32).

11.5.FUTURO DE LOS BANCOS DE HUESOS.

Plantear hoy la investigación en los trasplantes de tejidos del sistema músculo-esquelético implica mejorar las técnicas de conservación de los injertos, conseguir su integración de una forma rápida y segura y establecer nuevas líneas terapéuticas de los injertos como material de sustitución. Comprender mejor el proceso de formación ósea y los mecanismos reguladores de la integración del aloinjerto ayudaría a encontrar nuevos tratamientos que aceleraran el proceso. En ello se está investigando activamente en varios centros nacionales.

12. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA PATOLOGÍA TUMORAL MEDIANTE ALOINJERTOS ÓSEOS.

El tratamiento quirúrgico ha cambiado de manera paralela a los avances tanto en la quimioterapia como en los materiales protésicos. Los avances oncológicos mejoran la supervivencia y exigen un intento de mantener la mejor calidad de vida del paciente, intentando así la conservación del miembro. A medida que los materiales protésicos mejoraban se abandonaron los autoinjertos, que no permitían una cirugía con márgenes realmente amplios, y se comenzaron a implantar megaprótesis. Por último, con el auge de los bancos óseos, las grandes resecciones tumorales son resueltas con los trasplantes alogénicos osteoarticulares, intercalares o endoprotésicos.

12.1. PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA.

La evaluación y decisión de las distintas opciones terapéuticas, va en función de una planificación prequirúrgica. La planificación se realiza con las técnicas de imagen, y se tienen en cuenta factores pronósticos como la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

Dentro de esta planificación quirúrgica, hay que tener en cuenta los márgenes quirúrgicos que se van a respetar según el tumor en cuestión. Los cuatro márgenes quirúrgicos básicos son (108):

- Intracapsular: se consigue cuando la disección quirúrgica se extiende a través de la zona reactiva y la cápsula o pseudocápsula hasta llegar al propio tumor.

- **Marginal:** describe un plano de disección a través de la zona reactiva inmediatamente por fuera de la cápsula o pseudocápsula.
- **Amplio:** se consigue cuando el plano de disección pasa por el tejido normal que rodea a la zona reactiva; por tanto, el tumor y su pseudocápsula se extirpan junto con una zona de tejido intacto.
- **Radical:** describe la extirpación del tumor y de todo el compartimiento natural que lo contiene (compartimiento óseo y muscular).

Los márgenes amplios o radicales son las únicas opciones quirúrgicas que permiten la curación, con un mínimo o ningún índice de recidiva. La resección ósea se debe plantear con unos márgenes de hueso no tumoral no inferiores a los dos centímetros. Para ello, la pieza tumoral es extraída en bloque incluyendo zonas de tejido sano peritumoral y se practican varias biopsias intraoperatorias tanto de hueso medular proximal y distal al tumor como de las partes blandas sanas peritumorales, enviándose todas estas muestras para su estudio anatomopatológico.

12.2. TÉCNICA QUIRÚRGICA.

Es la opción quirúrgica conservadora del miembro, siendo la terapia de elección actualmente. Las características generales de la técnica quirúrgica consisten en que, tras una planificación preoperatoria minuciosa, se realiza el acto quirúrgico mediante una resección en bloque del tumor (Fig. 16 y 17), incluyendo en la incisión la zona de biopsia, con márgenes quirúrgicos amplios de aproximadamente de 2,5- 5 centímetros (basado

principalmente en las pruebas de imagen), con toma de biopsia tanto del tejido perilesional de partes blandas como de la zona intramedular, que se presupone sana.



Figuras 16 y 17. Imágenes de osteosarcomas resecados en tibia proximal y fémur distal.

El acto quirúrgico se realiza en un mismo tiempo con dos campos de trabajo, uno para la resección y toma de medidas del tumor y otro para la preparación del aloinjerto, disminuyendo así el tiempo quirúrgico (Fig. 18, 19 y 20).



Figura 18. Aloinjerto húmero. Preparación para su implantación.



Figura 19. Equipo de cirujanos y enfermería. Preparación del aloinjerto óseo.



Figura 20. Mesa de preparación del injerto.

Una vez reseca el tumor y confeccionado el aloinjerto, se procede a la estabilización del aloinjerto. Las técnicas de estabilización son:

- Aloinjerto con endoprótesis. (Fig. 21) Una vez reseca y preparado el aloinjerto éste es enfundado en una prótesis que sirve de elemento estabilizador.



Figura 21 . Aoinjerto de tibia proximal con endoprótesis.

- Aoinjerto osteoarticular. Se respetan las articulaciones siendo la reseca sustituida por el aoinjerto (Fig. 22).

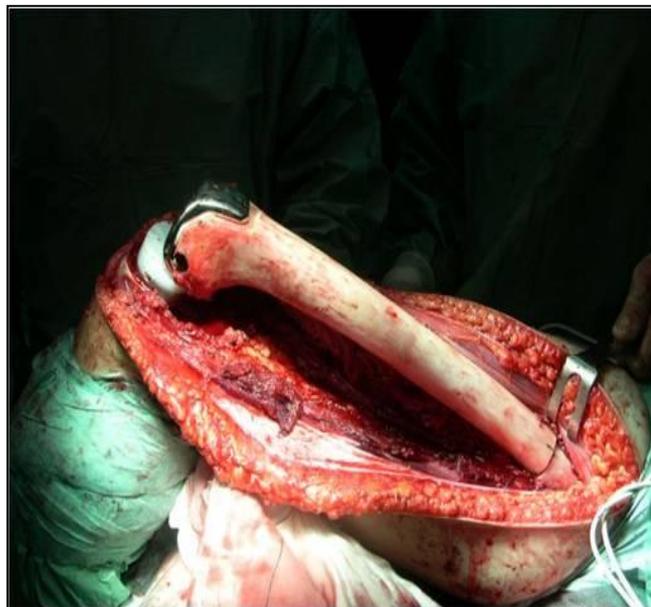


Figura 22. Aoinjerto fémur distal osteoarticular.

- Aloinjerto intercalar. En resecciones diafisarias (Fig. 23), se intercala el aloinjerto y se estabiliza con clavos intramedulares o placas de osteosíntesis o bien ambas.



Figura 23. Aloinjerto intercalar diáfisis humeral.

Según donde se encuentre localizado el osteosarcoma se realizan distintas técnicas para la estabilización del aloinjerto (109) (Fig. 24):

- Húmero proximal: aloinjerto intercalar con clavo intramedular asociado a placa AO o aloinjerto con endoprótesis asociado o no a placa o aloinjerto asociado a placa.
- Fémur proximal: aloinjerto con endoprótesis.
- Diáfisis femoral: aloinjerto intercalar con clavo intramedular asociado o no a placa de osteosíntesis.
- Fémur distal: aloinjerto con endoprótesis o aloinjerto con placa.

- Tibia proximal: aloinjerto con endoprótesis.
- Radio distal: aloinjerto con placa.

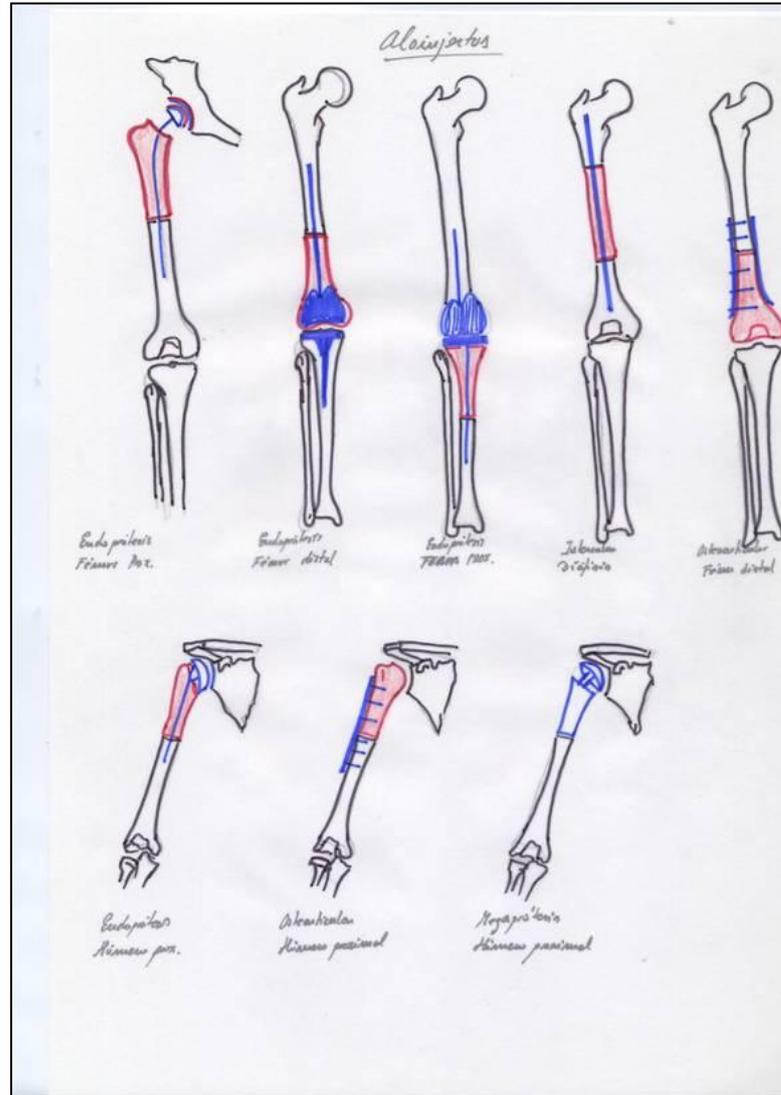


Figura 24. Dibujos de estabilización de los aloinjertos según localización.

Una vez estabilizado, se coloca en el paciente y se recubre el aloinjerto de partes blandas, con aporte de injerto esponjoso si precisa en el foco de unión para una mejor y más rápida consolidación (Fig. 25, 26 y 27).



Figura 25. Aloinjerto de cabeza femoral. Preparación para triturado y obtención de injerto.



Figura 26. Obtención de aloinjerto de esponjosa.



Figura 27. Aloinjerto fémur distal con aporte de esponjosa.

13. PATOLOGÍA TUMORAL SUBSIDIARIA DE TRATAMIENTO MEDIANTE ALOINJERTOS ÓSEOS ESTRUCTURALES.

Los tumores óseos que se pueden beneficiar del uso de aloinjertos óseos estructurales son todos aquellos que precisen para su tratamiento de resecciones óseas extensas, incluyendo tumores óseos malignos y tumores óseos benignos con gran destrucción ósea. Explicaremos brevemente aquellos tumores óseos que aparecen en nuestro estudio y son subsidiarios del tratamiento mediante aloinjertos óseos estructurales.

13.1. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES ÓSEOS PRIMARIOS.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), preocupada en establecer un sistema de clasificación internacionalmente aceptado que reuniera a especialistas de diferentes partes del mundo, logró en el año 1972 publicar su primera clasificación bajo la dirección y colaboración del Profesor F. Schajowicz (110). Esta se basaba simplemente en criterios histológicos, es decir, en el producto reconocible de diferenciación exhibido por las células tumorales proliferantes y permitía un cierto grado de predicción en cuanto a las propiedades y comportamiento del tumor respectivo.

Desde dicha publicación, han surgido una serie de avances entre los cuales se destacan nuevos métodos citomorfológicos incluyendo, entre otros, estudios inmunohistoquímicos y citogenéticos. Estos avances han mejorado las herramientas de diagnóstico patológico, obligando a realizar pequeñas modificaciones en la clasificación original.

En la actualidad utilizamos la Clasificación Revisada de los Centros de Colaboración de la OMS para la Clasificación Histológica de los Tumores Óseos, encabezados por el grupo de trabajo del Profesor Fritz Schajowicz (111).

Clasificación revisada de la OMS (111).

1. Tumores formadores de hueso:

A) Benignos:

1. Osteoma.
2. Osteoma osteoide y osteoblastoma.

B) Intermedio:

1. Osteoblastoma agresivo (maligno).

C) Malignos:

1. Osteosarcoma
 - a) Central (medular).
 - b) Superficial (periférico).
1. Osteosarcoma parostal.
2. Osteosarcoma periostal.
3. Osteosarcoma superficial de alto grado.

2. Tumores formadores de cartílago:

A) Benignos:

1. Condroma.
 - a) Encondroma.
 - b) Periostal (yuxtacortical).
2. Osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa).
 - a) Solitario.
 - b) Múltiple hereditario.
3. Condrioblastoma (c. epifisiario).
4. Fibroma condromixóide.

B) Malignos:

1. Condrosarcoma (convencional).
2. Condrosarcoma indiferenciado.

3. Condrosarcoma yuxtacortical (periostal).
4. Condrosarcoma mesenquimal.
5. Condrosarcoma de células claras.
6. Condroblastoma maligno.

3. Tumor de células gigantes (osteoclastoma).

4. Tumores medulares (de células redondas):

Malignos (todos):

1. Sarcoma de Ewing óseo.
2. Tumor neuroectodérmico óseo.
3. Linfoma óseo maligno.
4. Mieloma.

5. Tumores vasculares:

A) Benignos:

1. Hemangioma.
2. Linfangioma.
3. Tumor glómico (glomangioma).

B) Intermedio o Indeterminado

1. Hemangioendotelioma (hemangioma epitelióide, hemangioma histiocitoide).

2. Hemangiopericitoma.

C) Malignos:

1. Angiosarcoma (hemangioendotelioma maligno, hemangiosarcoma, hemangioendoteliosarcoma).

2. Hemangiopericitoma maligno.

6. Otros tumores tejido conectivo:

A) Benignos:

1. Histiocitoma fibroso benigno.

2. Lipoma.

B) Intermedio:

1. Fibroma desmoplástico.

C) Malignos:

1. Fibrosarcoma.

2. Histiocitoma fibroso maligno.

3. Liposarcoma.

4. Mesenquimoma maligno.

5. Leiomiomasarcoma.

6. Sarcoma indiferenciado.

7. Otros tumores:

A) Benignos:

1. Neurilemoma
2. Neurofibroma

B) Malignos:

1. Cordoma
2. Adamantinoma

Lesiones pseudotumorales (paratumorales) OMS (111).

Tipo

1. Quiste óseo solitario (simple o unicameral)
2. Quiste óseo aneurismático
3. Quiste óseo yuxta-articular (ganglión intraóseo)
4. Defecto fibroso metafisiario (fibroma no osificante)
5. Granuloma eosinófilo (solitario)
6. Displasia fibrosa y displasia osteofibrosa
7. Miositis osificante
8. Tumor pardo del hiperparatiroidismo
9. Quiste epidermoide intraóseo
10. Granuloma de células gigantes (reparativo) de manos y pies

13.2. ESTADIAJE DE ENNEKING.

En 1980, la Sociedad de Tumores Musculoesqueléticos (MSTS) adoptó un sistema de estadiaje quirúrgico (SSS) para sarcomas óseos. El sistema está basado en el hecho de que todos los tipos de sarcomas óseos mesenquimales se comportan de forma similar. El SSS descrito por Enneking et al. Está basado en la clasificación GTM (112) (Tabla 4):

- Grado quirúrgico (G): representa el grado histológico de la lesión y otros datos clínicos utilizados para la determinación quirúrgica de bajo (G1) o alto grado (G2).
- Localización (T): representa el lugar de la lesión, que puede ser intracompartimental (T1) o extracompartimental (T2). Un compartimento es una estructura anatómica o espacio rodeado por barreras naturales a la extensión del tumor. El significado de las lesiones (T1) es más fácil de definir clínica, quirúrgica y radiográficamente que las lesiones (T2), y hay una mayor probabilidad de extirpación adecuada de tumores (T1) sin amputación. En general, los sarcomas óseos de bajo grado son intracompartimentales (T1) y los sarcomas de alto grado son extracompartimentales (T2).
- Afectación linfática y metástasis (M): la extensión linfática es un signo de diseminación amplia y se equipara con las metástasis a distancia.

<u>Estadio</u>	<u>Grado (G)</u>	<u>Localización (T)</u>
I A	Bajo (G1)	Intracompartimental (T1)
IB	Bajo (G1)	Extracompartimental (T2)
IIA	Alto (G2)	Intracompartimental (T1)
IIB	Alto (G2)	Extracompartimental (T2)
III	Cualquier G Metástasis regionales o a distancia (M1)	Cualquier T

Tabla 4. Estadaje de Enneking.

A continuación pasaremos a ver los tumores que hemos tratado en nuestro estudio mediante aloinjertos óseos.

13.3.OSTEOSARCOMAS.

La Organización Mundial de la Salud, en 1972, define al osteosarcoma como aquel tumor maligno caracterizado por la formación directa de tejido óseo y osteoide (113). Es necesario para su diagnóstico la existencia de tejido osteoide y la formación de hueso (Fig. 28).



Figura 28 . Imagen de osteosarcoma de tibia proximal con gran reacción perióstica.

Frecuencia, edad, sexo y localización.

Es el tumor óseo maligno primario más frecuente después del mieloma. Se calcula en Estados Unidos unos 2500 casos nuevos de cáncer óseo por año (114), de los que 900 casos son osteosarcomas (115). En España se diagnostican aproximadamente unos 60 casos al año (116).

Afecta más frecuentemente a varones, en una proporción de 2:1. Poco frecuentes por debajo de los 10 años de edad, su incidencia máxima se sitúa en la segunda y tercera década de la vida, edad a partir de la que se produce una lenta disminución de la incidencia, que vuelve a aumentar en la quinta y sexta década de la vida, normalmente, en relación con otras enfermedades como el Paget, el hueso irradiado, la exostosis hereditaria múltiple o la displasia fibrosa poliostótica (116).

En cuanto a localización, el osteosarcoma muestra una preferencia por la zona del hueso con mayor crecimiento activo, especialmente de los huesos largos, es decir, la

zona metafisaria distal del fémur, la metáfisis superior de la tibia y la metáfisis superior del húmero. Aproximadamente el 65% asientan alrededor de la rodilla (115, 116).

Etiología.

Su etiología es desconocida. Se advierte la existencia de una correlación entre edad de presentación y localización tumoral, lo que indicaría una posible relación con la actividad de proliferación osteoblástica. Precisamente un 5% de los adultos afectados de osteosarcoma tienen antecedentes de Enfermedad de Paget, patología caracterizada por el desequilibrio osteoblasto y osteoclasto (116). Además, las radiaciones ionizantes aplicadas al hueso se asocian a un aumento en la incidencia de osteosarcomas (117).

Histopatología.

Macroscópicamente, el osteosarcoma es muy variable por el hecho de que la formación de osteoide maligno por las células tumorales se asocia con la destrucción del hueso preexistente y con producción de hueso reactivo no tumoral (Fig. 29).



Figura 29. Pieza macroscópica de osteosarcoma de fémur distal con gran infiltración de partes blandas y producción reactiva de hueso.

En la variante telangiectásica el tumor parece una bolsa de sangre y contiene espacios llenos de sangre, necrosis y hemorragia, similar a un quiste aneurismático (Fig.30).

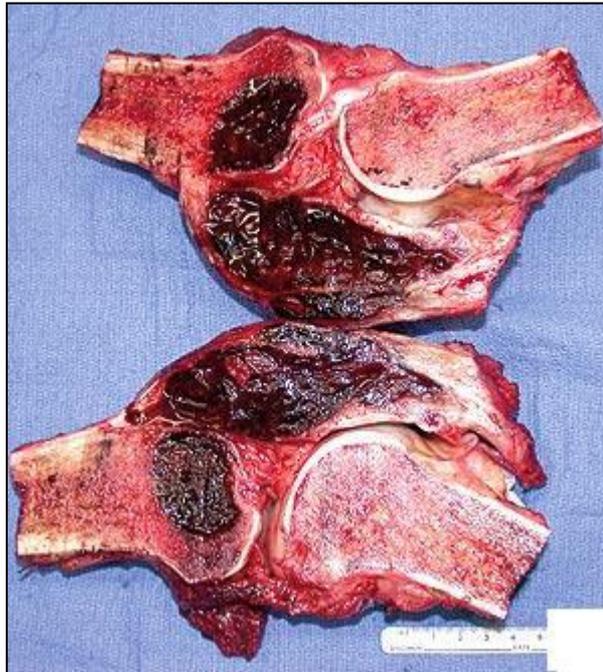


Figura 30. Corte macroscópico de osteosarcoma telangiectásico, donde se aprecia las cavidades rellenas de material hemático.

Microscópicamente, el osteosarcoma está constituido básicamente por células con características malignas que producen osteoide. Las células son pleomórficas, con atipias nucleares, núcleos hipercromáticos grandes y poliploides, con nucleolos prominentes. Son frecuentes las mitosis atípicas. Suelen ser tumores muy vascularizados (118).

Tipos de osteosarcoma.

Es posible identificar diferentes tipos de osteosarcoma, cada uno de ellos con características clínicas, radiográficas, histológicas y pronósticas propias. Schajowicz

(110), en 1972, clasificaría las principales variantes en osteosarcoma convencional (central o medular), osteosarcoma yuxtacortical (parostal), osteosarcoma periférico (tipos convencional y periostal) y osteoblastoma maligno. Esta clasificación fue posteriormente revisada y es la propuesta y utilizada actualmente por la O.M.S.(111).

La clasificación histológica de tumores óseos separa los osteosarcomas en tumores centrales (medulares) y superficiales (periféricos) y reconoce varios subtipos dentro de cada grupo (110, 111):

1. Central (medular):

a) Osteosarcoma convencional central:

El osteosarcoma convencional es el tipo más frecuente y su máxima incidencia se da en pacientes en la segunda década, con un leve predominio en varones. Muestra predilección por los huesos de la rodilla (fémur distal y tibia proximal) (Fig. 31) y la segunda localización más frecuente es la parte proximal del húmero.



Figura 31. Osteosarcoma convencional central de tibia proximal.

b) Osteosarcoma telangiectásico:

El osteosarcoma telangiectásico es muy agresivo, dos veces más frecuente en el sexo masculino que en el femenino y que predomina en la segunda década de la vida. Es poco frecuente y representa aproximadamente un 3% de todos los tumores óseos malignos (118) (Fig.30).

c) Osteosarcoma intraóseo bien diferenciado (grado bajo):

El osteosarcoma intraóseo bien diferenciado, es una forma muy poco frecuente (1% de todos los osteosarcoma). Suele darse en pacientes de mayor edad que los que tienen un osteosarcoma convencional, pero sus localizaciones son similares. En la radiografía es indistinguible del convencional, pero crece más despacio y tiene mejor pronóstico. En ocasiones su presentación radiográfica simula una displasia ósea (118).

d) Osteosarcoma de células pequeñas o redondas:

El osteosarcoma de células pequeñas es muy poco frecuente, menos del 1%, y sus localizaciones más frecuentes son el fémur distal, el húmero proximal y la tibia proximal (118).

2. Superficial (Periférico):

a) Osteosarcoma parostal (yuxtacortical) bien diferenciado (grado bajo):

El osteosarcoma parostal (yuxtacortical), se da sobre todo en pacientes en la tercera y cuarta décadas de la vida, y tiene predilección por la parte posterior del fémur distal (Fig. 32). Como se trata de una lesión de crecimiento relativamente lento y a menudo sólo afecta a la superficie del hueso, el pronóstico de los pacientes con un osteosarcoma parostal es mucho mejor que el de los que tienen otro tipo de osteosarcoma (115).



Figura 32. Osteosarcoma parostal o yuxtacortical de fémur distal.

b) Osteosarcoma periostal – osteosarcoma de grado bajo a mediano:

El osteosarcoma periostal, ocurre sobre todo en la adolescencia y se trata de un tumor muy poco frecuente que crece en la superficie del hueso, sobre todo en la mitad de la diáfisis de un hueso largo (118) (Fig. 33). Tiene mejor pronóstico que el convencional, pero peor que el parostal.



Figura 33. Osteosarcoma periosteal fémur.

c) Osteosarcoma superficial de alto grado:

El osteosarcoma superficial de alto grado, posee unas características similares a los parosteales, es histológicamente idéntico a los convencionales y tienen una alta probabilidad a metastatizar (115, 118).

3. Multicéntrico (multifocal):

- a) Sincrónico.
- b) Metacrónico.

El osteosarcoma multicéntrico es una variedad poco frecuente del osteosarcoma, que se caracteriza por la aparición de múltiples focos diseminados por el esqueleto. Lowbeer (119) lo divide en dos grupos: a) en niños de aparición sincrónica (todas las lesiones al mismo tiempo) y b) en adultos de aparición metacrónica (las lesiones aparecen en períodos distintos de tiempo). Dahlin y Coventry (120) describen 16 casos sobre 600 osteosarcomas. En España, recientemente, Calatayud y cols (121) del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca presentaron dos nuevos casos, uno sincrónico y otro metacrónico, de esta rara entidad.

Un pequeño número de osteosarcomas se deben a factores predisponentes como, la enfermedad de Paget, la displasia fibrosa, radiaciones ionizantes o ingesta de sustancias radioactivas. En estos casos se habla de osteosarcoma secundarios (116, 117).

Evolución y supervivencia.

En cuanto a su evolución, en general la evolución es rápida, pudiendo producir metástasis por vía hematológica en los pulmones, esqueleto y otros lugares. Las metástasis linfáticas son raras. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los osteosarcomas están en el estadio IIB, infiltrando el tejido blando. Además, el osteosarcoma tiende a tener metástasis hematológicas tempranas.

Las metástasis pulmonares o linfáticas se detectan en el momento de la presentación en aproximadamente 10% de pacientes. Normalmente las metástasis pulmonares se descubren un año después del diagnóstico. Con respecto a la localización, en pacientes con metástasis viscerales las proporciones de supervivencia son pobres, mientras que en pacientes con metástasis óseas y manejo no operatorio la

supervivencia es nula. Sin embargo en los pacientes con el metástasis del hueso operable, hay un índice de supervivencia superior al 10%. Con respecto a los metástasis pulmonares, si la enfermedad es operable hay una 30% de supervivencia global.

En el pasado la tasa de supervivencia estaba alrededor de 15%, pero con la terapia complementaria la supervivencia es mayor del 50%. La enfermedad metastática evidente a la presentación también indica la presencia de enfermedad más agresiva y peor pronóstico.

Tratamiento.

a) Cirugía.

La cirugía como tratamiento aislado sin quimioterapia asociada proporciona un índice de supervivencia del 20% (122). Cuando se considera el osteosarcoma de una extremidad, las opciones incluyen amputación o salvamento del miembro. La amputación está asociada con una más baja proporción de recidiva local pero no con un beneficio de supervivencia. En algunos estudios, no hay ninguna diferencia funcional y ninguna diferencia en la calidad de vida (123). En cuanto a la cirugía de salvamento, disponemos de la reconstrucción con aloinjertos óseos estructurales o megaprótesis. La reconstrucción protésica tiene la ventaja de carga de peso inmediata y una proporción de complicaciones tempranas baja (124), pero los fracasos tardíos pueden ocurrir. Los aloinjertos llevan el riesgo de no-uniión y fractura y un riesgo aumentado de infección, pero sus resultados tardíos son buenos si sobreviven el periodo postoperatorio temprano (7).

b) Quimioterapia:

Con la quimioterapia adyuvante, el índice de supervivencia a los 5 años está en más de un 50% (122). Algunos cirujanos insisten en la quimioterapia preoperatoria en el manejo del osteosarcoma. Las ventajas de la terapia neoadyuvante (preoperatoria) incluye la oportunidad para examinar la proporción de respuesta histológica y permitir los protocolos del salvamento en la respuesta pobre. Puede haber un efecto primario en el tumor, permitiendo hacer los procedimientos de salvamento de miembro más seguros. La administración puntual de la quimioterapia previa a la cirugía puede permitir el tratamiento temprano de micrometástasis (125).

c) Cirugía de las metástasis:

La resección quirúrgica agresiva mejora el índice de supervivencia a los 5 años. De este modo, la resección de metástasis pulmonares, junto con la poliquimioterapia se asocia con una supervivencia a largo plazo en aproximadamente 20 por ciento de tales pacientes, pero para ello requiere un buen control de la enfermedad local y ninguna metástasis extra-pulmonar (122).

13.4. TUMOR CÉLULAS GIGANTES.

El tumor de células gigantes es una lesión neoplásica de bajo grado que aparece generalmente en la región epifisaria de un hueso largo y se desarrolla a través del proceso de osificación endocrinal. La lesión normalmente es solitaria y se hace sintomática cuando se ha destruido bastante porción del hueso. Aunque es de

comportamiento histológico benigno, tiene tendencia a la destrucción ósea, recidiva local, y en menos de un 1% puede producir metástasis (126).

Frecuencia, edad, sexo y localización.

El tumor de células gigantes supone aproximadamente el 19% (460 de 2421) de los tumores benignos del hueso y el 9 % (460 de 5274) de todos los tumores primarios del hueso, según la revisión de Schajowicz (111). La edad media de presentación en el 75% de los casos es de 20 a 50 años y, en general, hay una ligera preponderancia del sexo femenino con respecto al masculino. Respecto a su localización, la mayoría los tumores de células gigantes se encuentran en la rodilla, en la parte proximal del húmero, y en la parte distal del radio, siendo frecuentemente lesiones solitarias (menos del 1% son multicéntricas) (126).

Manifestaciones clínicas.

El dolor sin una fractura patológica obvia ha sido el síntoma presentando más frecuentemente, debutando el resto como una fractura patológica sin dolor previo. En la mayoría de los pacientes se aprecia dolor local, hinchazón e hipersensibilidad, asociado a impotencia funcional progresiva en el tiempo a la exploración física (126).

Evolución.

Se trata de un tumor con capacidad destructiva que, al localizarse preferentemente en las epífisis de los huesos largos tiende, si no es convenientemente tratado, a la destrucción articular (126).

Estudios de imagen.

Las radiografías normalmente revelan un patrón de destrucción ósea medular y cortical que se caracteriza por una zona expandida de radiolucencia que se localiza excéntricamente en el extremo de un hueso largo en un adulto. La resonancia magnética es la técnica más útil, morfológicamente, para determinar la magnitud y estadio (126) (Fig. 34).

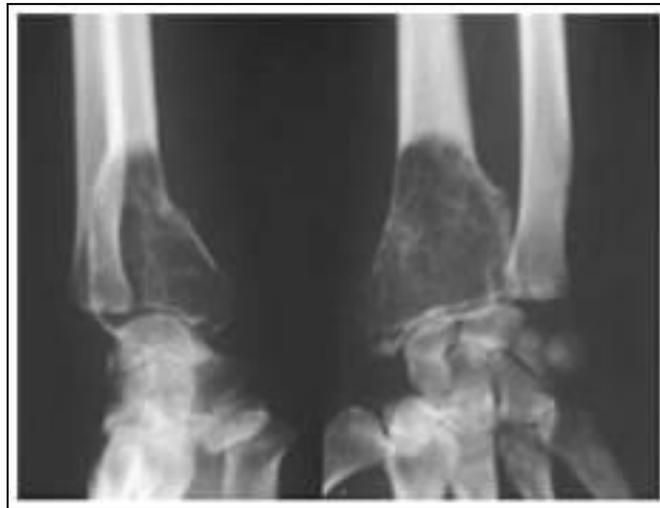


Figura 34. Tumor de células gigantes de radio distal.

Histopatología.

El color del tejido extirpado de un tumor gigante-celular benigno generalmente va del pardusco-marrón claro a amarillo. Las áreas de hemorragia pueden ser rojo oscuras. Histológicamente, contiene predominantemente células gigantes osteoclastos-like y células del estroma fusiformes (126) (Fig. 35).

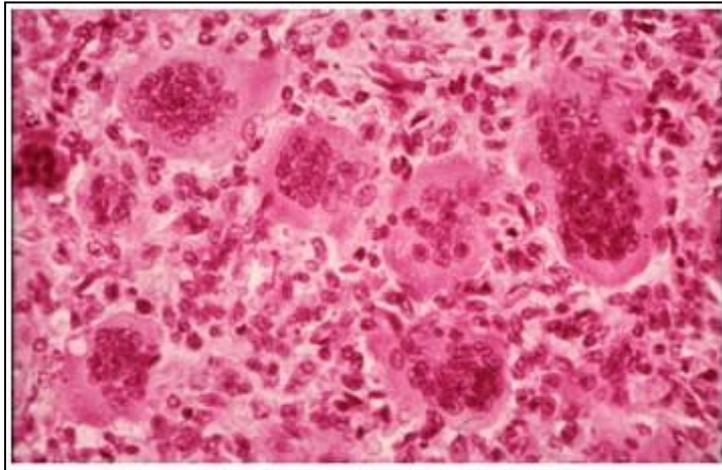


Figura 35. Corte histológico de tumor de células gigantes. Gran cantidad de células mononucleadas con anomalías nucleares.

Tratamiento.

El tratamiento del tumor de células gigantes es polémico, y la literatura es confusa. Hay varias opciones de tratamiento descritas en la literatura actual (126, 127):

- a) Curetaje.
- b) Curetaje e injerto de hueso.
- c) Curetaje e inserción del polimetilmetacrilato (PMMA).
- d) Crioterapia después del curetaje de la cavidad.
- e) Curetaje y un coadyuvante (fenol, alcohol de cloruro de cinc, y agua oxigenada) y fresado a alta velocidad previo a la inserción de PMMA o injerto óseo.
- f) Resección primaria.
- g) Radioterapia.

h) Embolización.

Revisión bibliográfica

Tradicionalmente, el tumor de células gigantes se ha tratado con curetaje o resección intralesional, que han producido una tasa muy elevada de recidivas con un rango de 35-42 % según las series (127). Estas cifras hacen pensar en la insuficiencia del procedimiento local, por lo que últimamente se está cambiando a un abordaje más extenso que incluye la resección en bloque, consiguiendo reducir la recidiva a aproximadamente 10%. La resección en bloque es un procedimiento más agresivo que normalmente implica el uso de un aloinjerto estructural (Fig. 36, 37 y 38), sobre todo cuando las superficies articulares no pueden reconstruirse con el uso de la técnica de la cementación. La resección debe consistir en una resección local marginal o amplia, con la extirpación de todos los tejidos afectados (126, 127).



Figura 36. Tumor de células gigantes de radio distal resecado (derecha) y aloinjerto óseo de radio distal (izquierda).

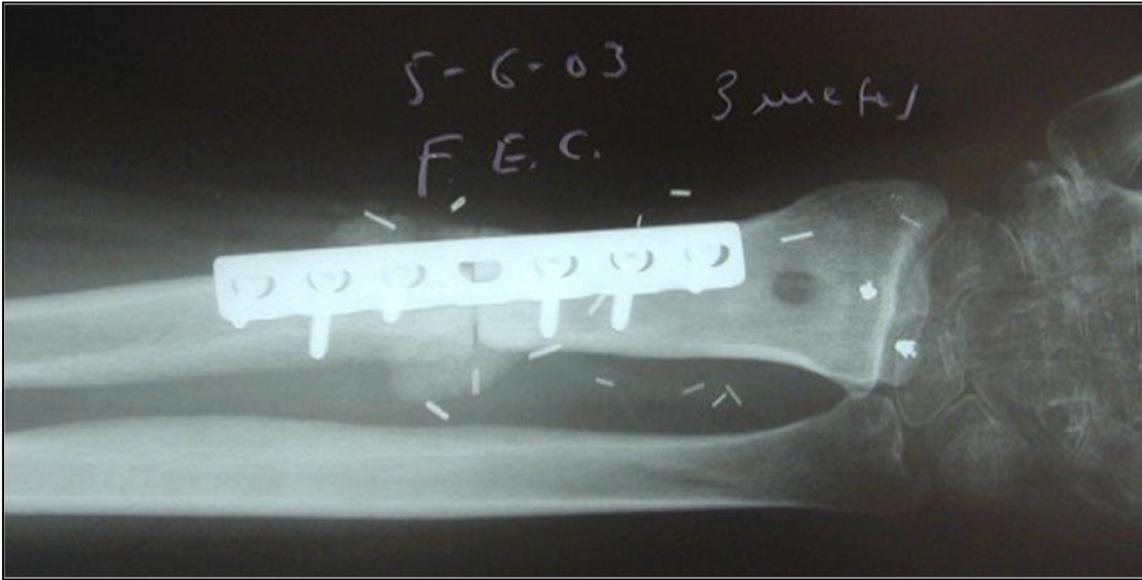


Figura 37. Radiología convencional. Resultado postquirúrgico a los 3 meses.

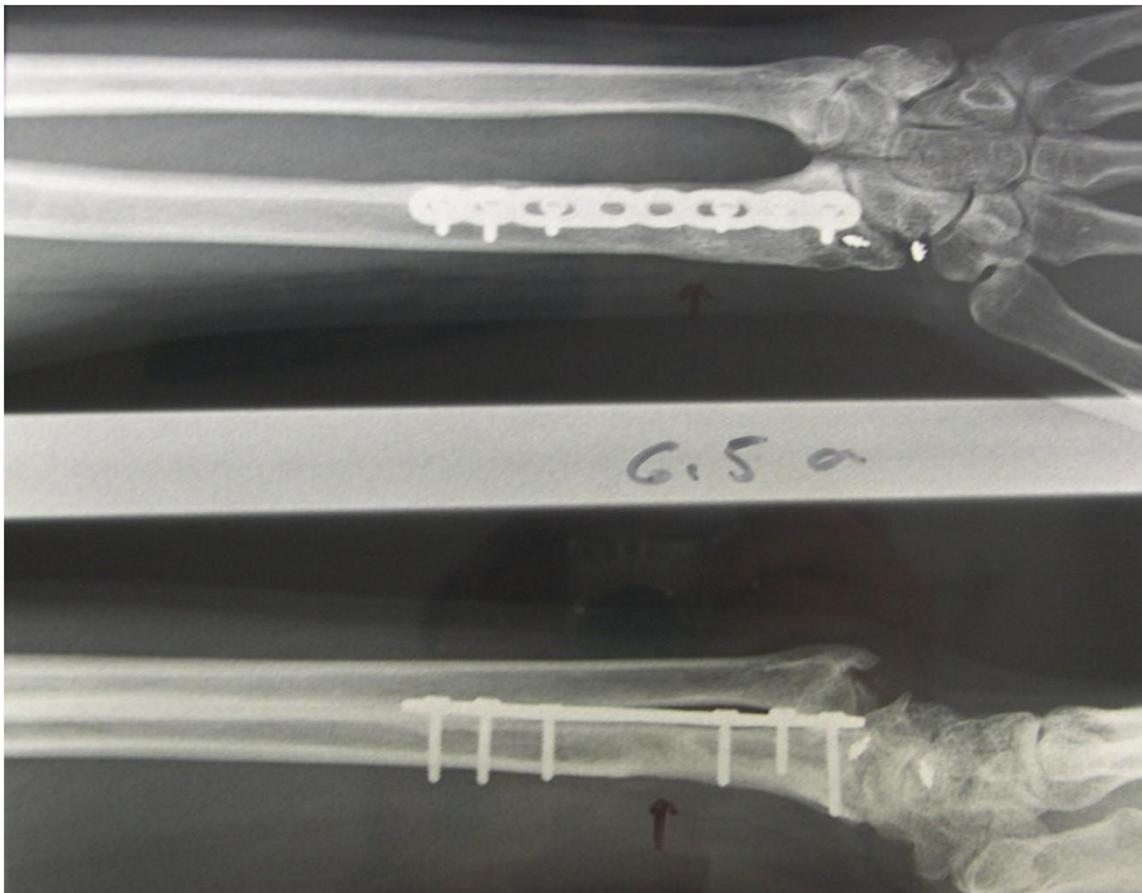


Figura 38. Radiología convencional. Resultado a los 6 años y medio con osteointegración completa.

13.5. CONDROSARCOMA.

El condrosarcoma es un tumor maligno de células productoras de cartílago según la OMS (110,111).

Frecuencia, edad, sexo y localización.

Es el segundo tumor óseo maligno en orden de frecuencia, y supone el 10-20% de todos los tumores óseos. Pueden ser primarios (80% de los casos) o secundarios que resultan, en su mayor parte, de la malignización de tumores benignos preexistentes (encondroma u osteocondroma). Es menos común y menos agresivo que el osteosarcoma. La forma primaria ocurre más a menudo en los hombres entre 50-60 años de edad y se localiza en pelvis, fémur proximal y alrededor de la cintura escapular (128) (Fig. 39).



Figura 39. Condrosarcoma fémur distal.

Evolución, pronóstico y supervivencia.

Lo más frecuente es que se presente como una lesión de bajo grado intracompartimental. Son lentos para metastatizar y pueden crecer hasta inmensas proporciones tendiendo el tumor a destruir el hueso y extenderse en los tejidos blandos. Es muy difícil predecir la evolución clínica y el pronóstico del condrosarcoma, variando según márgenes quirúrgicos, localización y tipo histológico. Su supervivencia a largo plazo está entre el 50-75% (128, 129).

El tratamiento debe basarse en un diagnóstico precoz y exacto, con una biopsia generosa, correctamente planeada y ejecutada, la determinación precisa de la localización del tumor y su resección completa con márgenes amplios con un manguito de tejido normal. La quimioterapia y la radioterapia no son muy eficaces en estos tumores (129).

Variantes de Condrosarcoma (130, 131):

Se subdivide en diversas formas en las que se incluye:

1. El grado histológico.

Es la clasificación que mayor utilidad tiene en cuanto el pronóstico (132, 133).

- a) Bajo (grado 1), menor riesgo de producir metástasis, su crecimiento es lento y se asocian con una supervivencia de más del 90% a los cinco años.
- b) Medio (grado 2), se comportan más agresivamente y tienen mayor potencial de dar metástasis.

- c) Alto (grado 3). Tienen un riesgo más alto de dar metástasis y es, probablemente, el único que llega a metastatizar.
- d) Condrosarcoma límite o border line (grado 1/2). Es un condrosarcoma difícil de distinguir de lesiones benignas como el encondroma y tiene una evolución poco agresiva.

2. Su origen. Si es primario o secundario.

Los condrosarcomas primarios aparecen de novo y no se asocian a una lesión preexistente, mientras que los secundarios (134) aparecen sobre lesiones preexistentes benignas del cartílago que pueden ser un encondroma, una exostosis osteocartilaginosa, un fibroma condromixoide, una condromatosis sinovial, un condroma periostal o incluso un condroblastoma. Sólo los pacientes con exostosis osteocartilaginosa hereditarias múltiples o encondromas múltiples (enfermedad de Ollier) tienen un riesgo reconocido de desarrollar un condrosarcoma secundario. Los pacientes con enfermedad de Maffucci (encondromas múltiples y hemangiomas) tienen 100% del riesgo de desarrollar un tumor maligno (sarcoma o carcinoma) durante su vida (134).

3. Su localización en el hueso: central o periférico.

Los condrosarcomas centrales aparecen desde la medular y los periféricos surgen de la superficie del hueso, pero realmente sólo los condrosarcomas secundarios necesitan ser subdivididos en central o periférico ya que los condrosarcomas primarios casi siempre son centrales (130, 131).

Tratamiento.

Para el tratamiento del condrosarcoma podemos dividirlos en 2 grandes grupos: condrosarcoma *in situ* y condrosarcoma con cambios histológicos y radiográficos de agresividad (128, 135).

Se describe como condrosarcoma *in situ* aquellos generalmente localizados en el esqueleto apendicular, acompañados de dolor y cambios radiológicos como erosión endostal. Este tipo de tumor es por lo general de bajo grado histológico con muy pocas posibilidades de hacer metástasis (135). Teniendo en cuenta esas características estos pacientes pueden ser tratados mediante resección intralesional con relleno con injerto óseo o metilmetacrilato, lo que permite conservar el hueso adyacente al tumor y mejorar la función después del proceder cuando se compara con la realización de la resección amplia (128, 129).

Los condrosarcomas con cambios histológicos y radiológicos de agresividad incluyen aquellos de grado histológico intermedio o alto. En estos pacientes está indicada la resección amplia, la cual crea defectos metafisiarios y articulares que necesita de procesos de reconstrucción como artrodesis, artroplastias convencionales, artroplastias de tipo oncológicas o aloinjertos osteoarticulares, endoprotésicos o intercalares (128, 129). Sin embargo, todo proceder de resección amplia se acompaña de daño significativo de la función por lo que algunos autores recomiendan la amputación o desarticulación, las cuales brindan un gran margen de seguridad (128, 129, 135, 136).

La radioterapia y quimioterapia solo se utilizan en las lesiones de alto grado histológico con una efectividad muy limitada (137).

13.6. SARCOMA EWING.

Con el término de sarcoma de Ewing se incluye un grupo o familia de tumores (EFT, *Ewing's family of tumors*) que engloba el tumor óseo de Ewing, el tumor extraóseo de Ewing, el tumor de Ewing atípico, los neuroepiteliomas periféricos o tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos (pPNET) y el tumor de Askin (138)

El sarcoma de Ewing es el prototipo de tumor maligno de células redondas, pequeñas y azules que afectan preferentemente al hueso, aunque también pueden afectar a partes blandas y otros órganos (138).

Frecuencia, edad, sexo y localización.

La mayor frecuencia de presentación es en la segunda década. Cerca del 90% de los casos se presentan antes de los 20 años, siendo la edad media de inicio a los 14 años. Es el sexto tumor óseo primitivo en orden de frecuencia. En los niños es el 1% de todos los tumores malignos y el 6-11% de los tumores óseos de esta edad. Comprenden cerca del 4% de los tumores malignos en los niños y adolescentes. De los tumores de esta familia, el sarcoma de Ewing óseo representa el 87% de los casos, el extraóseo el 8% y el PNET el 5% (139).

En general es más frecuente en el hombre, con una relación 3:2. Existe una clara predisposición racial, siendo 15 veces más frecuente en blancos que en africanos y asiáticos (139).

Los EFT pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo: hueso, tejidos esqueléticos, vísceras y en la dermis. La mayoría aparecen en las diáfisis de los huesos

largos de los miembros superiores o inferiores a diferencia de los osteosarcomas que tienen predilección por las metáfisis (138, 139) (Fig. 40).



Figura 40. Sarcoma de Ewing en diáfisis humeral.

Presentación clínica y diagnóstico por imagen.

Estos tumores pueden desarrollarse en casi todos los huesos y tejidos blandos y, por lo general, se presentan como una masa localizada y dolorosa. Puede apreciarse una prominencia ósea, sensible con masa de tejido blando. En otras ocasiones debutan con síntomas y signos generales como fiebre, pérdida del apetito, leucocitosis, aumento de la VSG, aumento de la LDH, y anemia que pueden imitar la osteomielitis. Esta forma de presentación se ha asociado a diseminación y en consecuencia a peor pronóstico. En raras ocasiones puede presentarse con una fractura patológica o con signos de compresión medular o neurológica (139).

Casi el 25% de los enfermos tiene enfermedad metastásica de pulmón, hueso o médula ósea en el momento del diagnóstico (140).

Para su diagnóstico se realizan (138):

- Radiografías: tumor diafisario mal definido, permeativo o apolillado, con densidad moteada o desigual. La implicación cortical puede producir reacción perióstica en hojas de cebolla y menos frecuente en rayos de sol, asociado a una masa importante de partes blandas, en ocasiones esta es el único hallazgo. El tumor no produce matriz extracelular, pero debido a la gran reacción perióstica que tiene puede confundirse con un osteosarcoma.
- Gammagrafía ósea: hay hipercaptación con el tecnecio. Esta técnica es útil para descubrir metástasis esqueléticas.
- TAC: proporciona datos acerca de la extensión intramedular . Permite detectar los cambios óseos y corticales mediante la ventana ósea, además de delimitar la afectación extraósea.
- RNM: es la mejor técnica par evaluar la extensión local del tumor. Muestra la extensión extra e intraósea del tumor, así como si el tumor atraviesa la placa epifisaria y la relación con los vasos sanguíneos.
- Angiografía: es útil en la planificación previa a la cirugía conservadora.

Histopatología.

Los sarcomas de Ewing/PNET son tumores malignos caracterizados histológicamente por células pequeñas redondas, uniformes, empaçadas densamente, con núcleo redondo libre de nucléolo y citoplasma indistinto (130, 131,138).

Estadaje.

En los tumores óseos de Ewing, el tumor se define como localizado cuando, mediante técnicas clínicas y de imagen, no se ha extendido más allá del lugar primario o ganglios linfáticos regionales, pudiendo haber una extensión contigua a los tejidos blandos adyacentes. Por otro lado, se define como metastásico cuando el tumor se ha extendido a lugares distantes, generalmente a los pulmones, huesos o médula ósea. Acorde a otros sistemas de clasificación de uso común, este es el estadio 4 o grupo IV de la AJCC, o IIIA-IIIB de Enneking (112, 140).

El sarcoma de Ewing es por definición un tumor de alto grado, y generalmente se presenta en estadio IIB o IIIB de Enneking (140).

Pronóstico.

El pronóstico de estos tumores ha mejorado en gran medida desde el uso de la quimioterapia. Si el tumor está localizado en un área, es menor de 8 cm y puede ser resecado completamente con la cirugía, el índice de supervivencia a los 5 años es superior al 80%, si se asocia quimioterapia y radioterapia después de la cirugía. Sin embargo, si el tumor es grande y no se puede resecar completamente, la tasa de supervivencia a los 5 años es menor del 60%, incluso con una buena respuesta a la quimioterapia y radioterapia. En el caso de que haya metástasis en el diagnóstico (en un 30% de los pacientes), la tasa de supervivencia a los 5 años es menor del 30% (139).

Como factores que influyen en su pronóstico tenemos la localización tumoral, la presencia de metástasis al diagnóstico, la edad, el tamaño o la respuesta al tratamiento (140).

Tratamiento.

El tratamiento de los EFT incluye (141):

- Abordaje local con cirugía y/o con radioterapia.
- Quimioterapia, ya que estos tumores presentan en el momento del diagnóstico metástasis manifiestas u ocultas. La quimioterapia se administra durante un periodo de tiempo prolongado.
- Terapia de apoyo de la mielotoxicidad.
- Posible radioterapia.

Radioterapia:

Aproximadamente el 75-85% de los tumores de Ewing primarios son sensibles, dependiendo principalmente del tamaño del tumor y del sitio. La radioterapia, igual que la cirugía, no impide la aparición de metástasis a distancia, por lo que debe ir unida siempre a quimioterapia y en ocasiones a cirugía conservadora de las extremidades en adultos (142).

Cirugía:

Su finalidad es eliminar la enfermedad local. Actualmente se prefiere la cirugía conservadora, sobre todo en las extremidades. No obstante se puede recurrir a la amputación en casos de recidivas en una extremidad irradiada previamente, y sobre todo si ya se había aplicado cirugía conservadora, algunos casos de fracturas patológicas al diagnóstico, tumores grandes que no responden a la quimioterapia neoadyuvante y

técnicamente sean difíciles de reseca y en tumores localizados en zonas distales como pueden ser los dedos (141).

La cirugía es preferida sobre la radioterapia si (143):

- el hueso implicado es prescindible (ejemplo: peroné, costilla, clavícula);
- si la radioterapia dañara el platillo de crecimiento (la radioterapia puede causar cierre prematuro de platillo de crecimiento);
- si hay fractura patológica;

Quimioterapia

Los EFT, como todos los tumores de células redondas, son sensibles a la quimioterapia, la cual forma parte de todas las estrategias terapéuticas, tanto en enfermedad local como diseminada.

La quimioterapia adyuvante está indicada en la enfermedad localizada después de la cirugía para intentar eliminar las micrometástasis. Con la quimioterapia neoadyuvante se pretende reducir el tamaño del tumor primario, para facilitar la acción de los tratamientos locales y eliminar, teóricamente, las micrometástasis. Con este régimen se puede conocer la quimiosensibilidad del tumor de cara a la adyuvancia, pero en contrapartida, si no es eficaz, retrasa el tratamiento local (138, 141, 142, 143).

13.7. OSTEOLASTOMA.

Tumor óseo benigno, poco frecuente, que suele estar bien circunscrito dentro del hueso, cuya lesión está compuesta principalmente de osteoide y tejido sano, llamándose también osteoma osteoide gigante (110, 111).

Frecuencia, edad, localización.

Supone aproximadamente el 3% de los tumores benignos del hueso y el 1% de todos los tumores primarios del hueso. Su máxima frecuencia esta situada entre las edades de 20-30 años. Como lugares frecuentes de afectación tiene la columna, particularmente en los elementos posteriores, y los huesos del pie, localizándose normalmente en la porción medular del hueso (144) (Fig. 41).



Figura 41. Osteoblastoma de astrágalo.

Clínica y diagnóstico por imagen.

El síntoma predominante es el dolor de larga evolución, que no es tan característico como el del osteoma osteoide (145). Si se localiza en la columna puede

causar escoliosis y/o síntomas neurológicos. La transformación maligna es posible en casos raros (144).

Para su diagnóstico se utiliza la radiología convencional, mostrando una lesión radioluciente que se rodea por un margen delgado de hueso reactivo que puede haber expandido con apariencia del aneurismático. También se puede utilizar la gammagrafía, el TAC o la angiografía previa a la cirugía (146).

Histología.

El osteblastoma se caracteriza por la producción de osteoide puro y tejido óseo. No se ve ninguna producción de hueso laminar ni cartilaginoso (144, 145).

Tratamiento.

La escisión marginal en bloque es el tratamiento de elección. Con ella se consigue el control local, aunque en ocasiones también se puede conseguir el control local con una resección intralesional más curetaje. Según la localización, se puede emplear el uso de aloinjertos óseos estructurales que muestran mejor funcionalidad y calidad de vida si no tienen complicaciones (147).

En la columna es difícil realizar una resección adecuada, debido a la proximidad de estructuras nerviosas, pudiendo utilizarse la crioterapia, radioterapia o quimioterapia las cuales, aunque poco eficaces, pueden ser de ayuda en esta localización (147).

13.8.METÁSTASIS ÓSEAS.

El carcinoma metastásico del hueso es el tumor óseo maligno más frecuente y debe ser considerado siempre en el diagnóstico diferencial de cualquier lesión ósea con patrón radiológico de malignidad, particularmente en pacientes mayores (148).

Las neoplasias pueden invadir el esqueleto por la extensión inmediata del sitio primario, pero la diseminación ocurre a través del torrente sanguíneo, generalmente a través del sistema linfático y del conducto torácico. El dolor debilitante que ocurre en muchos pacientes con la enfermedad avanzada es producido principalmente por las metástasis óseas. Las fracturas patológicas impiden la deambulación; las metástasis espinales pueden producir compresión del canal medular y deterioro neurológico severo. Mientras casi cada cáncer puede causar metástasis óseas, el cáncer de mama, el cáncer pulmonar y el cáncer de próstata suponen más del 80% de las metástasis óseas; recíprocamente, más de 50% de pacientes con estos cánceres primarios desarrollarán metástasis óseas en el futuro. Algunos cánceres hematológicos que involucran el hueso pueden curarse, particularmente el linfoma, con quimioterapia sistémica o radioterapia, pero para la mayoría de los pacientes con metástasis óseas, el alivio es la meta del tratamiento (148).

La importancia de la llamada enfermedad metastásica ósea viene dada por la magnitud global del problema y su grave repercusión en los pacientes.

Frecuencia, edad y localización.

Los tumores metastáticos del esqueleto son con relación a los primarios 25:1. Por este orden: próstata > mama > pulmón > tiroides > riñón. La frecuencia de los

tumores metastáticos encontrados en el esqueleto es: mama (32%), pulmón (14%), próstata (36%), riñón, y tiroides. Estos cánceres suponen mas del 80% de todas las metástasis del esqueleto aunque puede ser cualquier cáncer de cualquier órgano el que puede involucrar finalmente al hueso. Algunos sarcomas, tales como el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing pueden ocasionalmente metastatizar en el hueso. En el hombre el carcinoma de próstata supone el 60% de todos los canceres metastáticos y el de pulmón el 25%, mientras que en las mujeres es el de mama el que supone un 70% (149).

Según la edad de presentación, las metástasis más frecuentes son:

- Niño: neuroblastoma, leucemia, sarcoma de Ewing.
- Adulto joven: linfoma.
- Adulto: carcinoma.
- Ancianos: carcinoma y mieloma múltiple.

En cuanto a su localización, las metástasis aparecen preferentemente en el esqueleto axial (70%) y en las partes proximales de los miembros por este orden: Columna > costillas > cráneo > pelvis > metáfisis de fémur/húmero (Fig. 42). En el raquis afectan, normalmente, a los cuerpos vertebrales, en el cráneo suele afectar a la bóveda y en los huesos largos a la diáfisis. El fémur y el húmero son situaciones usuales de metástasis de los huesos largos, mientras la implicación de huesos distales a la rodilla o el codo es raro (148, 149).



Figura 42. Metástasis diáfisis humeral de carcinoma mamario.

Clínica y formas de presentación.

La manifestación mas importante es el dolor óseo producido por la destrucción, irritación perióstica y atrapamiento de los nervios y puede estar relacionada con la velocidad de resorción ósea. La hipercalcemia es otra complicación que se puede presentar en la enfermedad ósea metastásica , sobre todo en pacientes con carcinoma de mama, mieloma múltiple y carcinoma de células escamosas de pulmón. Las fracturas patológicas son una complicación relativamente tardía del compromiso óseo (149).

La supervivencia de estos enfermos sigue creciendo. El promedio de supervivencia a los 5 años en el cáncer de pulmón, mama, próstata y colon es de 15%, 87%, 95% y 64% respectivamente (150).

Existen tres posibilidades de presentación (148, 149):

1. Metástasis como primera manifestación y cáncer primario asintomático. Esta es la forma más frecuente de presentación.
2. Carcinoma primario ya conocido y que la metástasis ósea se descubra al mismo tiempo que el carcinoma primario. El problema se plantea como en el primer caso.
3. La consideración más importante en el manejo de un paciente con una lesión del hueso clara es determinar si la lesión representa una lesión metastática, un tumor primario del hueso (sarcoma), o una infección.

Tratamiento.

El tratamiento efectivo para la prevención de las metástasis óseas ha empezado a reemplazar viejos métodos de tratamiento. La resección quirúrgica agresiva de las lesiones óseas en pacientes seleccionados permite, en la actualidad, una esperanza de vida más larga y una potencial curación donde antes no había esperanza de supervivencia (151).

El enfoque del tratamiento de los pacientes con metástasis óseas es multidisciplinar. La indicación del tratamiento de las metástasis óseas depende de varios factores: del tipo histológico, el número, la localización, la severidad, la disponibilidad de terapias sistémicas eficaces (hormonal o quimioterapia) y el estado basal del paciente. Las consideraciones biológicas son el dolor, la hipercalcemia y las alteraciones de la calidad de vida. Los objetivos del tratamiento de los pacientes con enfermedad ósea metastática son aliviar el dolor, restablecer y mantener la función y

prevenir complicaciones como la fractura patológica, hipercalcemia, embolia pulmonar, escaras por decúbito y trombosis venosa profunda (149, 150).

Tratamiento no quirúrgico.

La respuesta al tratamiento médico varía en función de unos factores. Son factores de buen pronóstico el bajo grado histológico, receptores estrogénicos positivos, enfermedad ósea en el momento de la presentación, intervalo libre de enfermedad prolongado y mayor edad. Los pacientes con enfermedad limitada del esqueleto tienen mejor pronóstico que los que tienen enfermedad visceral. Las fracturas patológicas, un tumor primario de pulmón, y las metástasis viscerales o cerebrales son indicadores de mal pronóstico de supervivencia.

Las técnicas de tratamiento no quirúrgico de la enfermedad ósea metastásica incluyen analgésicos, hormonas, radioterapia, fármacos citotóxicos, agentes radiofarmacéuticos, quimioablación, vertebroplastia y bifosfonatos (150).

Tratamiento quirúrgico.

El papel del cirujano ortopédico en el tratamiento de las metástasis óseas es: paliar la enfermedad, valorar la longevidad seleccionando los pacientes candidatos a la cirugía apropiados, y proporcionar a las reconstrucciones bastante durabilidad en los pacientes cuya esperanza de vida sea más larga. La intervención quirúrgica debe ajustarse a la situación anatómica, el sitio de la enfermedad primaria, el estado general del paciente, la longevidad anticipada y las opciones reales de alivio.

Los procedimientos quirúrgicos consisten en: estabilización paliativa de las

fracturas mediante osteosíntesis (clavos intramedulares, artroplastias asociadas a cementación, descompresiones de raquis) o cirugías “curativas” mediante resecciones en bloque y sustitución del defecto óseo mediante aloinjertos óseos (en pacientes con pronóstico de supervivencia elevado y buena calidad ósea) (Fig. 43) o megaprótesis 150, 151) (Fig. 44).

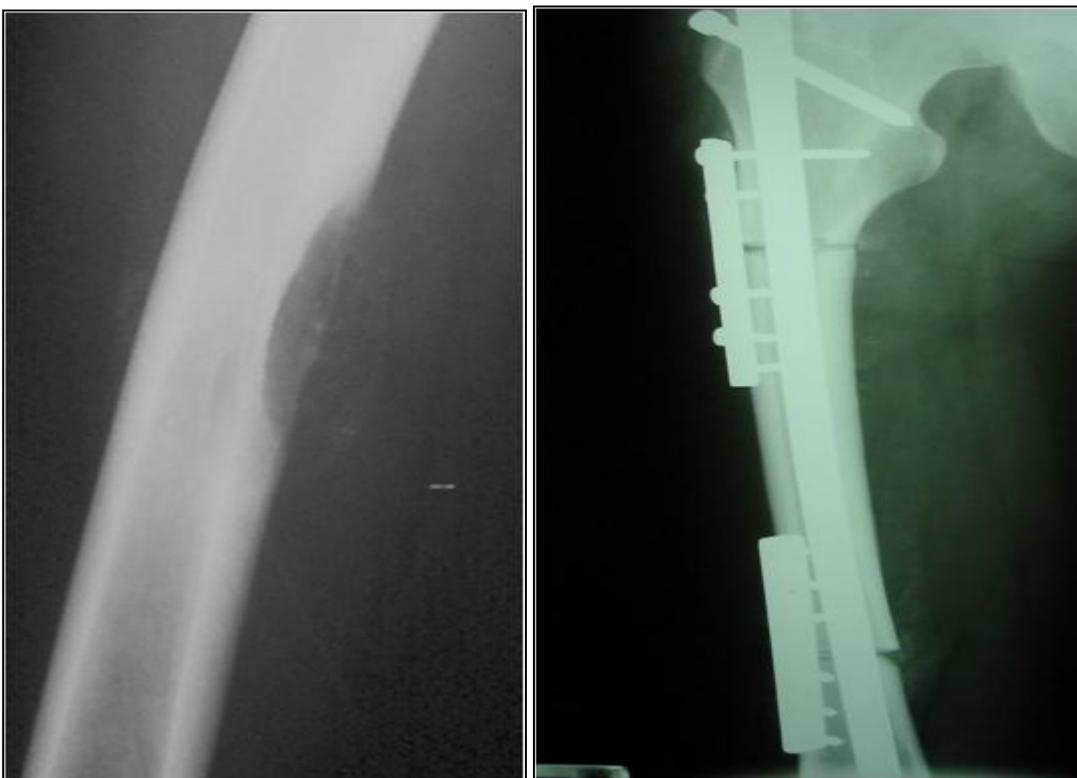


Figura 43. Metástasis de carcinoma mamario diáfisis femoral. Resección y reconstrucción mediante aloinjerto intercalar, con estabilización mediante clavo intramedular y dos placas de osteosíntesis.

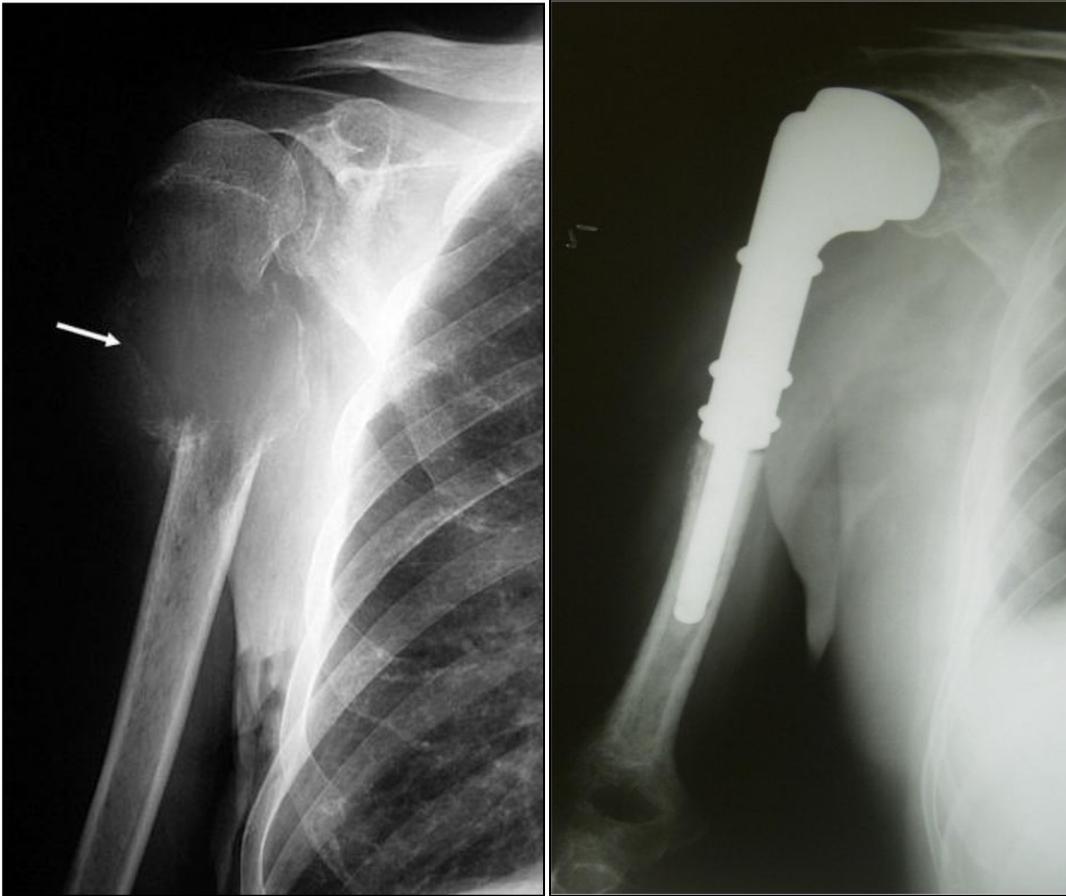


Figura 44. Metástasis húmero proximal de carcinoma tiroideo. Reconstrucción con megaprótesis.

IV. PACIENTES Y MÉTODO.

1. PACIENTES.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados, tratados y seguidos en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Todos tuvieron un diagnóstico de tumoración ósea benigna o maligna y en todos se realizó una cirugía de miembro inferior o superior mediante el uso de aloinjertos estructurales para suplir el defecto óseo creado tras la resección. El estudio se realizó en el período comprendido entre 1 de Enero de 1993 y 1 de Enero de 2010. Se descartaron en el estudio aquellos pacientes con tumores óseos malignos (osteosarcomas) de miembros que no fueron subsidiarios de cirugía de conservación de la extremidad y aquellos diagnosticados pero no tratados en nuestro centro.

La casuística comprendió 41 casos, de los que 4 casos se desestimaron, dos pacientes por ser derivados a otro centro para su tratamiento (osteosarcomas ilíacos susceptibles, a priori, de cirugía conservadora), otro por ser intervenido en un centro de otra comunidad autónoma y otro paciente que sufrió cardiotoxicidad en el tratamiento quimioterápico neoadyuvante, falleciendo al inicio del mismo.

Se realizó un análisis retrospectivo de los 37 pacientes que cumplen los requisitos del estudio, siendo sometidos a una anamnesis completa, buscando datos clínicos de interés de su patología y evolución de la misma, con una exploración física meticulosa por órganos y aparatos en busca de la localización precisa, tamaño y aparición o no de signos inflamatorios asociados. Indagamos en los antecedentes personales y familiares que puedan tener relación con la patología y cuantificamos los tiempos en meses que habían transcurrido desde la aparición de los síntomas, momento

en el que se consulta médicamente por primera vez y momento en el que se diagnostica y se trata la patología.

De los 37 pacientes de la serie, 18 fueron varones (48.6 %) y 19 fueron mujeres (51.4 %), con una edad media de 29.27 años (rango 14-74 años), siendo la década más frecuente la segunda con un 35.13%, y un seguimiento medio de 60 meses.

No existieron antecedentes familiares en el grupo de pacientes de nuestro estudio salvo en un caso de osteosarcoma condroblástico (2.7%) con un antecedente en un familiar de primer grado de osteosarcoma óseo no filiado. En cuanto a antecedentes personales, sólo destacan las metástasis de carcinoma de mama con antecedente, en los 4 casos de nuestra serie, de carcinoma mamario primario tratado mediante mastectomía radical y quimioterapia- radioterapia según protocolo.

Clínicamente, el 94.6% de los pacientes presentaron dolor en la primera consulta, un 45.9% refirió aumento subjetivo de tamaño del miembros y un 78.4% presentaba alteración funcional. En la exploración física, un 37.8% de los pacientes presentaba inflamación a la exploración física, un 48.6% presentaba aumento de tamaño del miembro afecto y un 81.1% tenía alteración funcional con respecto al miembro contralateral.

Se localizaron 3 casos en húmero (8.1%), 18 casos en fémur (48.6%), 11 casos en tibia (29.7%) y 5 casos en radio (13.5%). Los casos desarrollados en húmero fueron todos en húmero proximal (3 casos, 8.10%); en fémur, 3 casos fueron en fémur proximal (8.10%), 3 casos en fémur medio (8.10%) y 12 casos en fémur distal (32.43%) siendo la localización tumoral más frecuente de nuestra serie; en tibia, los 11 casos se localizaron en tibia proximal (29.72%) y los casos que se desarrollaron en radio fueron

todos en radio distal (5 casos, 13.51%). La región anteroexterna fue la más frecuentemente afectada, con un 43.2%.

El tiempo hasta la primera consulta por nuestra especialidad fue de 3.69 meses (rango 0.1-12 meses), el tiempo medio hasta el diagnóstico de neoplasia ósea fue de 2.13 meses (rango 0.1-24 meses), mientras que el tiempo medio hasta la realización del tratamiento quirúrgico fue de 6.89 meses (rango de 0.3-48 meses).

Desde el punto de vista de las exploraciones complementarias, en la radiología convencional la medida de tamaño tumoral fue de 7.59 x 4.58 cm, con un 100% de casos con destrucción cortical, un 62.2% de casos con destrucción medular, siendo la insuflación de la cortical el patrón de reacción perióstica más frecuente con un 94.6% y el predominio escleroso en un 51.4%. En un 40% de los pacientes menores de 17 años hubo afectación fisaria.

En la tomografía axial computerizada, hubo rotura cortical en un 89.2%, destrucción medular en un 64.9% y afectación fisaria en un 30% de los pacientes menores de 17 años. En la resonancia magnética, la media de longitud tumoral fue de 7.81 centímetros (rango 3.5-15 centímetros), con infiltración de partes blandas en un 37.8%, afectación fisaria en un 50% de los pacientes menores de 17 años, sin pacientes con afectación neurovascular.

Desde el punto de vista anatomopatológico, a un 97.3% de los pacientes se les practicó una biopsia preoperatoria percutánea mediante trócar (Fig. 45), guiada con radioescopia (Fig. 46), bajo anestesia local y sedación. Sólo un caso precisó la realización de biopsia abierta (2.7%), por no lograr obtener material suficiente para el diagnóstico. Una vez obtenidos los cilindros óseos (Fig. 47) son remitidos al servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, siendo

transportados en una duquesita estéril y en seco. Todas las biopsias fueron realizadas en quirófano programado y por el mismo cirujano que realizó posteriormente el tratamiento quirúrgico.



Figura 45. Biopsia con trócar percutánea.



Figura 46. Imagen con control de radioscopia de biopsia percutánea con trócar.



Figura 47. Cilindro óseo obtenido con trócar.

En un 97.3% hubo diagnóstico positivo de tumor óseo, por 1 caso (2.7%) en el que el diagnóstico fue negativo tras el estudio anatomopatológico por no obtención de material óseo y gran cantidad de líquido, con pruebas complementarias que apoyaban su diagnóstico de tumor de células gigantes aneurismático.

Histológicamente, en nuestra serie tuvimos 17 osteosarcomas (45.9%) de los cuales hubo 6 osteosarcomas convencionales (16.2%), 7 osteosarcomas parostales (18.9%), 2 osteosarcomas condroblásticos (5.4%), 1 osteosarcoma periostal (2.7%) y 1 osteosarcoma telangiectásico (2.7%). Hubo 10 casos de tumor de células gigantes (27%), de los cuales hubo 5 casos convencionales (13.5%) y 5 casos aneurismáticos (13.5%). Hubo 4 casos de metástasis de carcinoma mamario (10.8%), 3 casos de condrosarcoma (8.1%), 2 casos de sarcoma de Ewing (5.4%) y un caso de osteoblastoma maligno (2.7%). De este modo, en cuanto a agresividad tumoral tuvimos 10 tumores benignos, correspondientes a los tumores de células gigantes, y 27 tumores malignos. Hubo infiltración de partes blandas en la muestra histológica en un 40.5%. El grado de necrosis tumoral (ausencia de células tumorales con vestigios nucleares o

citoplásmáticos) (152) en el 51.35% de pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante previa, se cuantificó en un mapa según la técnica descrita por Picci, Bacci y Campanacci (153) y se graduó como porcentajes en cuatro grados, según Rosen, Caparros y Huvos (154): grado I (necrosis 0-50%) en un 5.3%, grado II (necrosis 50-90%) en un 36.8%, grado III (necrosis 90-99%) en un 57.9% y grado IV (necrosis 100%) en ningún caso.

2. DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN.

En cuanto al diagnóstico de extensión, todos los pacientes fueron sometidos a un estudio radiológico convencional anteroposterior de tórax y del miembro completo afecto utilizando dos proyecciones: anteroposterior (AP) y lateral (L), siendo realizadas en el aparato Toshiba modelo i-RAD DR de alta resolución del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, con un 100% de resultados negativos de extensión tumoral a distancia.

Del mismo modo, a todos los pacientes de la serie se les realizó una tomografía axial computerizada torácica y abdominopélvica en el aparato Toshiba Xpress-Gx de 16 canales del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, con un 100% de resultados negativos de metástasis a distancia, una resonancia magnética del miembro completo en el aparato Siemens Magnetom Symphony de 1.5 Teslas del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, con un 100% de resultados negativos para skip metástasis, y una gammagrafía ósea por parte del servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca mediante el trazador ^{99m}Tc-metildifosfonato a una dosis de 740

MBq (15-20 mCi), con un 94.6% de pacientes con hipercaptación solitaria, mientras que en un 5.4% hubo hipercaptación múltiple.

Según el estadio de Enneking, clasificamos a los 23 sarcomas óseos de nuestro estudio con estadio IB en un 13.1%, estadio IIA en un 17.4%, estadio IIB en un 65.2% y estadio III en un 4.3% (Tabla 5).

ESTADIO ENNEKING	NÚMERO DE CASOS
IA	0
IB	3
IIA	4
IIB	15
III	1

Tabla 5. Número de casos por estadio de Enneking.

3. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO.

Sólo 24 tumores de la serie fueron subsidiarios de quimioterapia (62.2%): 17 osteosarcomas, 4 casos de metástasis de carcinoma mamario, 2 sarcomas de Ewing y un condrosarcoma de alto grado. Se excluyeron los 10 tumores de células gigantes de la serie (27%), 2 condrosarcomas no subsidiarios de quimioterapia (8.1%) y el osteoblastoma maligno (2.7%).

Los tipos de quimioterapia (QT) fueron: neoadyuvante en un 4.2%, adyuvante en un 20.8% y neoadyuvante + adyuvante en un 75% (Tabla 6). La complicación derivada

de la QT más frecuente fueron las náuseas y vómitos en un 95.8%, con una media de 11 días de ingreso por las complicaciones.

QUIMIOTERAPIA	PACIENTES
NEOADYUVANTE	1
NEOADYUVANTE + ADYUVANTE	18
ADYUVANTE	5

Tabla 6. Número de casos según tipo de quimioterapia recibida.

Los protocolos empleados fueron (Tabla 7):

- Protocolo T-12 Rosen: usado entre los años 1993-1995, fue administrado a 3 pacientes de los 24 pacientes de nuestra serie subsidiarios de quimioterapia (12.50%). El protocolo consiste en la administración de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante durante un período de 35 semanas. Las drogas son:
 - Cisplatino 120 mg/m².
 - BCD (bleomicina 12mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m² + dactinomicina 600 mcg/m²).
 - Metrotrexate 8-12 g/m² con leucovorin de rescate.
 - Doxorrubicina 45 mg/m².

- Protocolo EOI: se comenzó su uso en 1995, siendo aplicado a 10 pacientes en nuestro estudio (41.66%). Consiste en la aplicación de cisplatino y adriamicina, de forma neoadyuvante y adyuvante, en 6 ciclos (18 semanas), realizándose primero la quimioterapia de inducción intravenosa y la cirugía en la 9ª semana, realizando 6 ciclos posteriores tras la cirugía. Las drogas son:
 - Cisplatino (175 mg/m²) en infusión continua de 24 horas en un día.
 - Adriamicina (40 mg/m²) cada 24 horas durante tres días.
- Protocolo SEOP: se inició en 1995 y se aplicó a 11 pacientes de nuestra serie. La base del mismo consiste en la aplicación pre y postcirugía de una poliquimioterapia sistémica que incluyera aquellas drogas que habían demostrado hasta el momento una mayor actividad frente al osteosarcoma. Éstas fueron cisplatino, adriamicina, ifosfamida y metrotexato. La duración del tratamiento quimioterápico precirugía se estableció en 14 semanas y tras la cirugía del tumor primario (semanas 15-16) se continuó la quimioterapia, utilizando las mismas drogas hasta la semana 42.

Quimioterapia de inducción:

- Semana 1: Ifosfamida 1800 mg/m² iv en una hora días 1, 2, 3, 4, 5, Adriamicina 25 mg/m² iv en 18 horas días 1, 2 y 3, y Lenograstim 5 µg/kg/24h subcutáneo, iniciado a las 48 horas de finalizar la Ifosfamida.
- Semanas 3 y 4: Metotrexate 12g/m² iv en 4 horas (con un máximo de 20 gr).

- Semana 5: Ifosfamida, Adriamicina y Lenograstim a la misma dosis que la primera semana.
- Semanas 8 y 9: Metotrexate $12\text{g}/\text{m}^2$ iv en 4 horas.
- Semana 10: Cisplatino $120\text{ mg}/\text{m}^2$ en 4 horas, a las dos horas de finalizar el Cisplatino se administra Adriamicina $25\text{ mg}/\text{mg}^2$ en 24 horas días 1, 2 y 3 ($75\text{mg}/\text{m}^2$) en 72 horas y a las 48 horas de finalizada la Adriamicina se administra Lenograstim $5\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$ subcutáneo.
- Semanas 14 y 15: Metotrexate $12\text{g}/\text{m}^2$ iv en 4 horas.

Quimioterapia postquirúrgica:

- Semana 17: Ifosfamida $1800\text{ mg}/\text{m}^2$ iv en una hora días 1, 2, 3, 4, 5, Adriamicina $25\text{ mg}/\text{m}^2$ iv en 18 horas días 1, 2 y 3, y Lenograstim $5\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$ subcutáneo, iniciado a las 48 horas de finalizar la Ifosfamida.
- Semana 20: Metotrexate $12\text{g}/\text{m}^2$ iv en 4 horas (con un máximo de 20 gr).
- Semana 21: Ifosfamida $1800\text{ mg}/\text{m}^2$ iv en una hora días 1, 2, 3, 4, 5, Adriamicina $25\text{ mg}/\text{m}^2$ iv en 18 horas días 1, 2 y 3, y Lenograstim $5\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$ subcutáneo, iniciado a las 48 horas de finalizar la Ifosfamida.
- Semana 24: Metotrexate $12\text{g}/\text{m}^2$ iv en 4 horas (con un máximo de 20 gr).
- Semana 25: Cisplatino $120\text{ mg}/\text{m}^2$ en 4 horas, a las dos horas de finalizar el Cisplatino se administra Adriamicina $25\text{ mg}/\text{mg}^2$ en 24 horas días 1, 2 y 3 ($75\text{mg}/\text{m}^2$) en 72 horas y a las 48 horas de finalizada la Adriamicina se administra Lenograstim $5\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$ subcutáneo.
- Semana 28: Metotrexate $12\text{g}/\text{m}^2$ iv en 4 horas (con un máximo de 20 gr).

- Semana 29: Ifosfamida 1800 mg/m² iv en una hora días 1, 2, 3, 4, 5, Adriamicina 25 mg/m² iv en 18 horas días 1, 2 y 3, y Lenograstim 5 µg/kg/24h subcutáneo, iniciado a las 48 horas de finalizar la Ifosfamida.
- Semana 32: Metotrexate 12g/m² iv en 4 horas (con un máximo de 20 gr).
- Semana 33: Ifosfamida 1800 mg/m² iv en una hora días 1, 2, 3, 4, 5, Adriamicina 25 mg/m² iv en 18 horas días 1, 2 y 3, y Lenograstim 5 µg/kg/24h subcutáneo, iniciado a las 48 horas de finalizar la Ifosfamida.
- Semana 36: Metotrexate 12g/m² iv en 4 horas (con un máximo de 20 gr).
- Semana 37: Cisplatino 120 mg/m² en 4 horas, a las dos horas de finalizar el Cisplatino se administra Lenograstim 5µg/kg/24h subcutáneo.

PROTOCOLO	PACIENTES
T-12 ROSEN	3
EOI	10
SEOP	11

Tabla 7. Número de casos según protocolo de quimioterapia utilizado.

4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ALOINJERTOS.

Todos los aloinjertos empleados en nuestra serie son aloinjertos de hueso estructural procedentes de donantes multiorgánicos y son remitidos desde el Banco de Tejidos de Alicante, perteneciente a la Red del Banco de Órganos y Tejidos de la Comunidad Valenciana (N332 Km. 87, 03550, San Juan /Sant Joan (Alicante/Alacant)).

En nuestro hospital, se realizan extracciones de aloinjertos estructurales en casos de donaciones multiorgánicas según necesidades del Banco de Tejidos de Alicante. En caso de donación multiorgánica, el coordinador de trasplantes del Hospital Virgen de la Arrixaca contacta con el coordinador de la extracción ósea, quien a su vez contacta con el Banco de Tejidos de Alicante para conocer las piezas que se necesitan. En casos de necesidad de piezas, el coordinador de la extracción ósea junto con dos residentes de Cirugía Ortopédica y Traumatología localizados telefónicamente realizan la extracción, completando el equipo de extracción ósea 2 enfermeros y 2 auxiliares. El coordinador y un residente extraen las piezas del donante y el otro residente realiza la limpieza de partes blandas en otro campo quirúrgico.

Con cada pieza extraída, se abre un kit de extracción que incluye: hoja descriptiva de la pieza, bolsa estéril, cinta adhesiva de cierre, hisopo de cultivo y tubo de guardado de muestras. A las piezas extraídas se les realiza toma de cultivo y se introducen en bolsas estériles ordenadas numéricamente y cerradas herméticamente con la cinta adhesiva, correspondiendo cada número de cada bolsa a una pieza que es descrita en la hoja adjunta informando de:

- Hueso extraído.
- Localización derecha o izquierda.

Las piezas son incluidas en un envase adecuado para su transporte al Banco de Tejidos de Alicante, el cual se realiza de manera inmediata coordinado por dicho Banco de Tejidos, el cual realizará las tareas de procesamiento y conservación de las piezas extraídas.

Para su aplicación clínica, las piezas han de pasar satisfactoriamente los siguientes controles:

- Cultivo de una muestra obtenida durante el explante, para descartar la presencia de hongos.
- Estudio anatomopatológico de un fragmento obtenido también durante el explante.
- Cultivo del líquido de lavado de la pieza, antes de ser congelada, para descartar la presencia de bacterias y hongos.
- Estudio serológico de una muestra de sangre del donante para anticuerpos frente a VIH-1/ VIH-2 y VHC; investigación de HbsAg y de serología de lues mediante una prueba no treponémica, con resultado negativo para las cuatro pruebas citadas.
- Determinación de ALT (inferior a 60 U/L).
- Investigación de ADN proviral de HIV-1 y de ARN de VHC por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), a una muestra de sangre del donante, con resultado negativo en ambos casos.

- Con objeto de conservar el tendón en las mejores condiciones posibles, la pieza ha sido congelada con una solución crioprotectora, que se elimina por lavado con solución de NaCl 0.15M tras descongelarse en un sistema de circuito cerrado de campana de flujo, realizándosele un cultivo al líquido de lavado por si persistiesen bacterias u hongos y comunicándosele inmediatamente al cirujano en caso de que el cultivo fuera positivo. La composición de dicha solución es la siguiente (los antibióticos empleados en la solución de lavado, deben ser tenidos en cuenta en caso de posible alergia por parte del receptor):

- Albúmina al 20%: 144mL.
- NaCl 0.15M: 576mL.
- Dimetilsulfóxido: 80mL.
- Vancomicina: 500mL.
- Netilmicina: 200mL.

De este modo, en nuestro hospital formamos parte de los equipos de extracción ósea que suministran piezas al Banco de Tejidos de Alicante, por lo que muchos de aloinjertos que extraemos en nuestro hospital vuelven para su aplicación clínica en nuestros pacientes.

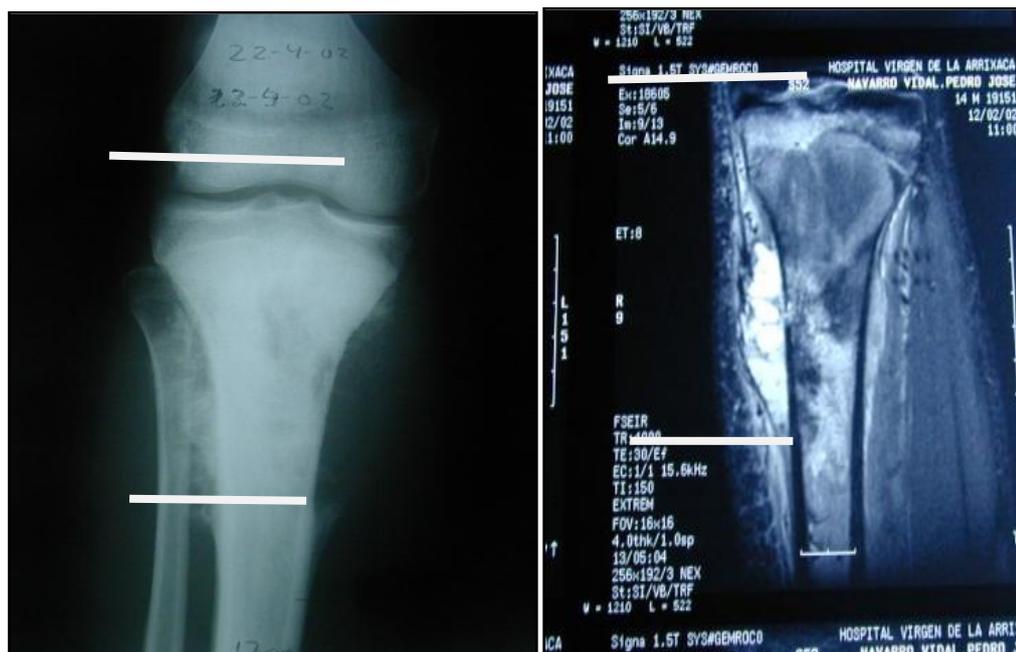
Para ello, y tras realizar el diagnóstico de tumor óseo subsidiario de tratamiento quirúrgico mediante aloinjertos óseos estructurales, se rellena una petición de banco de hueso con la fecha, la hora de la cirugía, el quirófano en el que se va a realizar y los datos del receptor (Anexo 1). A la hora indicada y mediante mensajería urgente, se realiza la recepción de la pieza por parte del equipo quirúrgico, comprobándose que es

la pieza indicada y del mismo miembro a intervenir, abriéndose en un campo quirúrgico adyacente al paciente en el momento de trabajo sobre ella.

4.2. PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA.

Previamente a la cirugía, el equipo encargado de la misma ha de realizar una planificación meticulosa, que incluye los siguientes parámetros:

- Exposición del caso clínico en el Comité de Tumores del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. En cooperación con las distintas especialidades adscritas al comité, se valora el tratamiento quirúrgico y su tratamiento preoperatorio y postoperatorio, si así lo requiere el paciente.
- Tamaño aproximado del defecto: se realiza la medición del tumor y del defecto resultante de la resección con reglas milimetradas mediante las pruebas de imagen (radiología convencional y resonancia magnética) (Fig. 48, 49, 50 y 51). En base a estas mediciones se solicita un aloinjerto estructural al Banco de Huesos de Alicante de un tamaño siempre mayor al defecto estimado, y del mismo lado del defecto.



Figuras 48 y 49. Paciente con osteosarcoma de tibia proximal. Radiología convencional y resonancia magnética para medición del defecto.



Figuras 50 y 51. Pieza tumoral resecada. Medición y preparación del aloinjerto óseo para cubrir el defecto.

- Necesidad de cooperación con los servicios de Cirugía Plástica y/o Cirugía Vascular: según la localización y tamaño del tumor, se puede prever una

dificultad elevada para el cierre de los tejidos o una hipotética lesión vascular. Por ello, en estos casos debe haber una coordinación previa a la cirugía (Fig. 52).

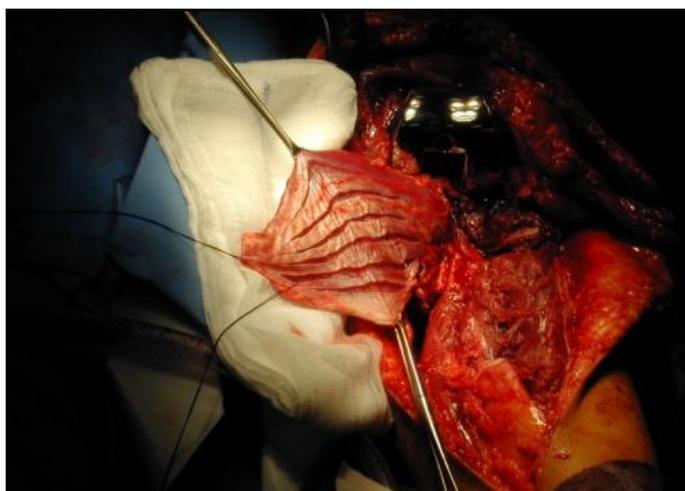


Figura 52. Colgajo de sóleo para cubrir el aloinjerto óseo. Colaboración con Cirugía Plástica.

- Valoración de aporte de injerto óseo de donante o liofilizado: según tamaño de la resección y localización. Se precisa tener el material adecuado disponible para su uso (Fig. 53).



Figura 53. Aporte de injerto óseo de donante en zona de unión aloinjerto-receptor.

- Valoración de material protésico a utilizar.
- Equipo de anestesia y enfermería adecuado.

4.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA.

Realizamos una resección en bloque del tumor con unos márgenes quirúrgicos amplios entre 2.5- 5 centímetros, incluyendo en la incisión la zona de biopsia, y una toma de biopsia de la zona intramedular, la cual se presupone sana.

En otro campo quirúrgico, un segundo equipo realiza la confección del aloinjerto óseo estructural, una vez medido con exactitud el defecto, el cual previamente había sido medido mediante las pruebas de imagen y solicitado al Banco de Huesos de Alicante según el tamaño estimado. Esta confección del aloinjerto se realiza mediante distintas técnicas para la estabilización del mismo según la localización del tumor óseo. En nuestra serie se realizó de la siguiente manera:

- Húmero proximal: aloinjerto intercalar con clavo medular de Seidell (Howmédica[®]: GMBH, 24232 Schönkirchen, Germany), asociado o no a placa de osteosíntesis (Synthex[®]: LCP 3.5 Manufactured: Stratec Medical Eimattstrasse 3 CH-4436 Berdorf Switzerland) o aloinjerto con endoprótesis MUTARS[®] (MBA[®]: West Yorkshire HX6 4AG United Kingdom) asociado o no a placa (Synthex[®]: LCP 3.5 Manufactured: Stratec Medical Eimattstrasse 3 CH-4436 Berdorf Switzerland).
- Fémur proximal: aloinjerto con endoprótesis PGR[®] (SULZER Médica-Allopro España, Glorieta Cuatro Caminos 6 y 7, 28020 Madrid).

- Diáfisis femoral: aloinjerto intercalar con clavo intramedular (Howmédica[®]: GMBH, 24232 Schönkirchen, Germany), asociado o no a placa de osteosíntesis (Synthex[®]: LCP 4.5/5.0 Manufactured: Stratec Medical Eimattstrasse 3 CH-4436 Berdorf Switzerland).
- Fémur distal: aloinjerto con endoprótesis PSO[®] (Biomet Spain Orthopaedics S.L Fuente del Jarro 46966, Valencia España) y GSB[®] (SULZER Médica-Allopro España, Glorieta Cuatro Caminos 6 y 7, 28020 Madrid).
- Tibia proximal: aloinjerto con endoprótesis PSO[®] (Biomet Spain Orthopaedics S.L Fuente del Jarro 46966, Valencia España) y GSB[®] (SULZER Médica-Allopro España, Glorieta Cuatro Caminos 6 y 7, 28020 Madrid).
- Radio distal: aloinjerto intercalar asociado a placa de osteosíntesis (Synthex[®]: LCP 2.4 Manufactured: Stratec Medical Eimattstrasse 3 CH-4436 Berdorf Switzerland).

La técnica usada para la osteosíntesis con placa y tornillos se basó en los Principios de Osteosíntesis de la AO (Asociación de Osteosíntesis) (155).

Los materiales utilizados en nuestra serie fueron:

- PGR[®] en 3 casos de fémur proximal.
- GSB[®] en 9 casos, 5 en fémur distal y 4 en tibia proximal. En un caso de fémur distal hubo que reintervenir por pseudoartrosis, asociándosele una placa de osteosíntesis femoral (Synthex[®]: LCP 4.5/5.0 Manufactured: Stratec Medical Eimattstrasse 3 CH-4436 Berdorf Switzerland).
- PSO[®] en 12 casos, 5 en fémur distal y 7 en tibia proximal. En un caso de fémur distal hubo que reintervenir por pseudoartrosis, asociándosele una placa de osteosíntesis femoral (Synthex[®]: LCP 4.5/5.0 Manufactured: Stratec Medical

Eimattstrasse 3 CH-4436 Berdorf Switzerland). En otro caso de fémur distal, se produjo una rotura del componente femoral que hubo de recambiarse por el mismo modelo protésico.

- TESS[®] (Biomet Spain Orthopaedics S.L Fuente del Jarro 46966, Valencia España) asociado a placa de osteosíntesis humeral (Synthex[®]: LCP 3.5 Manufactured: Stratec Medical Eimattstrasse 3 CH-4436 Berdorf Switzerland) en 2 casos de húmero proximal. En ambos casos, se tuvo que recambiar la endoprótesis y añadir la osteosíntesis con placa (Synthex[®]) por aflojamiento protésico previo.
- Clavo intramedular aislado en 2 casos (Howmédica[®]: GMBH, 24232 Schönkirchen, Germany), ambos en diáfisis femoral.
- Clavo intramedular (Howmédica[®]: GMBH, 24232 Schönkirchen, Germany) asociado a placa de osteosíntesis femoral (Synthex[®]: LCP 4.5/5.0 Manufactured: Stratec Medical Eimattstrasse 3 CH-4436 Berdorf Switzerland) en 1 caso.
- Clavo intramedular (Howmédica[®]: GMBH, 24232 Schönkirchen, Germany) que se recambió por placa de osteosíntesis femoral (Synthex[®]: LCP 4.5/5.0 Manufactured: Stratec Medical Eimattstrasse 3 CH-4436 Berdorf Switzerland) en 1 caso por rotura del clavo.
- Clavo intramedular (Howmédica[®]: GMBH, 24232 Schönkirchen, Germany) al que se le asoció placa de osteosíntesis humeral (Synthex[®]: LCP 3.5 Manufactured: Stratec Medical Eimattstrasse 3 CH-4436 Berdorf Switzerland) por pseudoartrosis en un caso.

- Placa de osteosíntesis femoral (Synthex[®]: LCP 4.5/5.0 Manufactured: Stratec Medical Eimattstrasse 3 CH-4436 Berdorf Switzerland) aislada en fémur distal en un caso.
- 5 casos con placa de osteosíntesis (Synthex[®]: LCP 2.4 Manufactured: Stratec Medical Eimattstrasse 3 CH-4436 Berdorf Switzerland) en radio distal.

V. MÉTODO ESTADÍSTICO.

Realizamos un estudio de series de casos clínicos a lo largo de un período de tiempo desde el 1 de Enero 1993 a 1 de Enero del 2010, en un grupo de 37 pacientes diagnosticados y tratados íntegramente en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, analizando los resultados del tratamiento con aloinjertos en función de la técnica quirúrgica, morbilidad, complicaciones, escalas de funcionalidad y satisfacción de MANKIN y EVACOM HUVA, escala de osteointegración de ISOLS, tasas de recidiva tumorales, supervivencia de los pacientes y supervivencia de los aloinjertos en función de sus factores de riesgo.

Realizamos, por tanto, un estudio descriptivo retrospectivo, observacional y longitudinal, empleándose para el análisis estadístico el software SPSS 17[®] para Windows. Para calcular las diferencias entre los distintos aspectos estudiados se utilizaron los test de Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) y Tarone-Ware. Otras estimaciones fueron calculadas a través del método exacto de Fisher y Chi-cuadrado de Pearson, considerando un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

La datos de los pacientes para el estudio estadístico fueron obtenidos de su historia clínica y de la anamnesis en consultas, y fueron recogidos por J.J.L.M. (Anexo 2).

VI. RESULTADOS.

1. DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.

En nuestra serie, la media de resección tumoral fue de 14.7 centímetros, con un rango de 25.5 (4.5-30 centímetros), con un margen proximal de 4.3 centímetros de media (rango 1-10 centímetros), y un margen distal de 4.9 centímetros de media (rango de 1-10 centímetros). Se realizó una biopsia del canal medular en el acto quirúrgico en todos los tumores malignos.

La técnica de cementación se realizó en un 64.9%. Los componentes de aloinjerto con endoprótesis en tibia proximal fueron cementados (Rebofacin Plus Bone Cement 40/1. Biomet Orthopaedics Switzerland GMBH CH-3216. Riedb Kerzers) en el 100% de los casos (11 casos), mientras que en fémur fueron cementados (Rebofacin Plus Bone Cement 40/1. Biomet Orthopaedics Switzerland GMBH CH-3216. Riedb Kerzers) 10 casos en fémur distal, 2 casos en fémur proximal y un caso en diáfisis femoral.

La estabilización del aloinjerto se realizó con endoprótesis en un 59.5%, con clavo intramedular en un 5.4%, con placa en un 16.2%, con endoprótesis más clavo intramedular en un 10.8% y con endoprótesis más placa en un 8.1%.

Se realizó aporte de injerto de cadáver en la zona de interfase huésped-aloinjerto en un 54.1%, mientras que en un 24.3% se asoció aloinjerto liofilizado (Tutobone®) al injerto de cadáver, no aportándose injerto en un 21.6% (Gráfico 1).

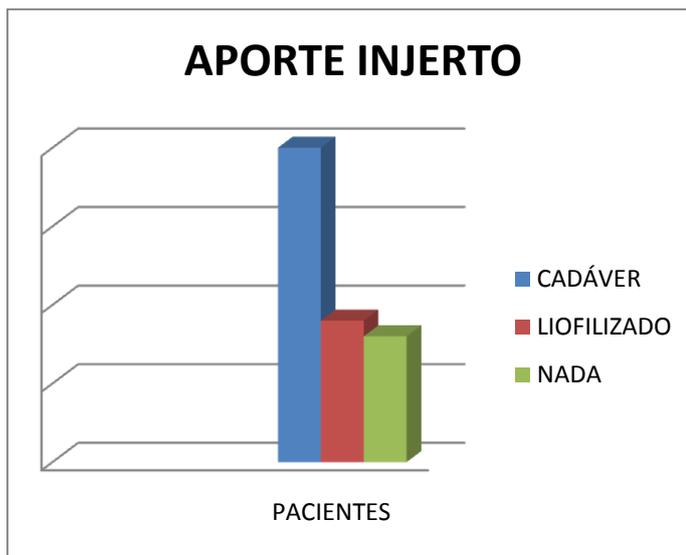


Gráfico 1. Distribución de pacientes según el tipo de injerto aportado al foco de osteotomía.

Hubo 5 casos de pseudoartrosis, de los cuales en 4 pacientes se precisó la reintervención con aporte de aloinjerto liofilizado (Tutobone®) en el foco de pseudoartrosis.

Se realizó cobertura plástica en un 13.5%, siendo 4 casos en tibia proximal mediante colgajo muscular de rotación del gastrocnemio y 1 caso en fémur distal mediante un colgajo miocutáneo de vasto lateral.

En todos los casos se dispuso en la mesa quirúrgica de pistola de Autosutura® (Premium Surgiclip II. Autosuture. Tyco Healthcare Group LP; Norwalk, Connecticut 06856 USA) para ligadura de vasos periféricos tumorales y referenciado del tumor en las pruebas de imagen, no precisándose la intervención de Cirugía Vascular en ningún paciente.

2. MORBILIDAD.

En nuestra serie precisó de una media de 3 UI de necesidades transfusionales (rango 1-9 UI), con una media de tiempo de cirugía de 6.3 horas (rango 4-7.5 horas) y una estancia hospitalaria media de 11 días (rango 4-40 días).

3. COMPLICACIONES.

- a) Infecciones herida quirúrgica en el postoperatorio inmediato: con una tasa global del 5.4%, siendo únicamente infección cutánea producida en ambos casos por *Staphylococcus*, tratadas mediante antibioterapia intravenosa con Vancomicina y curas locales diarias.
- b) Fisura periprotésica en la intervención: en un 5.4% (2 pacientes), ambos al enfundar una endoprótesis en el aloinjerto estructural de tibia proximal debido a la discrepancia de diámetros entre aloinjerto-endoprótesis-hueso receptor. En ambos casos no hubo complicaciones, se resolvieron con un mayor tiempo de espera para la carga completa del miembro (4 meses en ambos casos).
- c) Fracturas: en un caso (2.7%) que se produjo al enfundar una endoprótesis en fémur distal por una discrepancia de diámetros. Este caso, al permanecer el miembro estable, también se solucionó con un mayor tiempo de espera para la deambulación y la carga completa (5 meses).

d) Pseudoartrosis (no evidencia de unión entre aloinjerto-receptor después de 6-8 meses o movilidad de foco con callo atrófico o hipertrófico): la tasa global de pseudoartrosis fue del 13.5% (5 pacientes), que se trataron de la siguiente manera:

- Pseudoartrosis en osteosarcoma periostal de diáfisis humeral tratado con aloinjerto estructural estabilizado con clavo intramedular (Howmédica[®]) que a los 6 meses presentó movilidad de foco indolora y callo atrófico. Se realizó nueva cirugía con retirada del clavo con resección de extremos atróficos y estabilización con placa (Synthex[®]) según técnica AO y aporte de aloinjerto liofilizado (Tutobone[®]) en el lugar de la osteotomía.
- Pseudoartrosis en osteosarcoma parostal de fémur distal tratado con aloinjerto y endoprótesis GSB[®], con movilidad de foco a los 6 meses y callo hipertrófico. El paciente estaba asintomático y se optó no hacer nada, con buena evolución y mejora parcial de la pseudoartrosis en radiología convencional (línea de osteotomía aún visible) sin llegar a la consolidación completa.
- Pseudoartrosis en sarcoma de Ewing de diáfisis femoral tratado mediante aloinjerto estructural y clavo intramedular (Howmédica[®]), con movilidad de foco y callo hipertrófico a los 6 meses. Se realizó nueva cirugía, con retirada del clavo, curetaje del foco del pseudoartrosis y aporte de injerto liofilizado (Tutobone[®]) en el foco, con nuevo enclavado intramedular con estabilización proximal y distal. A los 12 meses se apreció una mejoría en la consolidación del foco, no pudiendo ser valorado posteriormente por fallecimiento del paciente por causas oncológicas.

- Pseudoartrosis en paciente con osteosarcoma convencional de fémur distal tratado mediante aloinjerto estructural enfundado en prótesis GSB[®], con movilidad del foco y callo atrófico a los 6 meses. Se realizó nueva cirugía, con curetaje del foco y aporte de injerto liofilizado (Tutobone[®]), con estabilización del foco con placa de osteosíntesis femoral (Synthex[®]).
 - Pseudoartrosis en paciente con condrosarcoma de fémur distal tratado con aloinjerto estructural y endoprótesis PSO[®], con movilidad del foco y callo hipertrófico a los 7 meses. Se realizó nueva cirugía, con curetaje del foco y aporte de injerto liofilizado (Tutobone[®]), con estabilización del foco con placa de osteosíntesis femoral (Synthex[®]).
- e) Osteomielitis. No hubo ningún caso de osteomielitis en nuestro estudio.
- f) Rotura de material: con una tasa global del 5.4% (2 casos). En un caso se trató de un tumor de células gigantes aneurismático de fémur distal tratado mediante endoprótesis PSO[®], con rotura del vástago de la prótesis a los 14 meses de evolución, que no afectó a la consolidación del aloinjerto, realizándose un recambio protésico del componente femoral con nueva endoprótesis PSO[®]. En el otro caso se trató de un osteosarcoma condroblástico de fémur distal que se trató mediante clavo intramedular, con aflojamiento y rotura del clavo (Howmédica[®]) a los 10 meses. Hubo que retirar el clavo y se colocó una placa de osteosíntesis femoral (Synthex[®]).
- g) Aflojamiento protésico: con una tasa global del 13.5% (5 casos):

- Osteosarcoma condroblástico de fémur distal que se trató mediante clavo intramedular, con aflojamiento y rotura del clavo (Howmédica[®]) a los 10 meses. Hubo que retirar el clavo y se colocó una placa de osteosíntesis femoral (Synthex[®]).
- Osteosarcoma parostal de fémur distal que se trató mediante osteosíntesis con placa (Synthex[®]), con aflojamiento de 1 tornillo a los 4 meses, sin repercusión en el paciente por lo que no precisó de tratamiento.
- Condrosarcoma de húmero proximal tratado mediante endoprótesis con aflojamiento de la misma a los 8 meses, por lo que se reintervino y se recambió la endoprótesis, con colocación de placa de osteosíntesis humeral (Synthex[®]).
- Metástasis de carcinoma de mama en húmero proximal tratado mediante endoprótesis con aflojamiento de la misma a los 5 meses, por lo que se reintervino y se recambió la endoprótesis, con colocación de placa de osteosíntesis humeral (Synthex[®]).
- Tumor de células gigantes aneurismático de fémur distal tratado mediante endoprótesis PSO[®] con aflojamiento protésico a los 8 meses, que no precisó de tratamiento por no repercutir clínicamente en el paciente.

4. RESULTADOS FUNCIONALES.

Realizamos una valoración de las siguientes características en relación a funcionalidad en los pacientes de nuestro estudio:

a) Funcionalidad del paciente según la escala Mankin. La escala Mankin valora la funcionalidad de los aloinjertos, aplicándose a todos los pacientes de nuestra serie (Gráfico 2), con el resultado de:

- Malo: en 3 pacientes (8.1%). Los 3 casos corresponden con los primeros casos intervenidos mediante aloinjerto óseo estructural. En un caso de osteosarcoma parosteal de tibia proximal grado IIIB de Enneking se produjo recidiva local que precisó de amputación del miembro, con buen resultado posterior y sin enfermedad oncológica. Los otros dos casos, un osteosarcoma convencional grado IIB de fémur proximal y un osteosarcoma periosteal IIB de húmero proximal, debutaron como recidiva local y metástasis, ambos con tratamiento paliativo de la recidiva tumoral. El seguimiento medio de estos pacientes fue de 37 meses, con un rango de 70 (5-75 meses).

- Regular: en 3 pacientes (8.1%), correspondiendo a un osteosarcoma convencional IIB de fémur distal que precisaba de muletas, a un tumor de células gigantes aneurismático de fémur distal que precisaba de bastones y a un tumor de células gigantes de radio distal que recidivó y precisó de resección local por dolor y alteración de la funcionalidad del paciente. El seguimiento medio de estos pacientes fue de 48 meses, con un rango de 61 (13-74 meses).

- Bueno: en 12 pacientes (32.4%), que correspondieron a dos sarcomas de Ewing, dos condrosarcomas, tres casos de metástasis de carcinoma mamario, dos tumores de células gigantes aneurismáticos, un osteosarcoma telangiectásico, un

osteosarcoma condroblástico y un osteosarcoma parostal, siendo el estadio predominante en los sarcomas el IIB (salvo un condrosarcoma estadio IIA). Todos ellos presentaban una leve limitación funcional que les impedía la actividad deportiva, pero sin dolor y con una buena calidad de vida. El seguimiento medio de estos pacientes es de 66 meses, con un rango de 133 (13-146 meses).

- Excelente: en 19 pacientes (51.4%), que correspondieron a 5 casos de osteosarcoma parostal, 4 casos de osteosarcoma convencional, 6 casos de tumor de células gigantes (2 de ellos aneurismáticos), un condrosarcoma, un osteoblastoma maligno, un osteosarcoma condroblástico y un caso de metástasis por carcinoma mamario. Estos pacientes mostraban una funcionalidad excelente, sin dolor ni alteración alguna de sus actividades cotidianas, con la posibilidad de la práctica deportiva. El seguimiento medio de estos pacientes fue de 61 meses, con un rango de 144 (9-153 meses).

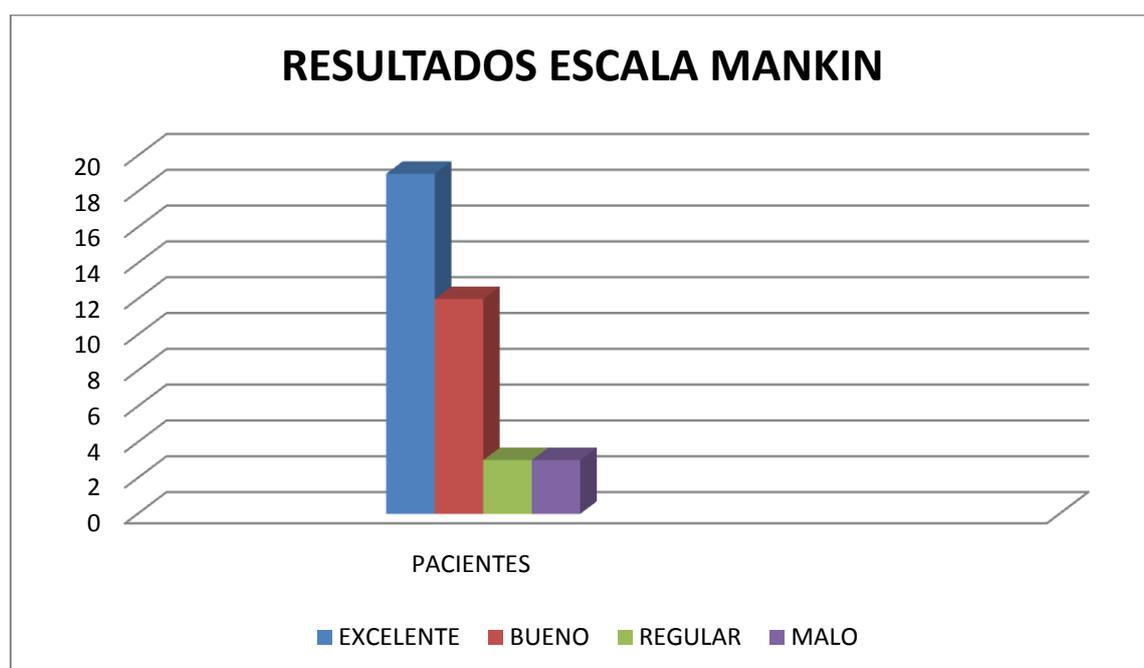


Gráfico 2. Distribución de los pacientes de la serie según los resultados de la escala de Mankin.

b) Funcionalidad del paciente según la escala EVACOM. Se aplicó a todos los pacientes de nuestra serie (Gráfico 3), con los siguientes resultados:

- Muy malo: en 2 pacientes (5.4%), que correspondieron a un osteosarcoma convencional grado IIB de fémur proximal y un osteosarcoma periostal IIB de húmero proximal, debutaron como recidiva local y metástasis, ambos con tratamiento paliativo de la recidiva tumoral.
- Malo: en un paciente (2.7%) que correspondió a un osteosarcoma parostal de tibia proximal grado IIIB de Enneking que precisó de amputación del miembro, con buena evolución posterior.
- Regular: en 3 pacientes (8.1%) que correspondieron a un osteosarcoma convencional IIB de fémur distal, a un tumor de células gigantes aneurismático de fémur distal y a un condrosarcoma de fémur distal.
- Bueno: en 7 pacientes (18.9%) que correspondieron a 2 sarcomas de Ewing de diáfisis femoral, un caso de metástasis de carcinoma mamario de fémur proximal, un osteosarcoma condroblástico de fémur distal, un tumor de células gigantes convencional de radio distal y dos casos de tumor de células gigantes aneurismático de tibia proximal y fémur distal.
- Muy bueno: en 5 pacientes (13.5%) que correspondieron a dos casos de metástasis de carcinoma mamario de fémur proximal y tibia proximal, un osteosarcoma telangiectásico de tibia proximal, un osteosarcoma parostal de fémur distal y un condrosarcoma de fémur distal.
- Excelente: en 19 pacientes (51.4%) que correspondieron a 5 casos de osteosarcoma parostal (tres casos en fémur distal, uno en diáfisis femoral y un

caso en tibia proximal), 4 casos de osteosarcoma convencional (todos en tibia proximal), un osteosarcoma condroblástico de fémur distal, un condrosarcoma de húmero proximal, un osteoblastoma maligno de fémur distal, una metástasis de carcinoma mamario de húmero proximal, 2 tumores de células gigantes aneurismáticos de tibia proximal y 4 casos de tumores de células gigantes convencionales de radio distal.

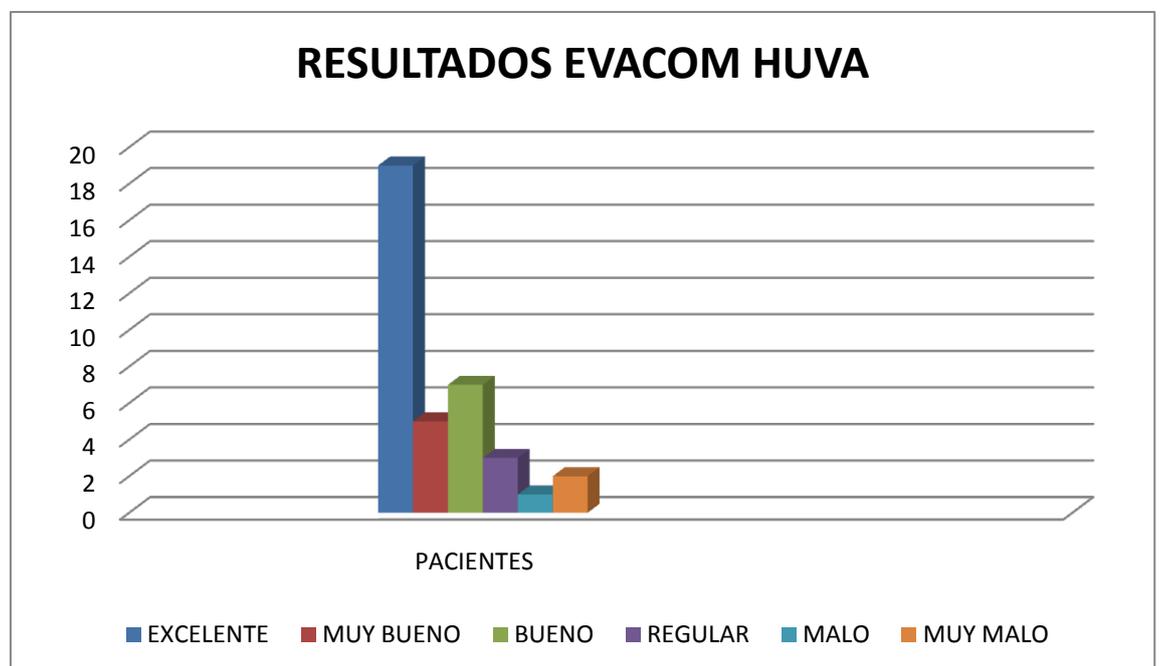


Gráfico 3. Distribución de los pacientes de la serie según los resultados de la escala EVACOM HUVA.

- c) Tiempo de la cirugía hasta la movilización del miembro (meses). En 2 casos de nuestro estudio (5.4%) no pudieron movilizar el miembro intervenido, siendo un caso de osteosarcoma periostal de húmero proximal con resultado funcional malo según la escala de Mankin y muy malo según la escala EVACOM por recidiva local de la patología, y un caso de osteosarcoma convencional de fémur distal con resultado funcional regular según Mankin y EVACOM que precisaba de

muletas para la deambulaci3n. En los 35 pacientes (94.6%) del estudio restantes, la media de tiempo necesario para comenzar la carga parcial fue de 2.97 meses, con un rango de 4.5 (0.5-5 meses).

d) Necesidad de ortesis funcional. En 11 pacientes (29.7%) hubo recidiva tumoral que precis3 distintos tratamientos, precisando el uso de ortesis funcional en 3 pacientes (27.8%) que correspondieron con las 3 amputaciones que se realizaron en nuestra serie.

5. RESULTADOS DE OSTEointegraci3n aloinjerto-hu3sped.

Clasificamos los resultados de osteointegraci3n aloinjerto- hu3sped en funci3n de la escala ISOLS (*International Symposium on Limb Salvage*), la cual clasifica la uni3n aloinjerto-hueso en referencia al porcentaje de l3nea radioluciente visible radiogr3ficamente. En nuestra serie, el tiempo medio de seguimiento de los pacientes tras la cirug3a de conservaci3n de la extremidad mediante aloinjerto es de 50 meses, con un rango de 148 (3-151 meses), y los resultados son los siguientes (Tabla 8):

- A los 3 meses, un 83.8% (31 pacientes) de los pacientes muestran un resultado pobre en la radiolog3a convencional, con un 16.2% (6 pacientes) con un resultado aceptable.
- A los 6 meses, un 45.7% (16 pacientes) muestran un resultado bueno en cuanto a consolidaci3n del aloinjerto, con un 37.2% (13 pacientes) de resultados

aceptables y un 17.1% (6 pacientes) de resultados pobres. En 2 pacientes no se pudo hacer la medición ya que fallecieron por causas oncológicas.

- A los 12 meses, un 50% (16 pacientes) muestra un resultado excelente, con un 37.5% (12 pacientes) de resultado bueno, un 9.4% (3 pacientes) con resultado aceptable y un 3.1% (1 paciente) con resultado pobre. En 5 casos no se pudo hacer la medición, 3 casos por fallecimiento por causas oncológicas y 2 casos por cambio de país de residencia.
- A los 18 meses, un 88.5% (23 pacientes) muestra resultados excelentes, por un 11.5% (3 pacientes) con un resultado bueno. En 11 pacientes no se pudo medir la consolidación radiológica, 5 de ellos por fallecimiento por causas oncológicas, 2 pacientes por cambio de residencia y 4 pacientes por no acudir a revisión.
- A los 24 meses, un 95.6% (22 pacientes) muestra resultados excelentes, con 4.4% (1 paciente) con resultado bueno. 14 pacientes no pudieron ser medidos, 6 por fallecimiento por causas oncológicas, 2 pacientes por cambio de residencia y 6 pacientes por no acudir a revisión.

	3 meses (n)	6 meses(n)	12 meses (n)	18 meses (n)	24 meses (n)
EXCELENTE	0	0	16	23	22

BUENO	0	16	12	3	1
ACEPTABLE	6	13	3	0	0
POBRE	31	6	1	0	0
TOTAL CASOS	37	35	32	26	23

Tabla 8. Resultados de la incorporación aloinjerto-huésped en nuestra serie. Se muestra el número de casos para cada tiempo de evolución del aloinjerto.

6. TASAS DE RECIDIVA TUMORAL.

En nuestra serie, la tasa global de recidiva tumoral es del 29.7% (11 pacientes), con 3 casos de osteosarcoma convencional, 3 casos de tumor de células gigantes (2 casos tumor de células gigantes aneurismático), 2 casos de osteosarcoma parostal, un caso de osteosarcoma periostal, un caso de osteosarcoma telangiectásico y un caso con sarcoma de Ewing. De los 8 pacientes con sarcomas óseos y recidiva local del tumor, en 7 casos (87.5%) el estadio era IIB, por un caso (12.5%) de osteosarcoma parostal con estadio IIIB.

El tiempo medio hasta la recidiva fue de 11 meses, con un rango de 3-42 meses, observándose que el fracaso de los aloinjertos ocurre principalmente en el primer año tras la cirugía, manteniéndose estables posteriormente.

Para el tratamiento de las recidivas tumorales se realizó una resección local en 5 pacientes (45.4%), los cuales eran un osteosarcoma convencional, un osteosarcoma telangiectásico y tres tumores de células gigantes (dos de ellos aneurismático), una amputación en 3 pacientes (27.3%), los cuales eran un osteosarcoma convencional de tibia proximal y dos osteosarcomas parostales, uno de tibia proximal y otro de fémur distal, recibiendo únicamente tratamiento paliativo en 3 pacientes (27.3%) (Gráfico 4).

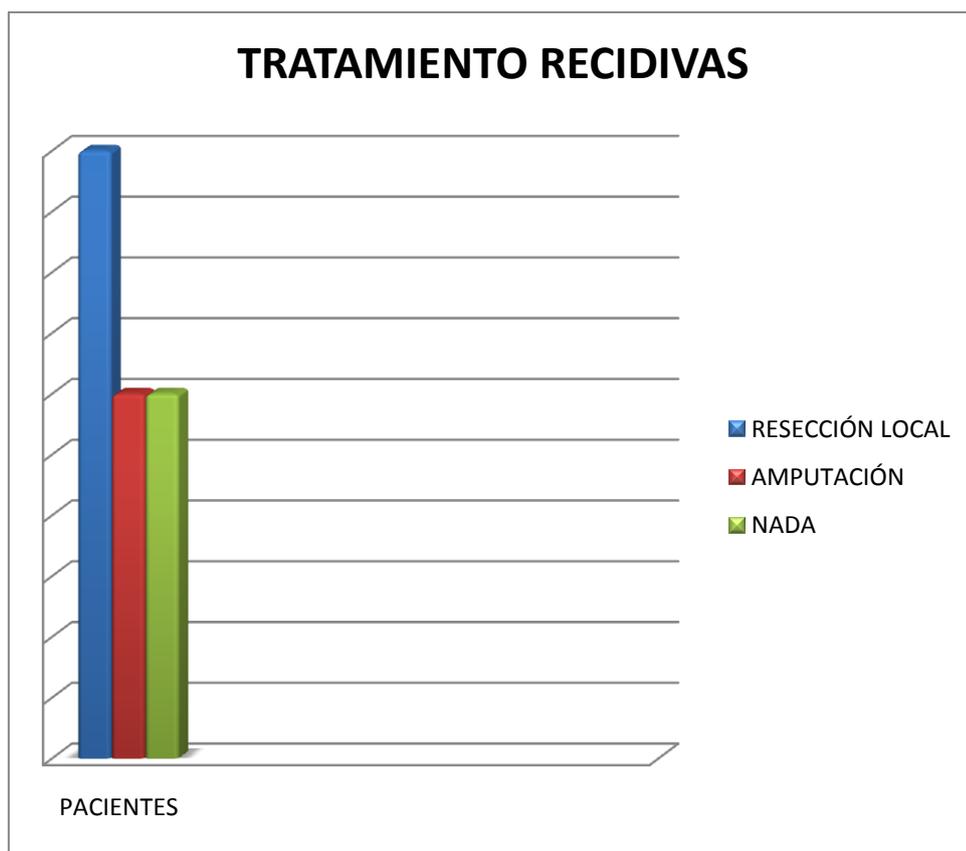


Gráfico 4. Distribución de pacientes según el tratamiento recibido en la recidiva tumoral.

La tasa global de metástasis es del 29.7%, con un tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de 21 meses (rango 5-54 meses) y de 17 meses de media desde el tratamiento quirúrgico (rango 3-52 meses). Se produjeron en 2 casos de osteosarcoma convencional, 2 casos de osteosarcoma parostal, dos casos de sarcoma de Ewing, 3 casos de metástasis por carcinoma mamario, un caso de osteosarcoma periostal y un caso de condrosarcoma, siendo la localización más frecuente el pulmón con un 63.6% y recibiendo tratamiento paliativo en un 72.7% por un 29.7% de tratamiento quirúrgico de las metástasis. En los 8 sarcomas óseos (72.7%) de los 11 pacientes con metástasis, el estadio predominante fue el IIB en un 75% (6 casos), por un caso (12.5%) con estadio IIIB de un osteosarcoma parostal (12.5%) y un caso (12.5%) estadio IIA de un condrosarcoma.

7. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES

En relación a la supervivencia de los pacientes de nuestra serie, a día 1 de Enero de 2010 y tras un período medio de seguimiento de 60 meses (rango 5-153 meses), la tasa global de fallecimiento de los pacientes era de 32.4% (12 casos), con un 67.6% (25 casos) de supervivencia de los pacientes tras un seguimiento medio de 60 meses. El 100% de los casos de fallecimiento fue por causas oncológicas y en tumores malignos, sin relación alguna con el tratamiento mediante aloinjertos óseos, produciéndose un 70% de los fallecimientos entre los 3 y 5 años post-cirugía (Figura 54).

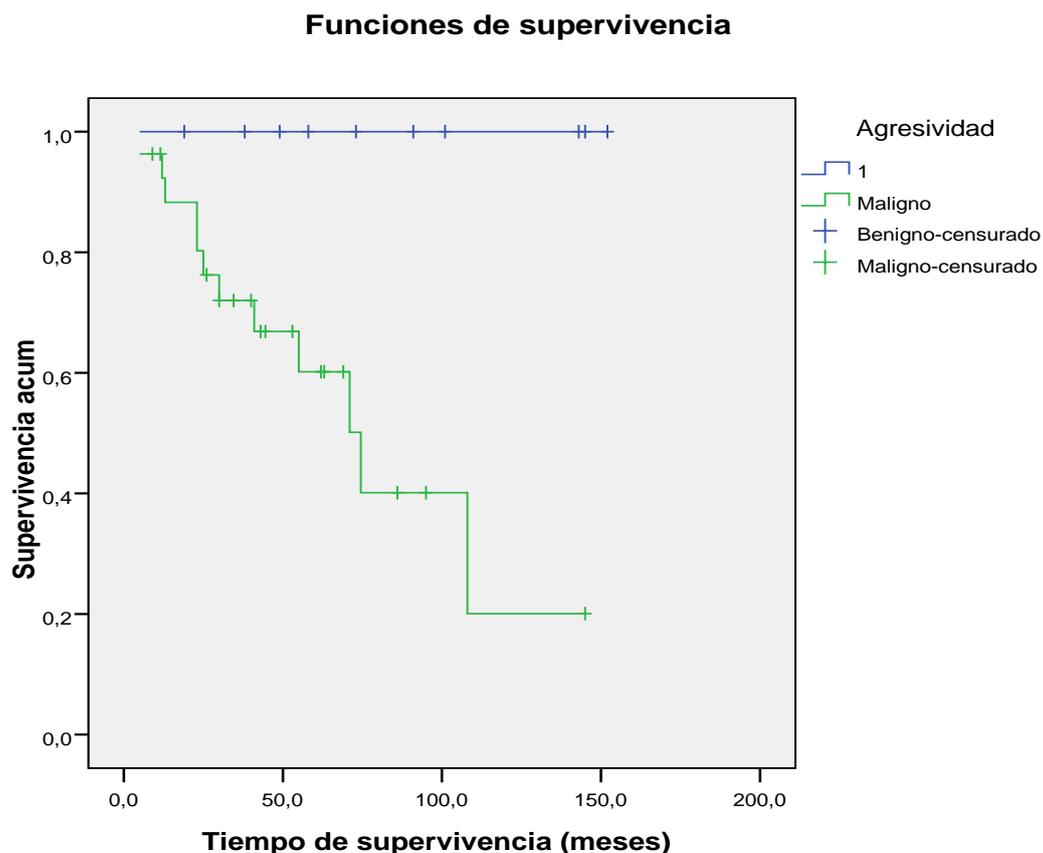


Figura 54. Supervivencia de los pacientes de nuestro estudio en función de la agresividad tumoral.

Sólo en un caso (4%) de los 25 pacientes vivos de nuestro estudio al fin de la recogida de datos tenía presencia de enfermedad en el miembro que había sido sometido a cirugía de conservación de la extremidad. El intervalo libre de enfermedad (tiempo libre de enfermedad tumoral desde la última cirugía hasta la muerte o corte del estudio) de nuestros pacientes fue de 50 meses de media (rango 3-151 meses), con un tiempo de supervivencia medio (tiempo transcurrido desde el diagnóstico de patología tumoral ósea por el especialista hasta la muerte del paciente o corte del estudio) de 58 meses (rango 5-152 meses).

8. SUPERVIVENCIA DE LOS ALOINJERTOS. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO.

Se analizaron los factores de riesgo que pueden influir en la supervivencia de los aloinjertos, tras un período medio de seguimiento de 60 meses. La supervivencia global de los aloinjertos de nuestra serie fue del 70.3%, con un mayor porcentaje de fracasos de la técnica en el primer año para posteriormente mantenerse estables y con ausencias de fracasos (Figura 55).

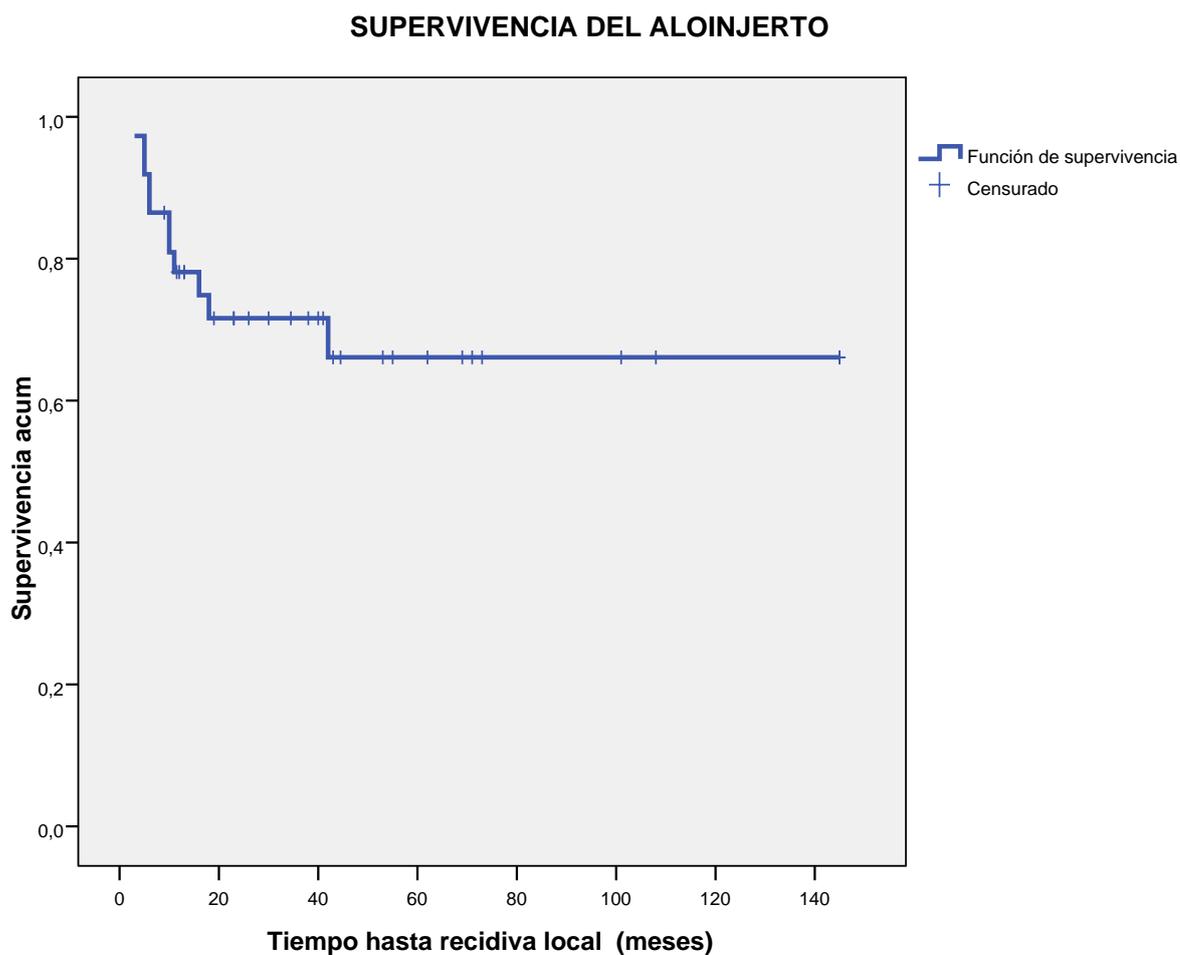


Figura 55. Curva de supervivencia global de los aloinjertos en función del tiempo

En función de los diferentes factores de riesgo obtenemos resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$) según:

- a) Escala Mankin, teniendo mejores resultados de supervivencia de aloinjertos a mejor resultado funcional en esta escala (Figura 56).

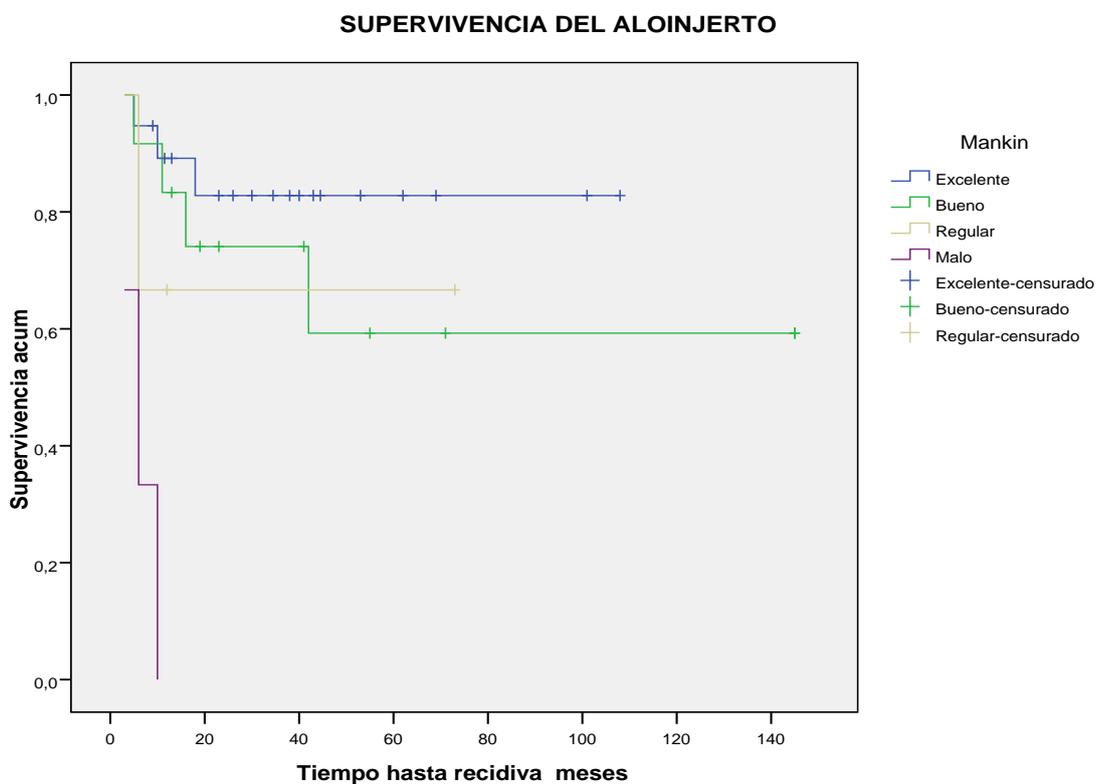


Figura 56. Resultados de supervivencia de los aloinjertos en función de la escala Mankin.

- b) Escala EVACOM HUVA, obteniendo mejores resultados en la supervivencia de los aloinjertos a mejor resultado en esta escala (Figura 57).

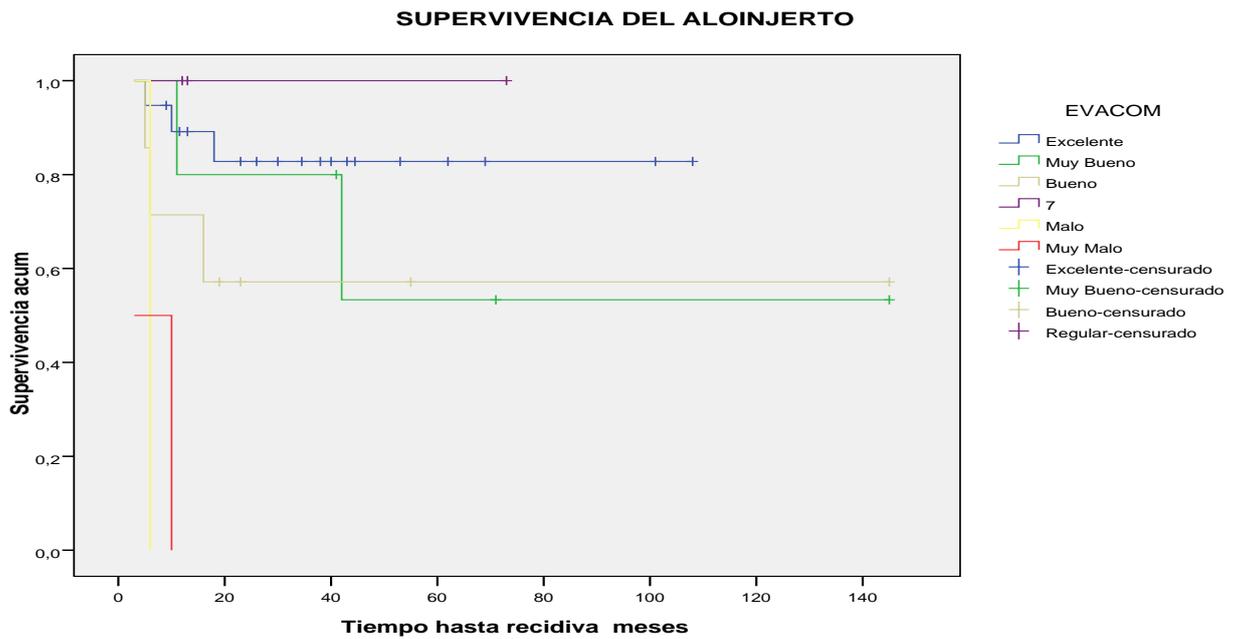


Figura 57. Resultados de supervivencia de los aloinjertos en función de la escala EVACOM.

c) Estadio de Enneking, obteniendo peor supervivencia del aloinjerto a mayor estadio de Enneking (Figura 58).

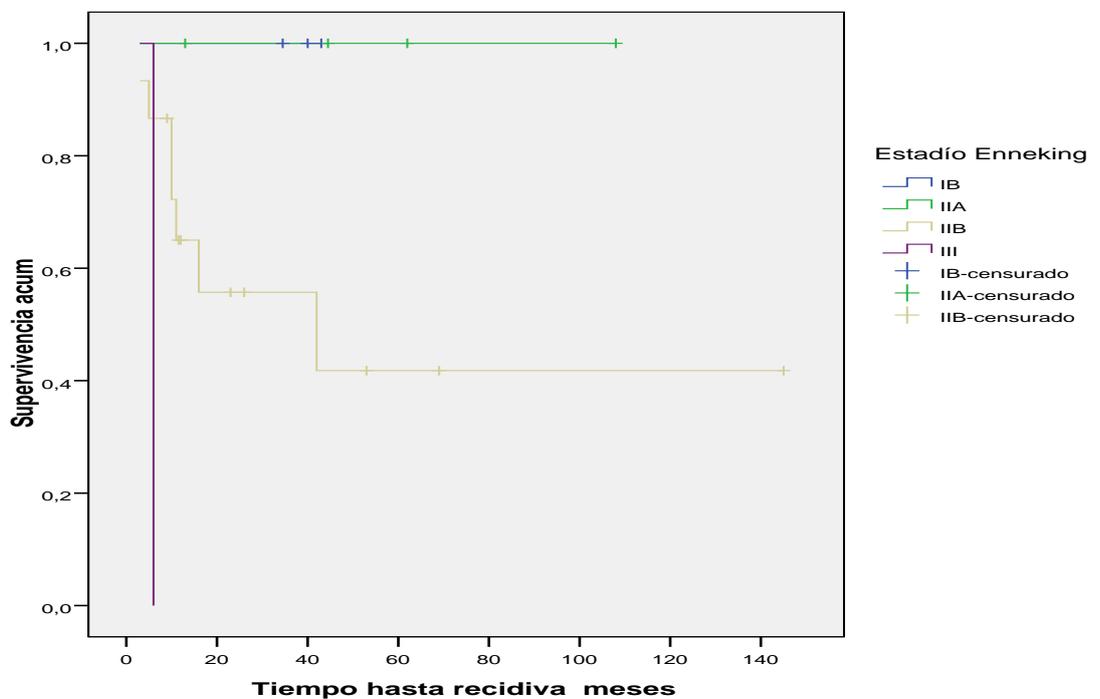


Figura 58. Resultados de supervivencia de los aloinjertos en función del estadio de Enneking.

Del mismo modo, no obtenemos resultados estadísticamente significativos en función de los siguientes factores de riesgo:

- Según la agresividad tumoral (benigno-maligno), no influyendo en la supervivencia de los aloinjertos (Figura 59).

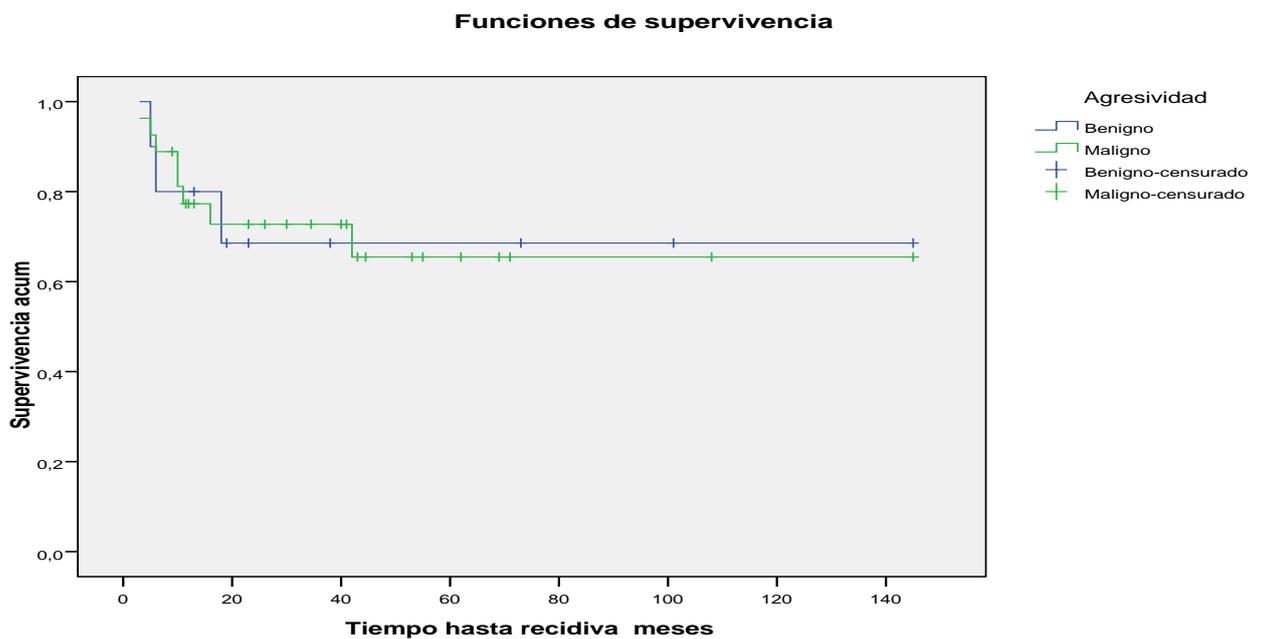


Figura 59. Supervivencia del aloinjerto en función de la agresividad tumoral.

- Infección postoperatoria, sin influencia en la supervivencia de los aloinjertos (Figura 60).

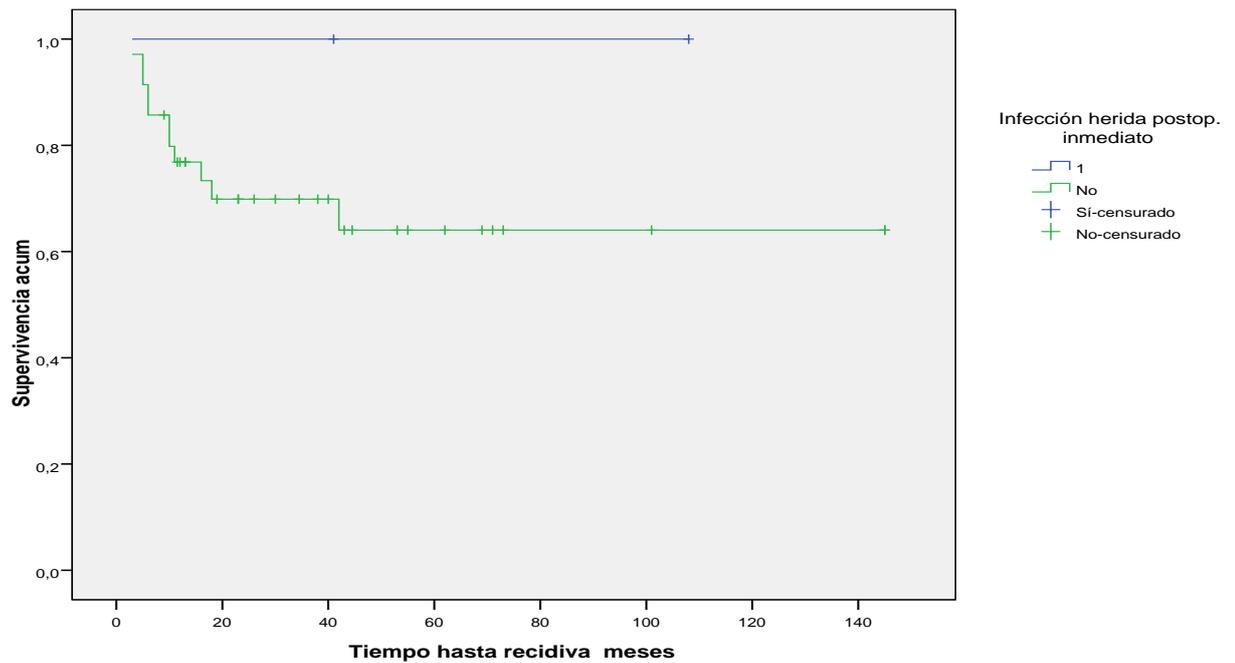


Figura 60. Supervivencia de los aloinjertos en función de la infección postoperatoria.

➤ Fisura periprotésica, no afectando esta complicación en la supervivencia de los aloinjertos (Figura 61).

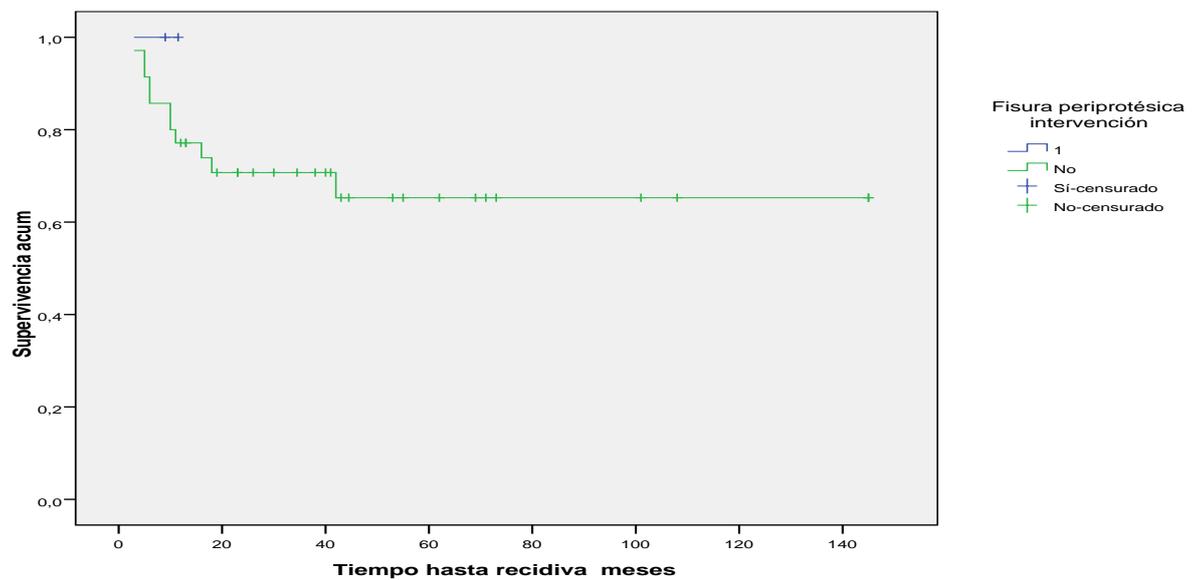


Figura 61. Supervivencia de los aloinjertos en función de la fisura periprotésica.

➤ Fracturas, sin influencia sobre la supervivencia de los aloinjertos (Figura 62).

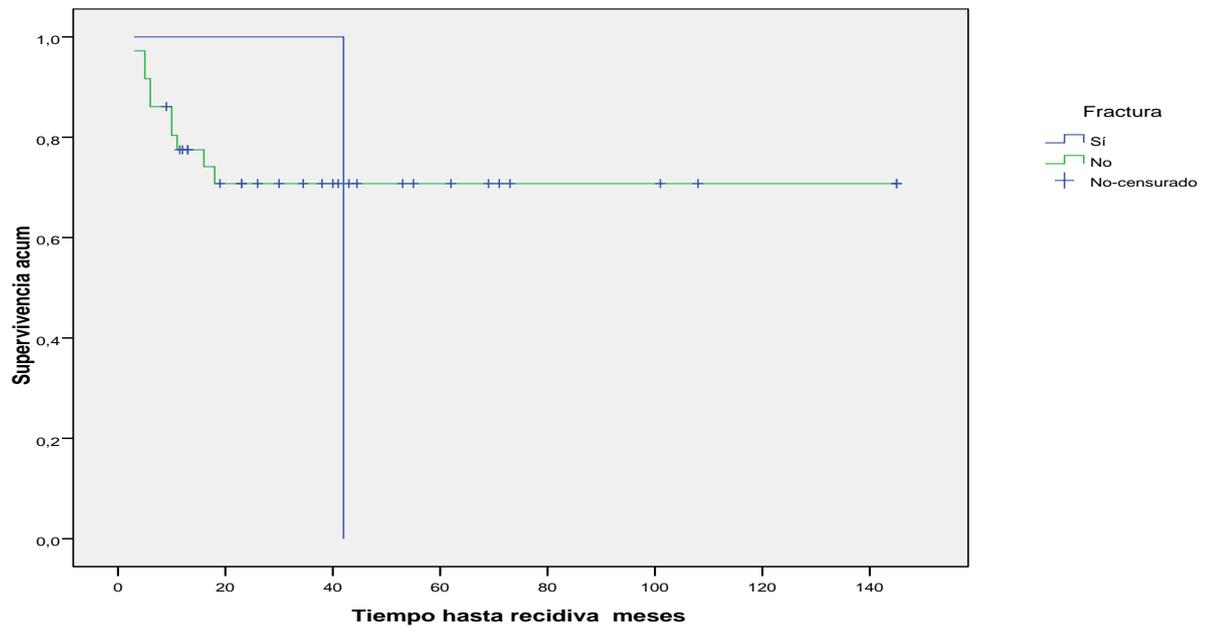


Figura 62. Supervivencia de los aloinjertos en función de la fractura.

➤ Pseudoartrosis, sin afectación significativa a la supervivencia de los aloinjertos (Figura 63).

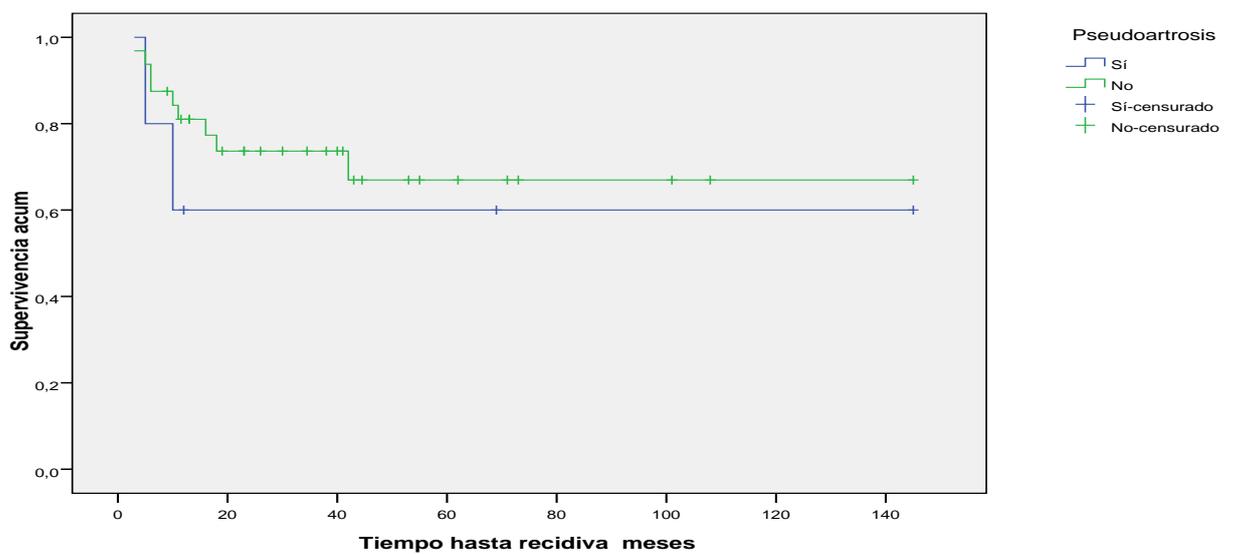


Figura 63. Supervivencia de los aloinjertos en función de la pseudoartrosis.

➤ Rotura de material, sin influencia en la supervivencia (Figura 64).

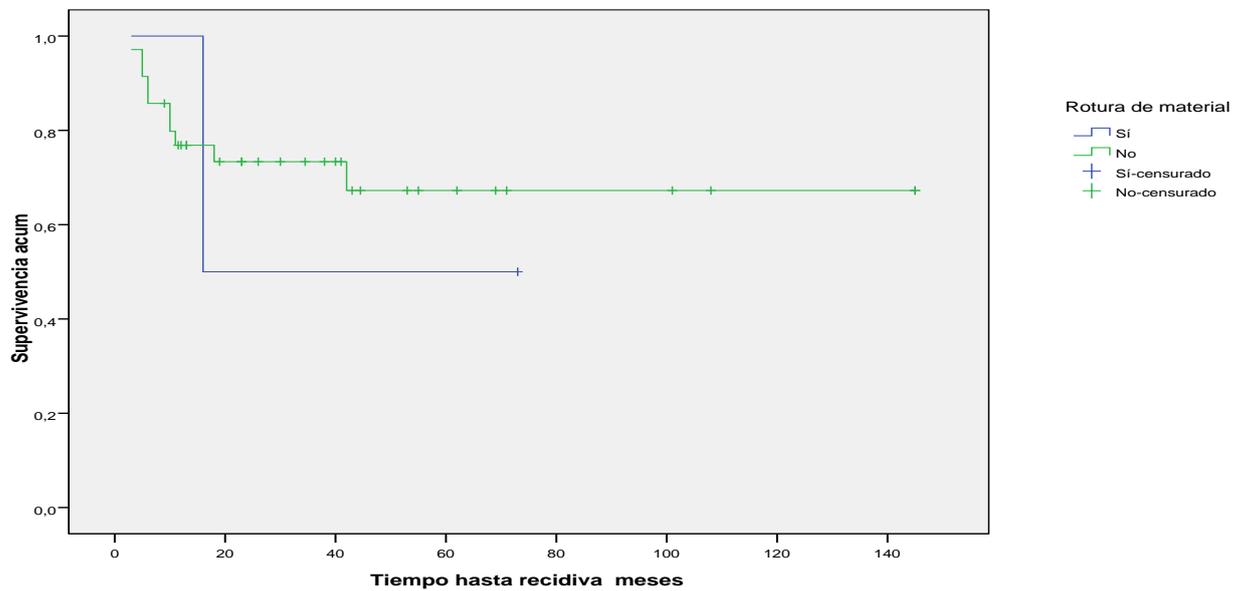


Figura 64. Supervivencia de los aloinjertos en función de la rotura de material.

➤ Aflojamiento protésico, sin afectación a la supervivencia de los aloinjertos (Figura 65).

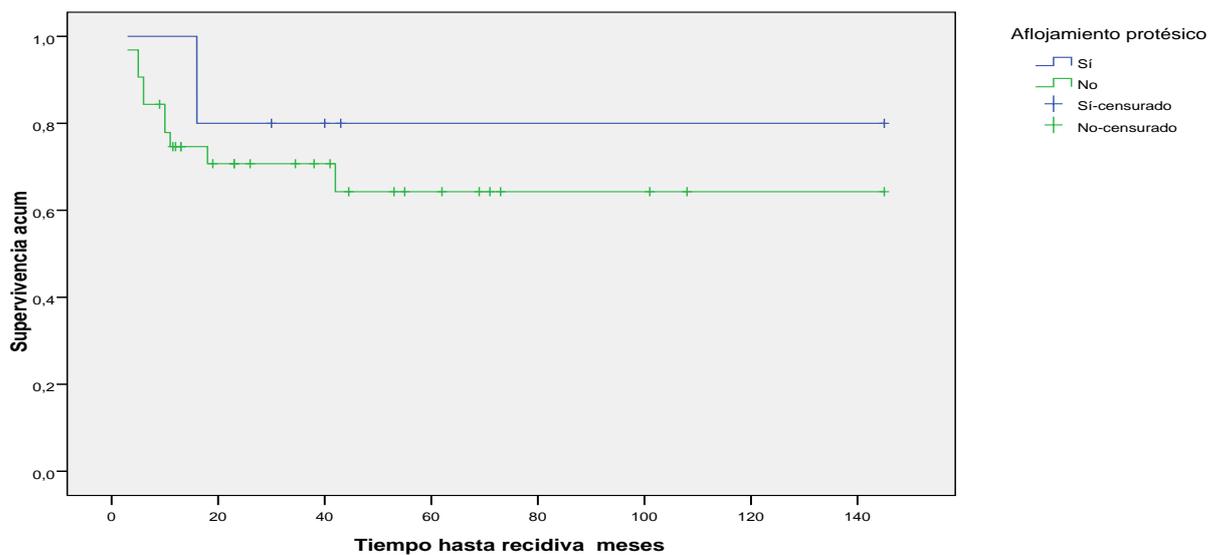


Figura 65. Supervivencia de los aloinjertos en función del aflojamiento protésico.

- Escala ISOLS, sin afectar a la supervivencia de los aloinjertos el resultado en esta escala a los 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses (Figuras 66, 67, 68, 69 y 70).

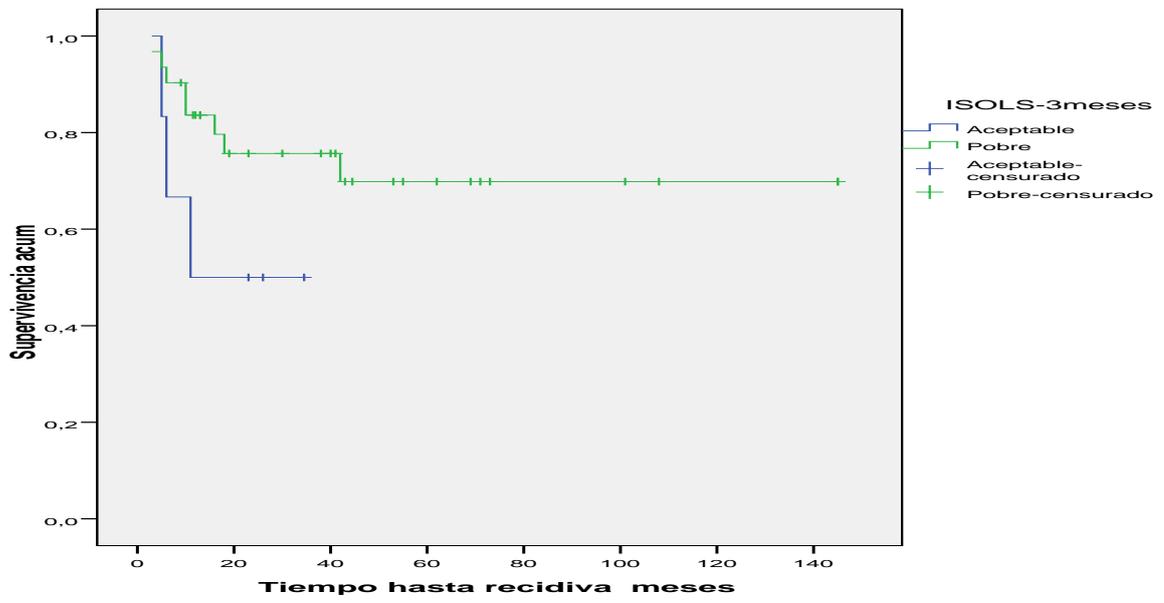


Figura 66. Supervivencia de los aloinjertos en función de la escala ISOLS a los 3 meses.

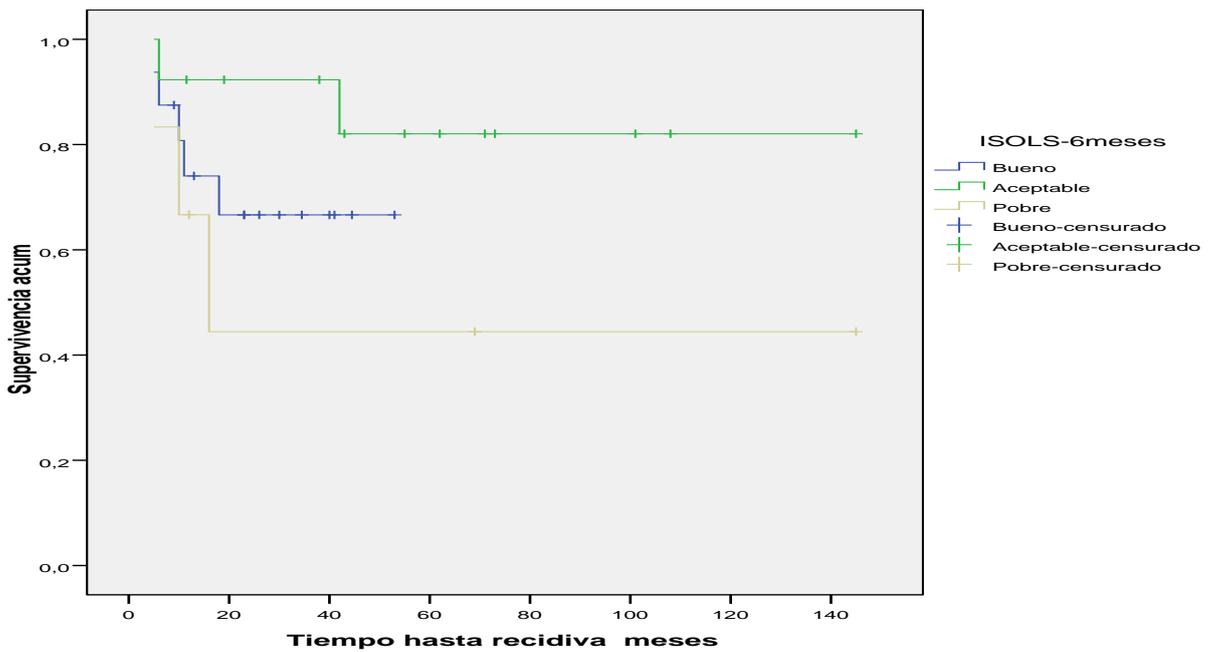


Figura 67. Supervivencia de los aloinjertos en función de la escala ISOLS a los 6 meses.

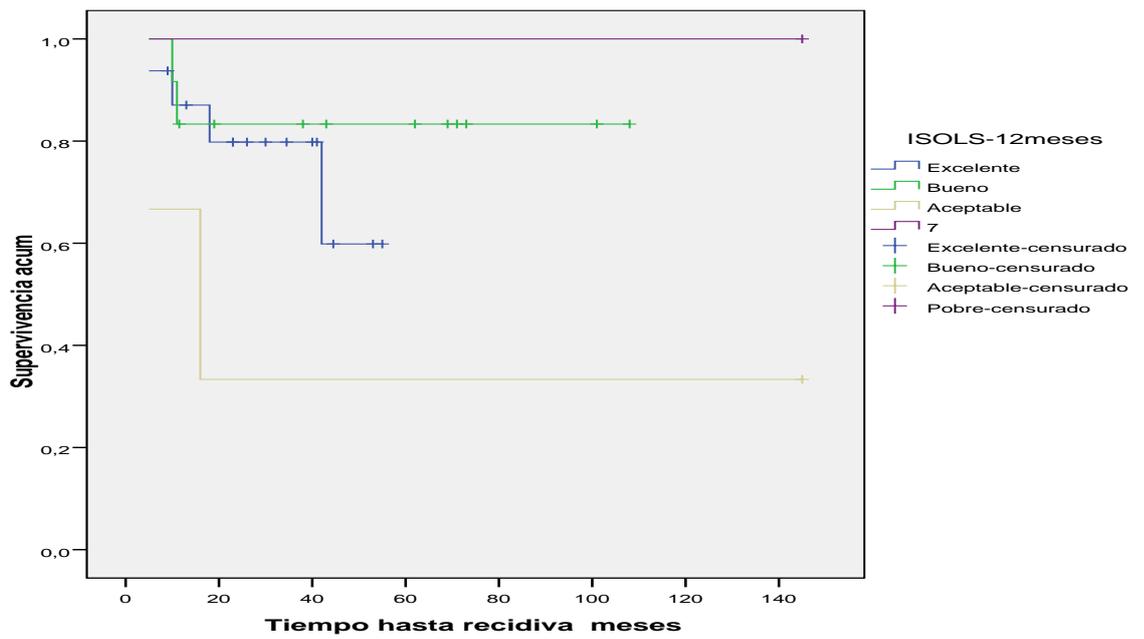


Figura 68. Supervivencia de los aloinjertos en función de la escala ISOLS a los 12 meses.

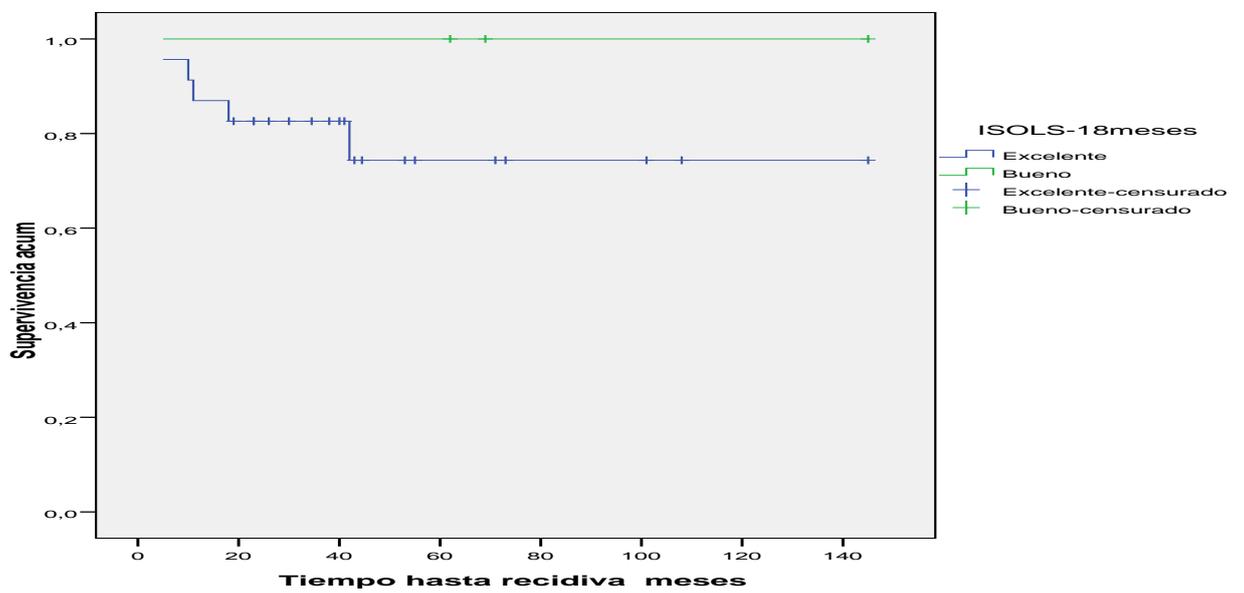


Figura 69. Supervivencia de los aloinjertos en función de la escala ISOLS a los 18 meses.

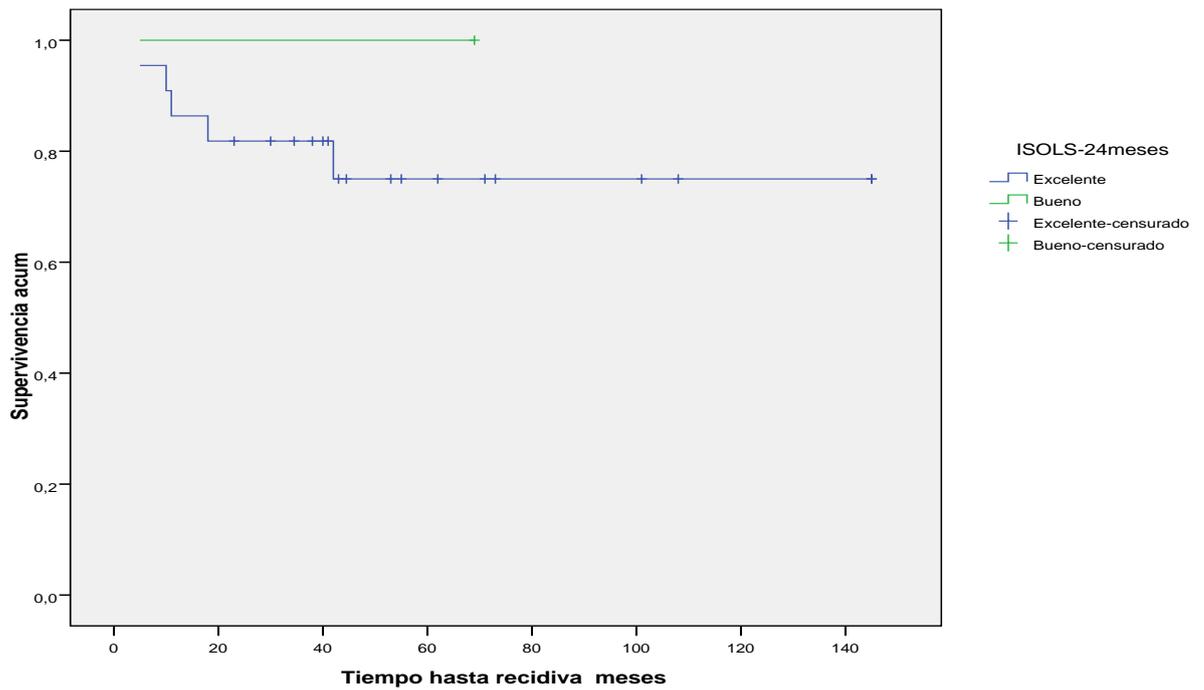


Figura 70. Supervivencia de los aloinjertos en función de la escala ISOLS a los 24 meses.

➤ Estabilización del aloinjerto, no influyendo el uso de endoprótesis, clavo o placa en la supervivencia de los aloinjertos (Figura 71).

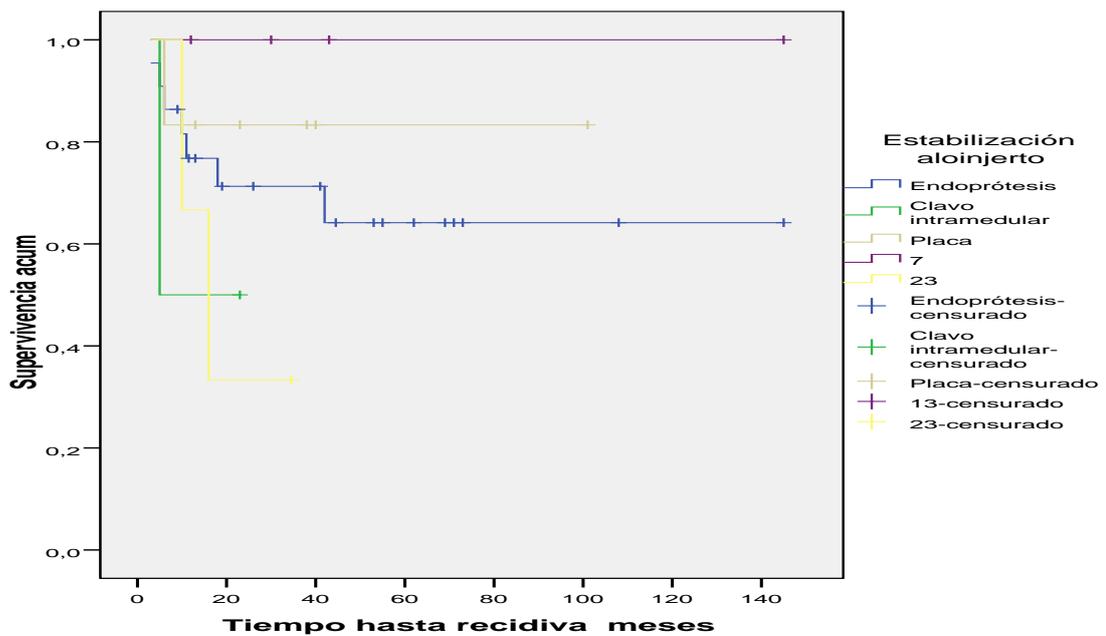


Figura 71. Supervivencia de los aloinjertos en función de la estabilización.

- Tipo de quimioterapia empleado, sin diferencias estadísticas en la supervivencia de los aloinjertos (Figura 72).

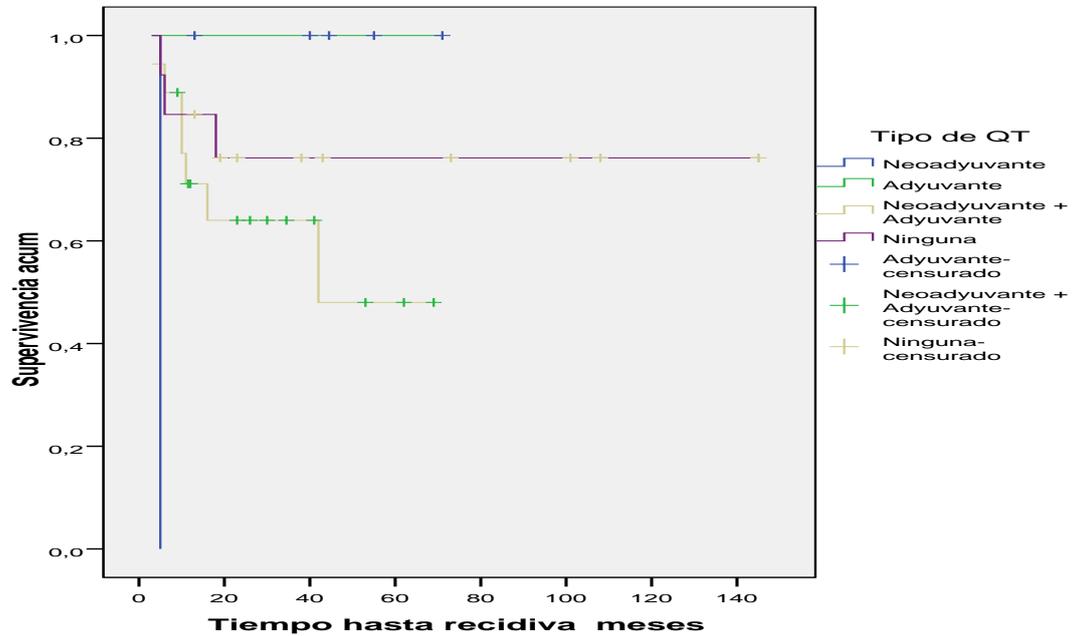


Figura 72. Supervivencia de los aloinjertos en función del tipo de QT empleado.

- Protocolo de QT, no influyendo en la supervivencia de los aloinjertos (Figura 73).

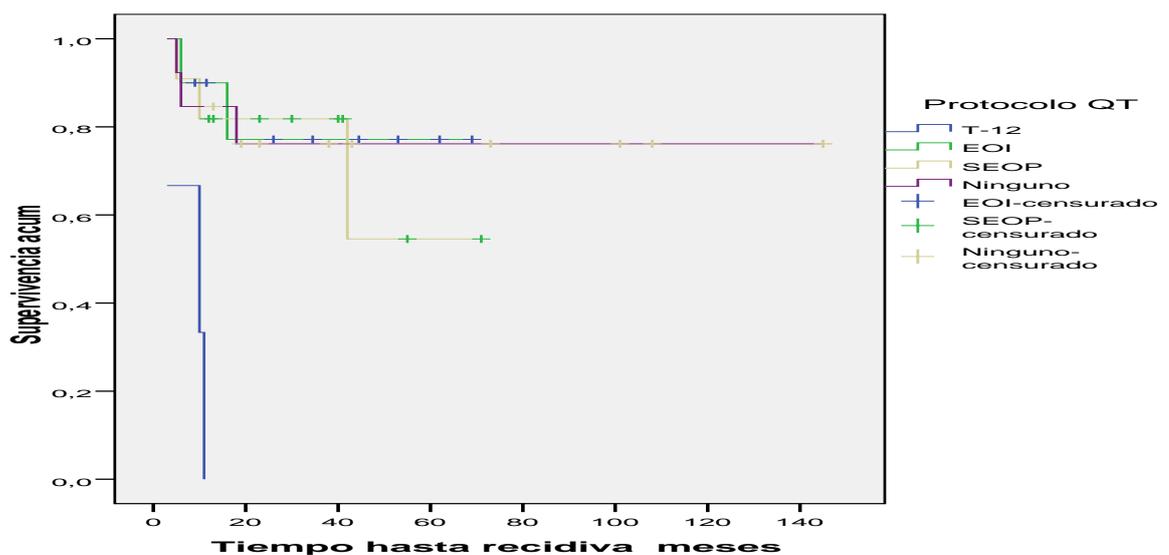


Figura 73. Supervivencia de los aloinjertos en función del tipo de protocolo de QT.

- Año de diagnóstico, divididos entre los pacientes diagnosticados hasta el año 2001 y desde el año 2002, no influyendo éste en la supervivencia de los aloinjertos (Figura 74).

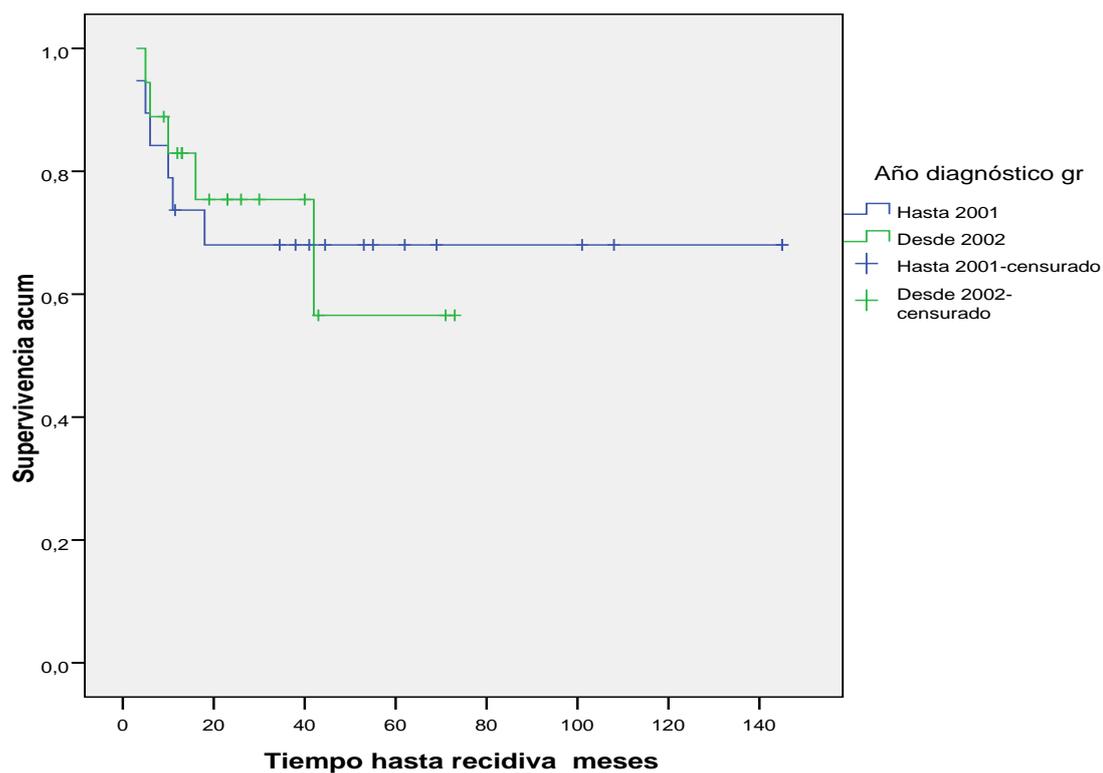


Figura 74. Supervivencia de los aloinjertos en función del año de diagnóstico.

VII. DISCUSIÓN.

Los aloinjertos óseos estructurales han supuesto una alternativa al tratamiento de los tumores óseos de miembros con posibilidad de cirugía de conservación del miembro. Realizamos un estudio retrospectivo del manejo de los aloinjertos óseos estructurales en tumores óseos de huesos largos en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, durante el período comprendido entre 1 Enero de 1993 hasta el 1 de Enero de 2010, en el que obtenemos una muestra de 37 pacientes.

En nuestra muestra, la proporción hombre-mujer fue prácticamente similar, con un 48.6% de hombres y un 51.4% de mujeres, lo cual corresponde a proporciones similares a la literatura (58). La edad media de presentación de la patología tumoral fue de 29 años, con un rango de 14-74 años, con un predominio en frecuencia del 35% de la segunda década, seguida de la tercera (24%), siendo datos similares a los publicados en numerosos estudios (1, 49, 50, 58).

No hubo diferencias con respecto a la literatura con respecto a los antecedentes familiares (115), con sólo un caso de la serie con antecedente de familiar de primer grado con osteosarcoma condroblástico, al igual que tampoco hubieron diferencias con respecto a los antecedentes personales, con la salvedad de la inclusión en nuestro estudio de 4 pacientes con antecedente personal de carcinoma mamario primario y metástasis posterior única subsidiaria de tratamiento conservador mediante aloinjertos.

En referencia a la presentación clínica y exploración física, no hubo diferencia respecto a las series publicadas (50, 57, 69), siendo el dolor el síntoma más frecuente de presentación con un 95% de los pacientes que lo referían en la primera consulta, al igual que la alteración de la funcionalidad del miembro afecto, presentándose en un 81% de

los pacientes de manera objetiva y en un 79% de manera subjetiva. Estos resultados nos muestran que, en la práctica clínica, se ha de tener una elevada capacidad de sospecha ante un paciente joven que acude con un dolor en miembros y alteración funcional con respecto al miembro contralateral, debiendo realizarse una exploración radiológica simple del miembro afecto con el fin de descartar una patología tumoral maligna, siendo remitido con carácter preferente al especialista en Traumatología Oncológica en el caso de una lesión visible en la radiología simple.

En nuestra serie, el tiempo medio desde que el paciente refiere el inicio de la sintomatología hasta que consulta con el médico especialista en Traumatología fue de 3.6 meses, con un rango de 0.1-12 meses. Así mismo, el tiempo medio desde que el médico especialista valora al paciente hasta que hace el diagnóstico anatomopatológico definitivo fue de 2.1 meses, con un rango de 0.1-24 meses, lo cual hace un tiempo medio desde el comienzo de la clínica hasta el diagnóstico de 5.7 meses. Esta cifra de retraso en el diagnóstico va en descenso con respecto a la revisión de las publicaciones (72, 75, 79, 120) y con respecto a las series publicadas en el Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia (109, 124), lo cual muestra la mejoría en el diagnóstico precoz de estas lesiones. Esta mejoría va íntimamente unida a la creación de centros de referencia en tumores óseos y a la constitución en dichos centros de comités de tumores de expertos en patología tumoral de las distintas especialidades, que planifican individualmente la táctica de obtención del diagnóstico definitivo y su posterior tratamiento con la mayor premura posible. Pero, a pesar de esta mejoría, estas cifras de retraso diagnóstico nos deben hacer reflexionar aún más acerca de cómo reforzar la conciencia del médico de Atención Primaria para la sospecha y diagnóstico precoz de estas lesiones, ya que en nuestra serie el 65% de los casos eran un estadio IIB de

Enneking, al igual que en la literatura publicada (71, 72, 122, 123), implicando éste un peor pronóstico y una mayor agresividad del tumor que en estadios iniciales.

Respecto al tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento definitivo, siendo considerado a éste como el quirúrgico, fue de 6.9 meses, con un rango de 0.3-48 meses, justificándose dicho retraso por el inicio de los protocolos de quimioterapia neoadyuvante que en muchos casos pueden convertir un tumor inoperable en un tumor operable y subsidiario de tratamiento de conservación de la extremidad (152, 153, 154). Dicho protocolo de quimioterapia neoadyuvante se aplicó en un 79% de los casos de nuestra serie subsidiarios de tratamiento quimioterápico, obteniendo unos resultados medidos en forma de grado de necrosis tumoral en la pieza quirúrgica de un 58% de grado IV y un 37% de grado III y unos resultados en forma de respuesta tumoral histológica de un 68%, similares a los obtenidos en las series estudiadas (153, 154).

La localización más frecuente en nuestra serie fue en el fémur, con un 48.6% de los casos, mientras que el segmento más frecuente fue el fémur distal, con un 32.4%. La articulación afectada en mayor frecuencia fue la rodilla en un 62% de los casos, lo cual corresponde con los datos aportados por autores como Mankin, Muscolo o Dahlin, con tasas de tumoraciones alrededor de la rodilla del 60%-70% (70, 71, 120). Esta localización, muy probablemente, se relacione con el hecho de la existencia de la asociación edad-localización-período de crecimiento óseo, afectando normalmente a gente joven y con un mayor crecimiento óseo en las fisis yuxta-articulares de la rodilla, donde este crecimiento es mayor.

En cuanto a la región ósea afectada, en nuestra serie la región anteroexterna fue la más frecuentemente afectada con un 43% de frecuencia, sin datos en la literatura con los que comparar esta valoración.

En relación al diagnóstico de tumor óseo, como ya hemos comentado, la realización de la radiología simple es de gran importancia debido ya que puede orientar de manera precoz el diagnóstico y el tratamiento, recomendándose como primera prueba diagnóstica en las guías de actuación en el manejo y diagnóstico de la patología tumoral ósea (150). En nuestra serie, el 100% de los pacientes fue sometido a una radiografía simple del miembro completo afecto en proyección anteroposterior y lateral, con un 100% de casos con destrucción cortical, ya que se trata de tumores malignos o de elevada agresividad local, y un 62% de los casos con afectación de la médula ósea, de ahí la importancia de incidir en un diagnóstico lo más precoz posible. La reacción perióstica más frecuente fue la insuflación cortical, con un 94%, mientras que en un 32% hubo dos o más patrones de reacción perióstica en el mismo paciente. Estos datos se corresponden con los publicados en la literatura (69, 108, 113), al igual que la frecuencia en el patrón óseo mostrado por la lesión tumoral, siendo en nuestra serie el patrón escleroso el más frecuente con un 51%. En referencia a la infiltración de partes blandas, en un 62% de los pacientes de nuestra serie era inexistente en la radiología, mientras que en cuanto a la afectación fisaria en pacientes menores de 17 años, no hubo afectación en un 60%.

Para precisar la información obtenida de la radiología simple, y a fin también de descartar lesiones pulmonares de menos de 1 cm (148, 151), se realizó TAC pulmonar y de miembro completo afecto a todos los pacientes de la serie. En la información obtenida del TAC, obtuvimos tasas de destrucción cortical del 89%, por el 100% obtenido en la radiología simple, debido a la mejora en la calidad de la imagen y precisión diagnóstica unido a la dificultad de precisión de rotura cortical en radiografías si se añade infiltración de partes blandas, calcificaciones y/o reacciones periósticas. En

referencia a la afectación medular obtuvimos tasas del 62%, muy similares a la radiografía simple, y en cuanto a la afectación fisaria, la tasa de afectación fue del 30%, un caso menos que los obtenidos por radiología simple. De este modo, el TAC nos da una información más precisa de la lesión tumoral y es de necesaria realización para informar de hipotéticas lesiones metastásicas pulmonares menores de 1cm que no pueden ser diagnosticadas en la radiografía simple.

Para la obtención de más información necesaria para el tratamiento de los tumores óseos, realizamos una RNM del miembro completo a todos los pacientes de nuestro estudio. El fin de esta prueba complementaria es conocer el tamaño exacto del tumor y calcular la resección ósea aproximada para así realizar la petición del aloinjerto óseo estructural al Banco de Huesos, además de conocer una posible afectación neurovascular por infiltración tumoral, descartar la presencia de metástasis a distancia en el mismo hueso (skip metástasis) y conocer el estado de las fisis de manera exacta, ya que es la prueba gold-standard para ello (149, 151). En nuestra serie, valoramos en la RNM la infiltración de las partes blandas con un 62% de afectación al igual que el obtenido en la radiología simple. En ningún caso hubo afectación neurovascular, el cual podría contraindicar la cirugía, al igual que no hubo ningún caso con skip metástasis. En cuanto a la valoración del estado fisario obtuvimos unas tasas de afectación del 50%, por el 30% obtenido en TAC y el 40% obtenido en la radiología simple. Estos datos demuestran que se ha de realizar la RNM para la medición tumoral, para conocer el estado de las partes blandas, de los cartílagos de crecimiento y una posible afectación neurovascular, a fin de conocer con exactitud el abordaje quirúrgico, tamaño de la resección, tamaño del aloinjerto a solicitar al banco de tejidos, una posible colaboración

con los servicios de Cirugía Plástica y Cirugía Cardiovascular y para conocer el estado fisario y su posible preservación en el acto quirúrgico.

La gammagrafía ósea nos proporcionó datos importantes para la estadificación de los pacientes y su pronóstico, ya que nos ofrece la posibilidad de realizar un rastreo corporal de alta sensibilidad. Mediante ella obtuvimos una tasa de metástasis del 5.40% no diagnosticadas mediante otras pruebas complementarias, similar a los estudios publicados (151), lo que pone de manifiesto su importancia en el diagnóstico y estadificación tumoral.

Todas las pruebas diagnósticas deben ser realizadas antes de realizar la biopsia, debido a que su realización puede alterar el resultado de las distintas pruebas. La biopsia, como ha sido publicado en varias series (111, 118, 125) y a fin de evitar mayores tasas de recidiva local del tumor, debe ser realizada por el mismo cirujano y en el mismo centro en el que se vaya a realizar el tratamiento definitivo del tumor. Aplicamos para ello la técnica percutánea mediante trócar y punción única con obtención de al menos tres cilindros óseos a todos los pacientes de nuestra serie, con la ayuda de un intensificador de imágenes. El lugar de abordaje para la realización de la biopsia se incluye para su resección en la cirugía definitiva, a fin de evitar implantes en el trayecto de la misma. En nuestra serie, sólo en un caso hubo que repetir la biopsia y cambiar a técnica abierta por no obtener el material adecuado, como así se indica en la literatura (131). Las biopsias óseas nos dieron el diagnóstico definitivo en un 97% de los casos, lo cual explica la necesidad imperante de su realización para el diagnóstico y posterior tratamiento del tumor, como así se detalla en las distintas series publicadas (118, 125, 131).

En cuanto al diagnóstico obtenido mediante la biopsia, en nuestra serie obtuvimos como diagnóstico histológico más frecuente el osteosarcoma, con un 46% de frecuencia, por un 27% de tumores de células gigantes. En cuanto a los osteosarcomas, en un 41% tuvimos osteosarcoma parostal, por un 35% de osteosarcoma convencional. Estos datos se corresponden con las series publicadas (113, 115). En un 40% de las muestras enviadas para su estudio anatomopatológico se apreció infiltración de las partes blandas, lo cual difiere del 62% que se obtuvo de la RNM y radiología simple, lo cual se explica por una probable desestructuración de las partes blandas ya que la técnica de la biopsia con trócar se realiza para la obtención del material óseo.

El pronóstico y evolución de los pacientes afectados de tumores óseos ha mejorado en los últimos años gracias a los nuevos protocolos de quimioterapia, siendo los más frecuentemente usados en nuestro estudio el protocolo EOI y SEOP en un 41.6% y 45.8% respectivamente, aplicándose ambos a partir del año 1995, y siendo, como ya hemos comentado, su aplicación más frecuente de manera neoadyuvante. La tolerancia a dichos protocolos es mala en un 96%, siendo las complicaciones más frecuentes las náuseas y vómitos y la fiebre neutropénica, con asociación de complicaciones en un 96%, provocando una media de días de ingreso por las mismas de 11 días. Estos resultados son similares a las series publicadas (154).

El tratamiento mediante aloinjertos óseos aplicados a los pacientes de nuestra serie precisó de una adecuada estabilización quirúrgica según la localización tumoral, siendo la estabilización mediante endoprótesis la más frecuente de nuestra serie, con un 78%, por ser la rodilla la localización más frecuente de los tumores estudiados, obteniendo resultados similares a las distintas series (76, 78).

En cuanto a la funcionalidad de los aloinjertos implantados en los pacientes de nuestro estudio, aplicamos para su valoración las escalas de Mankin y EVACOM HUVA, escala ésta última de uso interno en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Según la escala de Mankin, y tras un período de seguimiento medio de 60 meses, en nuestro estudio se obtuvieron unos resultados excelentes en un 51.4% y buenos en un 32.4%, obteniéndose sólo en un 16.2% un resultado regular o malo, que fueron debidos a causas oncológicas de recidiva local y no derivadas del aloinjerto. Sin los citados problemas oncológicos obtendríamos unos resultados excelentes y buenos del 100% en nuestra serie, superiores a los obtenidos por Mankin en su serie con un 85% de resultados excelentes (72).

En cuanto a la escala EVACOM HUVA, se obtuvieron unos resultados excelentes de un 51.4%, y la suma de los resultados excelentes, muy buenos y buenos sumó un 84%. Al igual que en la escala de Mankin, los resultados negativos del uso de aloinjerto fueron debidos a causas oncológicas en forma de recidiva tumoral. Estos resultados de la escala EVACOM HUVA no son comparables a otras series de evaluación de la funcionalidad de los aloinjertos debido a que es un escala de uso interno hospitalario, aunque con muy buena correlación con la escala de Mankin y con el aporte de mayor información en cuanto a satisfacción del paciente y calidad de vida.

En relación a la funcionalidad de los aloinjertos medida en las escalas de Mankin y EVACOM HUVA, no encontramos diferencias estadísticamente significativas con respecto a los protocolos y tipo de quimioterapia utilizados ni con respecto a la agresividad tumoral (benigno-maligno) o el tipo de estabilización del aloinjerto utilizada, sí encontrando relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con mejores resultados en ambas escalas a mayor supervivencia del aloinjerto y a mayor valoración

radiológica del aloinjerto en la escala ISOLS. Sí hubo relación, aunque no estadísticamente significativa por la baja potencia muestral, entre los resultados funcionales y el estadiaje de Enneking, siendo peores los resultados en las escalas de Mankin y EVACOM HUVA en estadios de Enneking iguales o superiores a IIB, por la mayor tasa de recidivas tumorales.

Estos resultados en cuanto a funcionalidad del paciente en el que se ha implantado un aloinjerto estructural, unido a la similitud de resultados de las grandes series de Enneking, Mankin, Muscolo, Fox o Donati (69, 70, 71, 75, 78), nos muestran que los aloinjertos óseos constituyen una técnica válida y reproducible en pacientes con tumores óseos destructivos de huesos largos, permitiendo una mejor calidad de vida y aceptación psicológica que otras técnicas de cirugía tumoral como la amputación del miembro o la reconstrucción con megaprótesis, como se muestra en el estudio publicado por DiCaprio y Friedlaender (136).

Del mismo modo, al igual que se realiza la valoración de la funcionalidad de los pacientes, realizamos la valoración de la osteointegración de los aloinjertos medida radiológicamente según la escala del *International Symposium on Limb Salvage* (ISOLS) en función de la línea radioluciente visible en la radiología convencional (57). Tras un seguimiento medio de 50 meses, en nuestra serie obtuvimos unos resultados que fueron mejorando sustancialmente con el paso del tiempo, con ningún resultado excelente a los 3 meses (aceptable en un 16%), ningún resultado excelente a los 6 meses (bueno en un 47% y aceptable en un 37%), 50% de resultados excelentes a los 12 meses (37.5% buenos), 88.5% de resultados excelentes a los 18 meses y un 95.6% de resultados excelentes a los 24 meses. Estos resultados son similares a los obtenidos por Andersen y San Julián en sus publicaciones (59,60) y nos muestran que el aloinjerto

óseo precisa de un tiempo mínimo de 6 meses para evidenciarse radiológicamente signos de buen pronóstico en cuanto a osteointegración, consiguiendo los mejores resultados radiológicos a partir de los 12 meses de la cirugía.

En nuestra serie, el tiempo medio en permitir al paciente movilizar pasivamente el miembro intervenido fue de 3 semanas mediante un protocolo rehabilitador, retrasándose la carga parcial del miembro intervenido una media de 3 meses, similar a lo expuesto en las grandes series (49, 50, 58). Como hemos tratado previamente, el tiempo mínimo en evidenciarse radiológicamente signos de buen pronóstico es de 6 meses aproximadamente, lo que nos muestra que la carga parcial no debe comenzar antes de 3 meses mientras que la carga total se retrasa hasta los 6 meses, como así realizamos en los pacientes de nuestra serie.

Estos resultados radiológicos muestran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en relación a:

- a) Resultados funcionales obtenidos en las escalas de Mankin y EVACOM HUVA: con mejor funcionalidad del paciente intervenido en relación a la mejor osteointegración radiológica del aloinjerto.
- b) Localización: siendo la consolidación radiológica, entendida como un ISOLS bueno o excelente, una media de 4 meses más rápida en los aloinjertos colocados a nivel metafiso-epifisario que en los aloinjertos colocados a nivel diafisario.

Del mismo modo, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a:

- Osteointegración del aloinjerto según el tipo de estabilización utilizada (endoprótesis, placa, clavo).
- Supervivencia del aloinjerto empleado.
- Agresividad de tumor tratado (benigno o maligno).
- Estadío de Enneking tumoral.
- Cobertura plástica mediante colgajos musculares.
- Aporte de injerto al foco.

Con resultados similares a las distintas series (59, 60), encontramos diferencias, aunque no estadísticamente significativas por la baja potencia muestral, en cuanto a la administración o no de quimioterapia, siendo más rápida la consolidación del aloinjerto en aquellos tumores que no recibieron quimioterapia.

La técnica quirúrgica de la reconstrucción de un miembro mediante aloinjertos óseos estructurales lleva consigo una morbilidad quirúrgica asociada. En nuestra serie, se precisaron por paciente una media de 3UI de necesidad transfusionales de hematíes, con un tiempo quirúrgico medio de 6 horas y una estancia hospitalaria media de 11 días, sin relación estadística en cuanto a la funcionalidad ni osteointegración del aloinjerto. Estos datos, similares a la literatura revisada (74), van estrechamente relacionados con una mejora en la coordinación y metodología quirúrgica, con dos equipos quirúrgicos trabajando al mismo tiempo, reduciéndose ostensiblemente el tiempo quirúrgico y las necesidades transfusionales. De este modo, se precisan centros de referencia nacional en el tratamiento de estas patologías para disminuir la morbilidad de la técnica quirúrgica y las hipotéticas complicaciones derivadas de ella.

En relación a las complicaciones del implante de aloinjertos óseos, en nuestro estudio obtuvimos una tasa de infección del 5.4%, tratándose de infecciones superficiales que no conllevaron ningún problema añadido y no presentándose ningún caso de osteomielitis del aloinjerto. Estos datos muestran mejores resultados en término de infección que los aportados en las series de Tomford y Dick (30, 90), debido a la evolución progresiva de los tratamientos antibióticos y protocolos de asepsia hospitalarios, así como de un menor tiempo quirúrgico debido a la mayor experiencia en esta técnica. No hubo relación estadística en términos de funcionalidad en las escalas de Mankin y EVACOM HUVA y de consolidación radiológica en la escala ISOLS en los pacientes con infección de la herida quirúrgica en comparación con los que no la tuvieron.

De los 37 pacientes de nuestro estudio, en 2 casos (5.4%) se produjo una fisura periprotésica y en 1 caso (2.7%) se produjo una fractura periprotésica, todos al enfundar la endoprótesis en el aloinjerto estructural debido a la discrepancia de tamaños, siendo estos datos similares a la literatura (96). Esta complicación podría ser evitable si pudiésemos disponer de todos los tipos de tamaños y diámetros en los bancos de huesos, cuestión actualmente inalcanzable debido a la dificultad en la obtención de donaciones. Aun así, en la petición de aloinjerto óseo estructural al banco de huesos, se hace referencia al tamaño del receptor y edad para que, en la medida de lo posible, se implante un aloinjerto de un tamaño y diámetro similar al receptor. En nuestro estudio, los pacientes con estas complicaciones precisaron un reposo mayor del miembro intervenido, sin relación estadística en términos de funcionalidad y osteointegración en comparación con los pacientes sin fisuras ni fracturas periprotésicas.

Otra complicación frecuente en los aloinjertos óseos es la pseudoartrosis, que en nuestra serie se desarrolló en 5 pacientes (13.5%), de los que 4 de ellos se reintervinieron quirúrgicamente para resección del foco de pseudoartrosis, aporte de injerto liofilizado y estabilización del foco, con muy buena evolución y consolidación radiológica; el paciente restante tenía una pseudoartrosis asintomática y no aceptó la reintervención, ya que tenía buena funcionalidad. Los datos obtenidos son superponibles a los revisados en la literatura (33, 50, 51, 57, 101). En comparación con los pacientes sin pseudoartrosis, sí hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en cuanto a funcionalidad del miembro medido en las escalas de Mankin y EVACOM, no existiendo diferencias en cuanto a la estabilización utilizada ni en cuanto a la cementación, cobertura plástica ni aporte de injerto al foco.

En relación con los materiales implantados para la estabilización del aloinjerto, en nuestra serie hubo rotura del material protésico en un 5.4% y aflojamiento protésico en un 13.5%, datos similares a los estudios publicados al respecto (81, 82, 94, 95). En todos los casos de rotura del material y en 3 de los 5 pacientes con aflojamiento, se precisó la reintervención quirúrgica para recambio del material protésico, mientras que en los 2 casos restantes de aflojamiento no se precisó la reintervención. En ninguno de los casos se afectó la consolidación del aloinjerto, mientras que la valoración de la funcionalidad del miembro mediante las escalas de Mankin y EVACOM HUVA mejoraron ostensiblemente tras la reintervención, no siendo estadísticamente significativas debido a la baja potencia de la muestra. La cementación de los componentes, que se realizó en el 65% de pacientes de nuestra serie, sí mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en relación a la tasa de

aflojamiento protésico, siendo más frecuente el aflojamiento del material en los pacientes cuyo implante no había sido cementado.

En función de los resultados oncológicos obtenidos medimos la supervivencia de los aloinjertos, obteniendo en nuestro estudio un 30% de recidiva tumoral a los 11 meses de media, lo que nos muestra que el mayor porcentaje de recidivas de esta técnica quirúrgica ocurre dentro del primer año, precisando por ello revisiones periódicas, con una supervivencia de los aloinjertos muy alta tras este primer año.

En los pacientes con recidiva local tumoral de nuestro estudio, un 30% presentó metástasis a los 17 meses de media tras la cirugía, de los cuales en un 21.6% fueron sarcomas óseos. De estos sarcomas óseos, las recidivas se presentaron en un 87.5% en tumores estadio IIB por un 12.5% de tumores estadio III, mientras que las metástasis se presentaron en un 75% en tumores estadio IIB, por un 12.5% en tumores estadio IIA y III, resultados similares a la literatura publicada (150). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en cuanto a la probabilidad de recidiva tumoral en estadios de Enneking iguales o mayores de IIB, mientras que hubo diferencias, pero no estadísticamente significativas por la baja potencia de la muestra, en la probabilidad de metástasis según el estadio de Enneking, con mayores tasas en estadios iguales a superiores al IIB. Estas consideraciones, unidas a lo previamente comentado en cuanto a retrasos en el diagnóstico de los tumores óseos, nos muestran la importancia de la realización de un diagnóstico y tratamiento precoz con el fin de comenzar el tratamiento conservador de la extremidad en estadios precoces y disminuir la tasa de recidivas de la técnica.

No hubo diferencias estadísticas en cuanto a supervivencia del aloinjerto en función de la agresividad de tumor (benigno-maligno), lo que nos muestra que la técnica

quirúrgica es oncológicamente correcta y no influye en la probabilidad de recidiva del tumor.

El tratamiento de las recidivas tumorales, que en nuestra serie fue en un 45% la resección quirúrgica, en un 27% amputación y en otro 27% el tratamiento paliativo, se corresponde con las series estudiadas (120, 125, 136). Igualmente, la mayor frecuencia de localización pulmonar de las metástasis en nuestra serie (64%) al igual que el tratamiento de las mismas (27% resección quirúrgica, 73% tratamiento paliativo) y la recidiva de las metástasis tratadas (67%) y su tratamiento (nueva resección quirúrgica 50%, paliativo 50%) , son correspondidos en la literatura (151).

En cuanto a la supervivencia de los pacientes de nuestra serie, y tras un seguimiento medio de los pacientes de 60 meses, la tasa global de supervivencia a día 1 de Enero de 2010 fue del 68%, con una tasa de fallecimiento del 32% los cuales el 100% fueron por causas oncológicas. Sólo en un caso de los supervivientes había presencia de enfermedad por metástasis recidivadas, obteniendo en nuestra serie un intervalo libre de enfermedad de 50 meses y un intervalo de supervivencia (desde el diagnóstico de patología tumoral) de 58 meses. Estos datos son similares a las grandes series de Muscolo, Mankin y Fox (71, 72, 75) y muestran mejores tasas de supervivencia que las series de Donati y Choong (73, 78), lo que nos muestra que la técnica de reconstrucción mediante aloinjertos óseos es una técnica válida que no afecta a la supervivencia de los pacientes en comparación con técnicas más agresivas como la amputación (76, 81, 82, 136).

VIII. CONCLUSIONES.

En base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. Las técnicas de reconstrucción ósea mediante el uso de trasplantes han surgido como consecuencia del aumento de supervivencia en los pacientes oncológicos y de las mejoras en el procesamiento de las piezas en los bancos de tejidos.
2. El tiempo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico-tratamiento de la lesión tumoral es inversamente proporcional al resultado de la técnica quirúrgica mediante aloinjertos óseos estructurales, obteniéndose resultados funcionales más pobres a mayor retraso en el diagnóstico por una mayor tasa de recidivas.
3. Los cursos de formación continuada en patología tumoral, dirigidos a los médicos de Atención Primaria y Pediatría, son de gran importancia para intentar disminuir el tiempo entre la aparición de la clínica y el diagnóstico-tratamiento y mejorar los resultados de la técnica quirúrgica mediante aloinjertos.
4. Los criterios de selección de un paciente candidato a un trasplante óseo deben ser valorados en un comité multidisciplinar que incluye a los servicios de Cirugía Ortopédica, Cirugía Plástica, Cirugía Vascular, Cirugía General, Radiología, Radioterapia, Oncología y Rehabilitación.

5. La indicación de un trasplante óseo debe de seguir una estricta metodología donde se prevean todas las posibles incidencias intraoperatorias.
6. Los aloinjertos óseos precisan de un tiempo mínimo de 6 meses para evidenciarse radiológicamente signos de buen pronóstico, debiendo retrasarse la carga completa del miembro hasta este momento.
7. El hueso en el que se origina el tumor primario no influye en la consolidación del aloinjerto óseo, sí influyendo su localización, siendo más rápida en regiones metafiso-epifisarias.
8. La principal complicación del uso de los aloinjertos óseos es la pseudoartrosis, por lo que la unión donante-receptor debe ser lo más estable posible.
9. No influyen en la osteointegración de la interfase donante-receptor ni la agresividad tumoral ni el mayor aporte vascular con colgajos musculares ni el uso de aloinjerto triturado.
10. El primer año tras la cirugía constituye el período de mayor riesgo de recidiva local del tumor, precisándose revisiones periódicas de los pacientes, sobre todo en aquellos que muestren un estadio inicial de Enneking superior o igual a IIB.

11. La ventaja del uso de aloinjertos óseos frente a otras técnicas de cirugía reconstructiva tumoral es que no existe rechazo, tratándose de un proceso más biológico que mantiene un mayor stock óseo para cirugías futuras.

12. El uso del trasplante óseo para suplir grandes defectos es una técnica válida y reproducible que permite una buena funcionalidad del miembro con mínimas complicaciones. Es, por lo tanto, la técnica de elección en tumores óseos destructivos subsidiarios de cirugía conservadora del miembro.

IX. ANEXOS.

1. ANEXO 1.

Fax env. por: 965941057

C Transf. Alicante

19/08/09 09:04 Pg: 3/3



BANCO DE TEJIDOS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

ALICANTE

A/A Director Banco de Tejidos

- HOSPITAL
- PACIENTE D/D*
- SERVICIO
- TEJIDOS SOLICITADOS
- FECHA INTERVENCIÓN HORA
- QUIRÓFANO Nº

Nombre y apellidos:

Firma y sello: el Jefe de Servicio

- Se adjunta copia de la autorización administrativa para realizar implantes del tejido solicitado la cual se encuentra actualizada.

2. ANEXO 2.

fax env. por: 965941057

C Transf. Alicante

19/88/89 89:84 Pg: 2/3



**BANCO DE TEJIDOS DE LA
COMUNIDAD VALENCIANA**

ALICANTE

Apellidos y Nombre:		<i>Etiqueta adhesiva con los datos del receptor</i>
Nº Hº:		
Fecha de Nacimiento:		
Hospital:		
Servicio:		
Cirujano:		
Fecha de implante:		Hora:
Diagnóstico:		* Firma del Cirujano *
Declaro expresamente mi conformidad a la realización de este implante y a la inclusión de mis datos en un fichero automatizado de acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. He sido informado de los estudios analíticos y demás pruebas realizadas o que vayan a realizarse en relación con esta intervención, así como los posibles riesgos y probabilidades globales de éxito de la misma.		* Firma del Receptor: (o de su representante legal)
ANÁLITICA PREVIA:		
Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> VHB..... VHC..... VIH..... Lúes..... Otros.....		
EN CASO DE NO UTILIZACIÓN DEL TEJIDO SOLICITADO		
Describa aquí la causa: Póngase en contacto con el Banco de Tejidos en el teléfono 965658112. Para la eliminación del tejido utilice los protocolos establecidos para desechar material biológico.		

PARA CUMPLIMENTAR EN EL BANCO DE TEJIDOS		
Receptor	Seroteca	Donante
Comentarios		BT

Solicitud recibida por _____

Tejido preparado por _____

Y entregado por _____

Impreso IM-CRI-23

pág. 2/1

CENTRO DE TRANSFUSIÓN Y BANCO DE TEJIDOS DE ALICANTE
CTRA. NACIONAL 332, km 113 - 03550 SAN JUAN (ALICANTE)
TELÉFONO 965658112 FAX 965941057

3ª edición

X. BIBLIOGRAFÍA.

1. San-Julian M, Amillo S, Cañadell J. Allografts in malignant bone tumors. In: Czitrom and Winkler (Eds.). Orthopaedic Allograft Surgery. Springer Verlag, New York- Wien 1996: 157-163.
2. San-Julian M, Cañadell J. Fractures in massive bone allografts for limb preserving operations. Int Orthop 1998; 22: 32-36.
3. Chao EY, Ivins JC (Eds). Tumor prosthesis for bone and joint reconstruction. Stuttgart- Nueva York, G Thieme Verlag, 1983.
4. Friedlaender GE. Current concepts review bone banking. J Bone Joint Surg 1982; 64(A): 307-311.
5. Mosby's Medical Dictionary, 8th edition. Elsevier; 2009.
6. Sanan A, Haines SJ: Repairing holes in the head: A history of cranioplasty. Neurosurgery 1997; 40(3): 588-603.
7. Tomford WW: Bone allografts: past, present and future. Cell and tissue bank 2000; 1(2): 105-109.
8. McEwen W: Observations concerning transplantation on bone. Illustrated by a case of inter-human osseus transplantation, whereby over two-thirds of the shaft of the humerus was restored. London. Proceedings of the Royal Society of London 1881; 32:232-47.
9. Barth A: Über histologische befunde nach knochen-implantationen. Arch Klin Chir 1893; 46: 409-35.

10. Curtis BF: Cases of bone implantation and transplantation for cyst of tibia, osteomyelitic cavities and ununited fractures. *Am J Med Sci* 1893; 106: 30-43.
11. Huntington TW: Case of bone transference: Use of a segment of fibula to supply a defect in the tibia. *Ann Surg* 1905; 41: 249-51.
12. Buchmann PI: Treatment of elbow ankylosis by means of transplantation of the entire joint. *Zentralbl Chir* 1908; 19: 582-4.
13. Lexer E. Die verwendung der freien knochenplastik nebst versuchen uber gelenkversteifung & gelenktransplantation. *Art Klin Chir* 1908; 86: 939-954.
14. Phemister DB: The fate of transplanted bone and regenerative power of its various constituents. *Surg Gynecol Obstet* 1914; 19: 303-33.
15. Albee FH: *Bone-Graft Surgery*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1915.
16. Lexer E: Joint transplantation and arthroplasty. *Surg Gynecol Obstet* 1925; 40: 782-809.
17. Inclán A: The use of preserved bone graft in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg* 1942; 24 A: 81-97.
18. Wilson PD: Experiences with a bone bank. *Ann Surg* 1947; 40: 932-45.
19. Sanchís Olmos V. El banco de huesos del Hospital Provincial de Madrid. *Acta Ortop Traum Ibérica* 1953; 1: 3-12.
20. González C (ed). *El Banco Nacional de Huesos*. Madrid, 1956.
21. Ortiz-Cruz EJ. Comentario. El Banco de Huesos del Hospital Clínico Provincial. *Revista de Ortopedia y Traumatología* 2002; 46 (2): 1 10-1 14.
22. Bonfiglio M, Jeter WS, Smith CL: The immune concept. Its relation to bone transplantation. *Ann NY Acad Sci* 1955; 59: 417-38.

23. Burwell RG: Studies in the transplantation of bone. VI. Further observations concerning the antigenicity of homologous cortical and cancellous bone. *J Bone Joint Surg* 1963; 45 B: 597-612.
24. Curte PH, Powell AE, Herndon CH. Immunological factors in homogeneous bone transplantation. The inability of homogeneous rabbit bone to induce circulating antibodies in rabbits. *Bone Joint Surg Am* 1959; 41 -A: 1482-1488.
25. Herndon CH, Chase SW. The fate of massive autogenous and homogenous bone graft including articular surfaces. *Surg Gynec Obstet* 1954; 98: 273-290.
26. Ottolenghi CE: Massive osteoarticular bone grafts. *J Bone Joint Surg* 1966; 48 B:646-59.
27. Volkov M: Allotransplantation of joints. *J Bone Joint Surg* 1970; 52 B: 49-53.
28. Parrish F. Allograft replacement of part of the end of a long bone following excision of a tumor. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55-A: 1-22.
29. Garbuz DS, Masri BA, Czitrom AA. Biology of allografting. *Orthop Clin North Am* 1988; 29: 199-204.
30. Tomford WW., Thongphasuk J, Mankin HJ, Ferraro MJ. Frozen musculoskeletal allografts: a study of the clinical incidence and causes of infection associated with their use. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72-A: 1137-1143.
31. Burchardt H. The biology of bone graft repair. *Clin Orthop* 1983 Apr; 108 (174): 28-42.
32. Calvo J, Gaya A. La respuesta inmunitaria en el trasplante de aloinjertos óseos. *Rev de Inmunol* 2000; 19: 148-155.

33. Weiland AJ, Phillips TW, Randolph MA. Bone grafts: a radiologic, histologic, and biomechanical model comparing autografts, allografts, and free vascularized bone grafts. *Plast Reconstr Surg* 1984; 74 (3): 368-379.
34. Mejdahl S, Hansen CA, Skjodt H, Reimann I. Human bone bank allografts stimulate bone resorption and inhibit proliferation in cultures of human osteoblast-like cells. *Acta Orthop Scand* 1998; 69(1):63-68.
35. Vicario C. El efecto osteoinductor de la matriz de los aloinjertos. Estudio experimental en cultivo de osteoblastos humanos. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid; 2003.
36. Sorensen J, Ullmark G, Langstrom B, Nilsson O. Rapid bone and blood flow formation in impacted morselized allografts: positron emission tomography studies on allografts in 5 femoral component revisions of total hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 2003; 74 : 633-643.
37. Stevenson S, Shaffer JW, Goldberg VM. The humoral response to vascular and nonvascular allografts of bone. *Clin Orthop Relas Res* 1996 May; (326): 86-95.
38. Hisatome T, Yasunaga Y, Takahashi K, Ochi M. Bone remodeling after impacted cancellous allograft in revision hip arthroplasty based on (99m)Tc-MDP bone scintigraphy. *Arch Orthop Trauma Surg* 2004; 124 :52-55.
39. Stevenson S, Horowitz M. The response to bone allografts. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74-A N° 6: 939-950.
40. Stevenson S, Li XQ, Martin B. The fate of cancellous and cortical bone after transplantation of fresh and frozen tissues-antigen-matched and mismatched osteochondral allografts in dogs. *J Bone Joint Surg (Am)* 1991; 73: 1143-1156.

41. Stevenson S. Enhancement of fracture healing with autogenous and allogenic bone grafts. *Clin Orthop* 1998 Oct; 17(355 Suppl): S239-S246.
42. Rodríguez, L. Efectos producidos por la matriz de los aloinjertos sobre las células óseas del receptor. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid; 2003.
43. Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop* 2000 Feb; 2(371): 10-27.
44. Garg M, Dev G, Misra K, Tuli SM. Early biologic behavior of bone grafts. A fine needle aspiration cytology study. *Acta Cytologica* 1997; 41, Number 3: 765-770.
45. Kushner A. Evaluation of Wolff's law of bone formation. *J Bone Joint Surg Am* 1940; 22-A: 589-596.
46. Toth JM, Lynch KL, Hackbarth DA: Ceramic-induced osteogenesis following subcutaneous implantation of calcium phosphates. *Bioceramics* 1993;6: 9-13.
47. Yoon ST, Boden SD: Osteoinductive molecules in orthopaedics: basic science and preclinical studies. *Clin Orthop* 2002; 395: 33-43.
48. Younger EM, Chapman VW. Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma* 1989; 3: 192-195.
49. Gebhardt MC, Flugstad DI, Springfield DS, Mankin HJ. The use of bone allograft for limb salvage in high grade extremity osteosarcoma. *Clin Orthop* 1991; 270: 181-196.

50. Mankin HJ, Ortiz-cruz EJ, Bibiloni J. Resultados a largo plazo y futuro de los trasplantes con aloinjertos óseos. *Revista de Ortopedia y Traumatología* 1996; 40: 556-561.
51. Hornicek FJ, Gebhardt MC, Tomford WW, Sorger JI, Zavatta M, Menzner JP, et al. Factors affecting nonunion of the allograft-host junction. *Clin Orthop* 2001; 382: 87-98.
52. Van Der Griend RA. The effect of internal fixation on the healing of large allografts. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76-A: 657-663.
53. Delloye C, Simon P, Nysse-Behets C, Banse X, Bresler F, Schmitt D. Perforations of cortical bone allografts improve their incorporation. *Clin Orthop* 2002; 396: 241-247.
54. Kumta SM, Leung PC, Griffith JF, Roebuck DJ, Chow LT, Li CK. A technique for enhancing union of allograft to host bone. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80 B: 994-998.
55. Lee FY, Storer S, Hazan EJ, Gebhardt MC, Mankin HJ. Repair of bone allograft fracture using bone morphogenetic protein-2. *Clin Orthop* 2002; 397: 119-126.
56. Stevenson S, Li XQ, Davy DT, Klein L, Goldberg VM. Critical biological determinants of incorporation of non-vascularized cortical bone grafts. Quantification of a complex process and structure. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79 (1): 1-16.
57. Capanna R, Donati D, Martini A et al. Nonunion in allograft surgery. En: *Pho RWH. Proceedings of the Seventh Internacional Symposium of Limb Salvage, Singapur, 1993:193-196.*

58. Enneking WF, Mindell ER. Observations on massive retrieved human allografts. *J Bone Joint Surg Am Sep 1991; 73(8): 1123-1142.*
59. Andersen JR, Detlie T, Griffiths HJ. The radiology of bone allografts. *Radiol Clin North Am 1995 Mar; 33(2): 391-400.*
60. San Julián M., Moreno Sousa JL, Forriol Campos F, Cañadel J. Integración biológica y radiológica de los aloinjertos óseos masivos. *Revista de Ortopedia y Traumatología 2000; 44: 477-483.*
61. Griffiths HJ, Anderson JR, Thompson RC, Amundson P, Detlie T. Radiographic evaluation of the complications of long bone allografts. *Skeletal Radiol 1995; 24 (4): 283-286.*
62. Epstein NE, Silvergleide RS, Black K. Computed tomography validating bony ingrowth into fibula strut allograft: a criterion for fusion. *Spine J 2002; 2: 129-133.*
63. Delloye C, De Nayer P, Allington N, Munting E, Coutelier L, Vincent A. Massive bone allografts in large skeletal defects after tumor surgery: A clinical and microradiographic evaluation. *Arch Orthop Trauma Surg 1988; 107: 31-41.*
64. Hoeffner EG, Ryan JR, Qureshi F, Soulen RL. Magnetic resonance imaging of massive bone allografts with histologic correlation. *Skeletal Radiol 1996 Feb; 25(2): 165-170.*
65. Kattapuram SV, Rosol MS, Rosenthal DI, Palmer WE, Mankin HJ. Magnetic resonance imaging features of allografts. *Skeletal Radiol 1999; 28 (7): 383-389.*
66. Kandel RA, Pritzker KP, Langer F, Gross AE. The pathologic features of massive osseous grafts. *Hum Pathol 1984 Feb; 15(2): 141-146.*

67. Gouin F, Passuti N, Verrielle V, Delecrin J, Bainvel J. Histological features of large bone allografts. *J Bone Joint Surg Br* 1996. 78 B: 38-41.
68. Cañadel J, San Julián M. Radiological, Isotopic and histological study about incorporation of allografts. *Rev. Mapfre Medicina* 1997; 8 (supl1): 267-271.
69. Enneking WF, Campanacci D. A. Retrieved human allografts. A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 971-986.
70. Mankin HJ, Doppelt SH, Sullivan TR, Tomford WW. Osteoarticular and intercalary allograft transplantation in the management of malignant tumors of bone. *Cancer* 1982; 50: 613-630.
71. Muscolo L. Resultados a largo plazo de los trasplantes óseos masivos. *Trasplantes* 2 1995; 1: 1225.
72. Mankin HJ, Gebhardt MC, Jennings LC, Springfield DS, Tomford WW. Long term results of allograft replacement in the management of bone tumors. *Clin Orthop* 1996 Mar; 527 Pt 2(324): 86-97.
73. Choong PF. The role of allografts in tumour surgery. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997 Feb; 273: 89-94.
74. Dion N, Sim FH. The use of allografts in musculoskeletal oncology. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84 A: 644-654.
75. Fox EJ, Hau MA, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Tomford WW, Mankin HJ. Long-term follow up of proximal femoral allografts. *Clin Orthop* 2002; 397: 106-113.
76. Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA. Survivorship and radiographic analysis of knee osteoarticular allografts. *Clin Orthop* 2000; 373: 73-79.

77. Kocher MS, Gebhardt MC, Mankin HJ. Reconstruction of the distal aspect of the radius with use of an osteoarticular allograft after excision of a skeletal tumor. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80 A: 407-419.
78. Donati D, Di Liddo M, Zavatta M, Manfrini M, Bacci G, Picci P, et al. Reconstrucción con aloinjerto óseo masivo en el osteosarcoma de alto grado. *Clin Orthop* 2001; 3: 46-54.
79. Cara JA, Lacleriga A, Cañadel J. Intercalary bone allografts. 23 tumor cases followed for 3 years. *Acta Orthop Scand* 1994; 65: 42-46.
80. Weiner SD, Scarborough M, Van Der Griend RA. Resection arthrodesis of the knee with an intercalary allograft. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78 A: 185-192.
81. Anract P, Coste J, Vastel L, Jeanrot C, Mascard E, Tomeno B. Proximal femoral reconstruction with megaprosthesis versus allograft prosthesis composite. A comparative study of functional results, complications and longevity in 41 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2000; 86 (3): 278-288.
82. Zehr RJ, Enneking WF, Scarborough MT. Allograft-prosthesis composite versus megaprosthesis in proximal femoral reconstruction. *Clin Orthop* 1996; 322: 207-223.
83. Cardoso Cita Z, Cebrián JL, García R, Junyent E, López-Durán, L. Trasplante de hemipelvis por sarcomas óseos. Libro de resúmenes 38 Congreso Nacional SECOT 2001: 189-190.
84. Langlais F, Lambotte JC, Thomazeau H. Long-term results of hemipelvis reconstruction with allografts. *Clin Orthop* 2001; 388: 178- 186.
85. Verma NN, Kuo KN, Gitelis S. Acetabular osteoarticular allograft after Ewing's sarcoma resection. *Clin Orthop* 2004; 419: 149-154.

86. Mnaymneh WA, Temple HT, Malinin TI. Allograft reconstruction after resection of malignant tumors of the scapula. *Clin Orthop* 2002; 405: 223-229.
87. Weber KL, Lin PP, Yasko AW. Complex segmental elbow reconstruction after tumor resection. *Clin Orthop* 2003; 415: 31-44.
88. San Julián M, Canadel J. Fractures of allografts used in limb preserving operations. *Int Orthop* 1998; 22: 22-32.
89. Lietman SA, Tomford WW, Gebhardt MC, Springfield DS, Mankin HJ. Complications of irradiated allografts in orthopaedic tumor surgery. *Clin Orthop* 2000 Jun; 375: 214-217.
90. Dick HM, Strauch RJ. Infection of massive bone allografts. *Clin Orthop* 1994; 306: 46-53.
91. Ozaki T, Hillman A, Bettin D, Wuisman P, Winkelmann W. Intramedullary, antibiotic- loaded cemented, massive allografts for skeletal reconstruction. 26 cases compared with 19 uncemented allografts. *Acta Orthop Scand* 1997; 68: 387-391.
92. Actualizaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología OKU-5. Reconstrucción en la cadera y la pelvis. Barcelona: Masson 1997; 5: 399-437.
93. Ramon R, Segur JM, Gallart X, Garcia S, Riba J, Combalia A. The use of proximal femoral allografts in revision total hip arthroplasty. *Ann Transplant* 2001; 6 (1): 32-35.
94. Stockley I, Gross AE. Allograft reconstruction in total knee arthroplasty. *Allografts in Orthopaedic Practice* 1992: 175-196
95. Dennis DA. The structural allograft composite in revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2002; 17 (Suppl 1): 90-93.

96. Kassab M, Zalzal P, Azores GM, Pressman A, Liberman B, Gross AE. Management of periprosthetic femoral fractures after total knee arthroplasty using a distal femoral allograft. *J Arthroplasty* 2004; 19: 361-368.
97. Bago J, Leon A, Pisa J, Villanueva C. Aloinjerto o autoinjerto en las artrodesis lumbosacras. *Rev Ortop Traumatol* 1994; 38 IB: 127-131.
98. Buttermann GR, Glazer PA, Bradford DS. The use of bone allografts in the Spine. *Clin Orthop* 1996 Mar; 17(324): 75-85.
99. Mansat P, Adams RA, Morrey BF. Allograft prosthesis composite for revision of catastrophic failure of total elbow arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 724-735.
100. Stevenson S. Enhancement of fracture healing with autogenous and allogenic bone grafts. *Clin Orthop* 1998 Oct; 17(355 Suppl): S239-S246.
101. Hornicek FJ, Zych GA, Hutson JJ, Malinin TI. Salvage of humeral nonunions with onlay bone plate allograft augmentation. *Clin Orthop* 2001; 386: 203-209.
102. Kwiatkowski K, Cejmer W, Sowinski T. Frozen allogenic spongy bone grafts in filling the defects caused by fractures of proximal tibia. *Ann Transplant* 1999; 4(3-4): 49-51.
103. Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA. Long-term results of allograft replacement after total calcanectomy. A report of two cases. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82 A: 109-112.
104. Gasch J, Ribas M, Vilarrubias JM. Reconstrucción de los defectos de la cresta iliaca mediante aloinjerto congelado. *Revista de Ortopedia y Traumatología* 2002; 46 (2): 149-153.

105. Estadísticas de trasplantes y tejidos. Disponible en: URL: <http://www.msc.es/ont>.
106. Suso S, Segur JM. Metodología de los bancos de huesos. *Mapfre Medicina* 1996; 7(III): 149-158.
107. Tomford WW, Mankin HJ. Bone banking: Update on methods and materials. *Orthop Clin North Am* 1999; 30: 565-570.
108. Enneking WF: *Musculoskeletal Tumor Surgery*. New York, Churchill Livingstone 1983: 91.
109. Puertas García-Sandoval JP. Experiencia del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en el manejo de osteosarcomas de huesos largos. Análisis retrospectivo. Tesis doctoral. Universidad de Murcia; 2007.
110. Schajowicz F, Ackerman LV, Sissons HA. Tipos histológicos de tumores óseos. Clasificación histológica de tumores internacional. Nº 6 O.M.S. Ginebra 1972.
111. Schajowicz F, Sissons HA, Sobin LH. The World Health Organization's histologic classification of bone tumors. A commentary on the second edition. *Cancer* 1995 Mar 1; 75(5): 1208-14.
112. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for The surgical staging of musculokeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980; 153: 106-120.
113. Ewing J. A review and classification of bone sarcomas. *Arch Surg* 1992; 4: 483-533.
114. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49 (1): 18-31.

115. Dahlin DC. Osteosarcoma of bone and a consideration of prognostic variables. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 189-192.
116. San-Julián M. Reunión de la Sociedad Europea de Oncología Músculoesquelética. Departamento de Cirugía Clínica Ortopédica Universitaria, Facultad de Medicina de Navarra. Mayo 2001.
117. Kansara M, Tomas MD. Molecular pathogenesis of osteosarcoma. *DNA Cell Biol* 2007 Jan; 26 (1): 1-18.
118. Marigil MA, Pardo Mindán FJ. Tumores óseos. En: Pardo Mindán FJ (eds). *Anatomía patológica General y Especial de las neoplasias*. Barcelona: Editorial científico-médica 1989; 20: 267-271.
119. Lowbeer L. Multifocal osteosarcomatosis, a rara entity. *Bull Pathol* 1968; 9: 52.
120. Dahlin DC, Coventry MB. Osteogenic Sarcoma. A study of 600 cases. *J. Bone Joint Surg* 1967; 49A: 101-110.
121. Calatayud Mora JA, Ruano García L, Clavel-Sainz M. Osteosarcoma multicéntrico. *Revista de Ortopedia y Traumatología* 1996; 40: 597-601.
122. Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. *Ann Oncol* 2010 Oct; 21 Suppl 7: 320-325.
123. Sebastian Garrido E. Tratamiento actual del osteosarcoma convencional. Tesis doctoral. Universidad de Sevilla; 1995.

124. López Martínez JJ. Funcionalidad y osteointegración de los aloinjertos óseos en resecciones por osteosarcomas de huesos largos. Suficiencia investigadora. Universidad de Murcia; 2010.
125. Geller S, Gorlick R. Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment strategies. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010 Oct; 8(10): 705-18.
126. Karpik M. Giant Cell Tumor (tumor gigantocellularis, osteoclastoma) - epidemiology, diagnosis, treatment. *Orthop Traumatol Rehabil* 2010 May-Jun; 12(3): 207-15.
127. Jiménez Guardado A, Ruiz del Portal M, Carrillo Julia FJ, Sebastián Garrido E, Marroquí Lagares J. Tumor de células gigantes. *Rev Ortop Traumatol* 1996; 40: 562-570.
-
128. De Camargo OP, Baptista AM, Atanásio MJ, Waisberg DR. Chondrosarcoma of bone: lessons from 46 operated cases in a single institution. *Clin Orthop Relat Res* 2010 Nov; 468(11): 2969-75.
129. Donati D, Colangeli S, Colangeli M, Di Bella C, Bertoni F. Surgical treatment of grade I central chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2010 Feb; 468(2): 581-9.
130. Dahlin DC. Bone tumors. *Cancer Treat Rep* 1973; 226-260.
131. Unni KK. Dahlin's Bone Tumors. General Aspects and data on 11087 cases 5 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996: 71-108.
132. Bjornsson J, McLeod RA, Unni KK, Ilstrup DM, Pritchard DJ. Primary chondrosarcoma of long bones and limb girdles. *Cancer* 1998; 83: 2105-2119.

133. Lee FY, Mankin HJ, Fondren G, Gebhardt MC, Springfield DS, Rosenberg AE, Jennings LC. Chondrosarcoma of bone: an assessment of outcome. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 326-338.
134. Lin PP, Moussallem CD, Deavers MT. Secondary chondrosarcoma. *J Am Acad Ortho Surg* 2010 Oct; 18(10): 608-15.
135. Temple HT, Clohisy DR. Musculoskeletal Oncology. En: Koval KJ. *Orthopaedic Knowledge Update 7*. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; 10: 155-82.
136. DiCaprio MR, Friedlaender GE. Malignant Bone Tumors: Limb Sparing Versus Amputation. *J Am Acad Orthop Surg* 2003; 11(1): 25-37.
137. Dickey ID, Rose PS, Fuchs B, Wold LE, Okuno SH. Dedifferentiated Chondrosarcoma: the role of Chemotherapy with updated Outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86(8): 2412-8.
138. Ahmad R, Mayol BR, Davis M, et al.: Extraskkeletal Ewing's sarcoma. *Cancer* 1999; 85(3): 725-31.
139. Pritchard DJ, Dahlin DC, Dauphine RT, et al: Ewing's sarcoma. A clinicopathological and statistical analysis of patients surviving 5 years or longer. *J Bone Joint Surg* 1975; 57A: 10-16.
140. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al.: Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(17): 3108-14.
141. Karosas AO. Ewing's sarcoma. *Am J Health Syst Farm* 2010 Oct; 67(19): 1599-605.

142. Marec-Bérard P, Chotel F, Claude L. PNET/Ewing tumours: current treatments and future perspectives. *Bull Cancer* 2010 Jun; 97(6): 707-13.
143. Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al.: Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1818-29.
144. Ruggieri P, McLeod RA, Unni KK. Osteblastoma. *Orthopaedics* Jul 1996; 19(7): 621-4.
145. Frassica FJ, Waltrip RL, Sponseller PD. Clinicopathologic features and treatment of osteoid osteoma and osteblastoma in children and adolescents. *Orthop Clin North Am* 1996 Jul; 27(3): 559-74.
146. Lucas DR, Unni KK, McLeod RA. Osteblastoma: clinicopathologic study of 306 cases. *Hum Pathol* 1994 Feb; 25(2): 117-34.
147. Papagelopoulos PJ, Galanis EC, Sim FH. Clinicopathologic features, diagnosis, and treatment of osteblastoma. *Orthopedics* 1999 Feb; 22(2): 244-7.
148. Woodhouse EC, Chuaqui RF, Liotta LA. General mechanisms of metastases. *Cbmser* 1997; 80: 1529-1537.
149. Peabody TD. Evaluation and management of carcinoma metastatic to bone. *Curr Opin Orthop* 1996; 7: 75-79.
150. Hogendoorn PC; ESMO/EUROBONET Working Group, Athanasou N, Bielack S, et al. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 May; 21 Suppl 5 :204-13.

151. Van de Sande MA, Bramer JA, Jutte PC, Schreuder HW, Dijkstra PD. Diagnosis and treatment of bone metastasis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A2125.
152. Ribes J, Ferrer R, Valverde C. Valoración de la necrosis tumoral postquimioterapia neoadyuvante. En: Ribes Iborra J (eds): *Métodos de valoración pronóstica en el osteosarcoma*. Barcelona Masson SA. 1998: p.33-43.
153. Picci P, Bacci G, Campanacci M et al. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and non inviable tumor. *Cancer* 1985; 56: 1515-1521.
154. Rosen G, Caparros B, Huvos AG et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982; 49: 1221-1230.
155. Rüedi T. *Principios AO en el tratamiento de las fracturas*. 1 ed. Masson; 2003.

