

Utilización del aloinjerto en pseudoartrosis diafisarias del fémur y la tibia

CÉSAR PESCIALLLO, DIEGO MANA PASTRIÁN, GERMÁN GARABANO,
GERMÁN VIALE y HERNÁN DEL SEL

Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Británico de Buenos Aires

RESUMEN

Introducción: Entre un 5% y 10% de las fracturas no consolidan luego de un intento de tratamiento. En los casos de pseudoartrosis atróficas o flotantes (pérdida de capital óseo) es fundamental el aporte de un injerto.

El objetivo del presente estudio es analizar el resultado del tratamiento de las pseudoartrosis diafisarias del fémur y la tibia utilizando aloinjerto óseo y enclavado endomedular acerrojado.

Materiales y métodos: Veinticinco pacientes con diagnóstico de pseudoartrosis diafisarias del fémur y la tibia fueron tratados en nuestro centro entre enero de 2000 y diciembre de 2008. Un paciente se perdió en el seguimiento. En 22 casos se utilizó injerto molido y en 3, estructural. Doce (50%) correspondieron a pseudoartrosis femorales y 12 (50%) a pseudoartrosis tibiales. Veintidós (91%) fueron atróficas y 2 (8%), flotantes. El seguimiento promedio fue de 37 meses.

Resultados: En 22 casos se consiguió la consolidación (91,6%). El tiempo promedio fue de 4,75 meses para las pseudoartrosis femorales y de 4,2 meses cuando el hueso afectado era la tibia. En los casos en que se utilizó injerto estructural, el tiempo promedio de consolidación fue de 8 meses. Dos pacientes continúan en tratamiento.

Conclusiones: En los casos de pseudoartrosis atróficas o flotantes en los cuales se necesita injerto óseo, el aloinjerto es una buena alternativa terapéutica, asociado con el correcto tratamiento de la pseudoartrosis y el enclavado endomedular.

PALABRAS CLAVE: Pseudoartrosis. Autoinjerto. Aloinjerto. Osteoconducción. Osteoinducción.

BONE ALLOGRAFT: FEMORAL AND TIBIAL SHAFT NON UNION

ABSTRACT

Background: Five to 10% of fractures do not heal after treatment. It is important to restore mechanical stability and biological conditions.

The main purpose of this study is to analyze the treatment outcomes of femoral and tibial shaft non union, using bone allograft and intramedullary nailing.

Methods: Twenty-five patients with atrophic shaft nonunion were treated on our institution from January 2000 to December 2008, using bone allograft and intramedullary nailing. Cancellous bone graft was used in 22 cases and structural graft in 2. The mean follow up was 37 months. One patient was lost to follow up. The average age was 41. We evaluated a total of 12 (50%) patients with femoral and 12 (50%) with tibial non union. Twenty two (92%) were atrophic and 2 (8%) floating.

Results: Twenty-two patients achieved union (91.6%). The average time was 4.75 months for femoral pseudoarthrosis (4-7 m) and 4.2 months when the tibia was affected (3-8 m). In the cases where structural graft was used, healing time was 8 months on average. Consolidation was defined by radiographic and fluoroscopic tests, stability and quality of the callus were evaluated. Two patients are still being treated because the bone has not healed (8.3%).

Conclusions: Bone allograft is an important tool when treating shaft non unions. We observed a consolidation rate of 91.6% at 4 months using bone allograft with a stable osteosynthesis.

The benefits of bone allograft are: improved biological environment, reduced operative morbidity and surgical time.

KEY WORDS: NON UNION. BONE ALLOGRAFT. NAILING TREATMENT.

Recibido el 9-2-2010. Aceptado luego de la evaluación el 20-7-2010.

Correspondencia:

Dr. CESAR PESCIALLLO
cpsciallo@yahoo.com

Entre un 5% y 10% de las fracturas no consolidan luego de un intento de tratamiento. Siempre es importante en estos casos restablecer la estabilidad mecánica y las condiciones biológicas, para lograr la consolidación del foco. En los casos de pseudoartrosis atróficas o flotantes (pérdida de capital óseo) es fundamental el aporte de un injerto.^{1,15,20,24,27}

Desde hace ya varios años, el injerto óseo se utiliza en una gran variedad de procedimientos ortopédicos. Su principal indicación es la necesidad de suplir la pérdida de capital óseo producido por diferentes causas y favorecer la capacidad del organismo huésped para formar tejido óseo.

Actualmente los más utilizados son los autoinjertos, tanto esponjosos como corticales. Estos son, sin duda, los que tienen los mejores resultados informados en la bibliografía.^{4,19} El autoinjerto de cresta ilíaca es el procedimiento de referencia frente al cual se comparan los demás injertos.¹⁹ Provee células, matriz ósea y proteína morfogenética ósea; además, es osteogénico, osteoinductor y osteoconductor (Tabla 1).

Si bien es óptimo en cuanto a sus propiedades biológicas, no está exento de morbilidad, la cual es cercana al 30%, según los autores.³ Entre las complicaciones están el dolor, las lesiones vasculonerviosas, la infección, los oblitos, la deformidad estética, la fractura de pelvis, etc. Además, presenta ciertas limitaciones, como la cantidad (en los grandes defectos), la imposibilidad de repetir la extracción del injerto de cresta ilíaca (en quienes ya se lo realizó) y el aumento del tiempo quirúrgico para efectuar la extracción.

Una alternativa a la utilización de autoinjertos son los sustitutos óseos y los aloinjertos. Estos últimos, que se obtienen de donantes cadavéricos y de las resecciones óseas de artroplastias de cadera y rodilla, son luego procesados y conservados en un banco de huesos.

El objetivo del presente estudio es analizar el resultado del tratamiento de las pseudoartrosis diafisarias del fémur y la tibia utilizando aloinjerto óseo y enclavado endomedular.

Materiales y métodos

Veinticinco pacientes con diagnóstico de pseudoartrosis diafisarias del fémur y la tibia (asépticas) fueron tratados en nuestro centro entre enero de 2000 y diciembre de 2008, mediante injerto óseo de banco y clavo endomedular. En 22 casos se usó injerto molido, en 2 estructural y en un caso, ambos tipos.

Se incluyeron los pacientes que presentaban pseudoartrosis avasculares (atróficas o flotantes), con un seguimiento mínimo de 8 meses, y se excluyeron los casos de pseudoartrosis metafisaria (aséptica), así como los tratados con otro método de osteosíntesis que no fuera el clavo endomedular.

Un paciente con pseudoartrosis femoral se perdió en el seguimiento y se lo excluyó del presente análisis.

Tabla 1. Definiciones de las propiedades de los injertos óseos

PROPIEDAD	
Osteogénesis	Contiene células capaces de generar hueso
Osteoconducción	Promueve la formación ósea por aposición, sirve como matriz para facilitar la formación ósea
Osteoinducción	Da estímulo biológico para diferenciar células del medio de osteoblastos

En todos los casos se realizó hemograma completo con recuento de glóbulos blancos, eritrosedimentación en la primera hora y proteína C reactiva cuantitativa, para descartar la presencia de un proceso infeccioso. En ningún caso se realizó la punción del foco de pseudoartrosis.

Del total, 12 (50%) casos correspondieron a pseudoartrosis femorales y 12 (50%), a pseudoartrosis tibiales. De las pseudoartrosis estudiadas 22 (92%) fueron atróficas y 2 (8%), flotantes.

La edad promedio fue de 41 años (rango 22 a 75); la serie se conformó con 7 mujeres y 17 varones.

La pseudoartrosis fue el resultado de fracturas traumáticas en 22 casos, secundaria a osteotomía en un caso y la restante fue una fractura patológica. Fueron secuela de fracturas expuestas femorales en 5 casos (41,6%) y tibiales en 10 (83,3%).

El nivel de la pseudoartrosis femoral fue el tercio superior en 3 casos (25%), el tercio medio en 7 (58,3%) y el inferior en 2 pacientes (16,6%). En los casos de tibia fueron proximales en 4 (33,3%), del tercio medio en 6 (50%) y distales en 2 casos (16,6%).

De los 24 pacientes 9 fueron tratados desde el inicio en nuestro centro. Los 15 restantes fueron derivados de otras instituciones. El número de procedimientos quirúrgicos previos fue, en promedio, de 3 (rango 2 a 8).

El promedio de injerto molido utilizado fue de 27,7 ml (rango 10 a 50). En los estructurales utilizamos diáfisis femoral en los tres casos (Tabla 2).

Técnica

Injerto óseo molido

El tratamiento consistió en la apertura del foco pseudoartrosico, el retiro del material de osteosíntesis, el desbridamiento-decorticación y la apertura del conducto medular hasta obtener un lecho sangrante. Realizamos el fresado progresivo del conducto medular y la estabilización interna con un clavo endomedular acerrojado y utilizamos aloinjerto óseo molido de nuestro banco de tejidos.

Injerto óseo estructural

La utilización de injerto estructural requiere una adecuada y meticulosa planificación preoperatoria, y la correcta medición de los miembros y del defecto óseo por reparar (longitud y diámetro). Esto permite seleccionar el injerto acorde con el defecto.

Tabla 2. Datos demográficos

Px	Edad Sexo	Fractura (tercio afectado)	T.PS	N° Cx previas	Osteosíntesis definitiva	Injerto	Consolid. (meses)
		Fémur					
RJ	24M	Medio G IIIa	A	4	KT anterog	E. 10 cm	10
LK	36M	Medio GII	A	2	KT anterog	E. 6 cm	8
LC	33M	Medio G II	A	5	KT anterog	40 ml	5
PM	75F	Medio+lat cadera	A	4	KT retrog	40 ml	5
BI	73F	Proximal	A	4	KT retrog	50 ml	7
MA	58M	Medio segment	A	2	KT anterog	30 ml	4
LO	32M	Proximal G IIIa	A	5	PFN	40 ml	4
MS	52F	Distal conminut.	F	2	KT retrog	30 ml	4
PD	39M	Distal conminut.	A	2	KT anterog	50 ml	5
CV	45M	Distal conminut.	A	2	KT	40 ml	Perdido
SD	34M	Proximal	A	2	PFN	50 ml	4
TE	25M	Medio	A	3	PFN largo	30 ml	No
DF	22M	Medio GII	A	3	KT anterog	20 ml	5
		Tibia					
HD	28M	Inferior G IIIa	A	4	KT anterog	20 ml	3
CG	32F	Medio G II	A	2	KT retrog	50 ml	4
PA	45M	Medio G II	A	2	KT anterog	20 ml	3
MF	39M	Superior	A	3	Ender x 3	20 ml	3
CJ	32M	Medio G IIIa	A	4	KT anterog	E. 5 cm + 20 ml	6
DI	74F	Superior	F	1	KT anterog	10 ml	5
MP	35M	Medio G IIIb	A	3	Ender x 3	10 ml	8
IR	47M	Medio G I	A	4	KT anterog	10 ml	5
GA	48F	Proximal G I	A	8	Ender x 3	30 ml	No
CJ	45M	Medio G II	A	3	KT anterog	10 ml	3
FR	42M	Medio G II	A	2	KT anterog	20 ml	4
GM	33F	Medio G I	A	2	KT anterog	10 ml	4

Px: pacientes. EyS: edad y sexo. En la columna de fractura, la G corresponde a la clasificación de Gustilo. T.PS: tipo de pseudoartrosis. A: atrófica. F: flotante. N° cx previas: número de cirugías previas. Injerto E: estructural en centímetros. ml: mililitros para el injerto molido. Consolid: tiempo de consolidación.

La secuencia de tratamiento del foco de pseudoartrosis es igual que en el injerto óseo molido (desbridamiento, decorticación y fresado del conducto). Finalmente, se fresa por un lado el injerto, luego se coloca en posición, se invagina en el hueso receptor, se repite el fresado de ambos conductos para obtener un conducto medular homogéneo y se coloca el clavo endomedular acerrojado.

Obtención, procesamiento y conservación del aloinjerto

Es necesaria la existencia de un banco de tejidos musculoesqueléticos que coordine todas las tareas. La primera tarea de este banco consiste en la selección del donante (cadavérico o

vivo), debiendo cumplir con las normas impuestas por el INCUCAI para la donación de órganos.¹³

Obtención

En los casos de donación cadavérica, los tejidos son obtenidos con técnica quirúrgica estéril por el equipo de ablación. Se extraen ambos fémures, tibias, húmeros y alas ilíacas (Fig. 1).

En los casos de donantes vivos, el injerto se obtiene del hueso resecado conservable de cirugías programadas de cadera y rodilla.

Procesamiento

Existen varios métodos de preparación y conservación. En nuestro banco, los tejidos son procesados bajo perimetro de flujo laminar, se descongelan, se liberan las partes blandas y se



Figura 1. Ablación cadavérica.

desgrasan. Luego de seis lavados en solución destilada, se obtiene un injerto avascular y desgrasado. Posteriormente se lo prepara en forma molida o estructural. Se toman muestras para bacteriología (Fig. 2).

Conservación

Con los cultivos negativos. El tejido se conserva a -80°C para disminuir su antigenicidad y no afectar sus propiedades mecánicas, hecho que ocurriría si se irradiara o se liofilizara (Figs. 3 a 5).

Resultados

Veinticuatro pacientes fueron tratados quirúrgicamente en nuestro centro con diagnóstico de pseudoartrosis. El seguimiento promedio fue de 37 meses (rango 13 a 62 meses).

En 22 pacientes se logró la consolidación (91,6%). El tiempo promedio fue de 4,75 meses para las pseudoartrosis femorales (4 a 7 meses) y de 4,2 meses cuando el hueso afectado era la tibia (3 a 8 meses) (Figs. 5 a 8) En los casos en que se utilizó injerto estructural, el tiempo promedio de consolidación fue de 8 meses (Figs. 9 a 12).

La consolidación fue definida mediante el estudio radiográfico y radioscópico, evaluando la estabilidad y la calidad del callo formado.

Dos pacientes continúan en tratamiento por no haber alcanzado la consolidación (8,3%).

Se registró un caso de infección profunda en el fémur que requirió la realización de una limpieza quirúrgica, con extracción del injerto y tratamiento antibiótico por 3 meses. Remitido el proceso infeccioso se recolocó el



Figura 2. Aloinjerto estructural.



Figura 3. Aloinjerto molido. **Figura 4.** Aloinjerto molido.



Figura 5. Pseudoartrosis femoral con tutor externo. Derivada al Hospital Británico.



Figura 6. Tratamiento con clavo endomedular y aloinjerto estructural más molido.



Figuras 7 y 8. Frente y perfil a los 23 meses de la cirugía. Puede observarse la osteointegración del aloinjerto estructural.

clavo endomedular y el injerto óseo y se obtuvo finalmente la consolidación.

De los 22 pacientes que alcanzaron signos clínicos-radiográficos de consolidación, 3 (13,6%) presentaron un acortamiento mayor de 2 cm.

Cuatro pacientes necesitaron un segundo procedimiento para conseguir la consolidación (recolocación de osteosíntesis o agregado de aloinjerto).

Dos pacientes con pseudoartrosis de tibia requirieron procedimientos adicionales en las partes blandas para lograr una adecuada cobertura. En ambos casos se utilizaron colgajos rotatorios antes de la colocación del injerto.

En cuanto a la valoración funcional, 19 pacientes (86,3%) no refirieron dolor al realizar sus tareas habituales, mientras que 2 (9%) manifestaron un dolor tolerable al efectuar caminatas prolongadas.

Discusión

El tratamiento de la pseudoartrosis representa un desafío en la práctica ortopédica cotidiana. Sabemos que entre un 5% y un 10% de las fracturas de los huesos largos que tratamos pueden presentarla y que es de causa multifactorial.^{3,15} Es importante definir la causa principal de la falta de consolidación. Debe evaluarse con cuidado si es por

insuficiencia de origen mecánico, alteración biológica (local o sistémica) o ambas.^{3,6,15,16}

En la actualidad, el gran avance de la industria ortopédica le brinda al cirujano una amplia gama de opciones a la hora de decidir un implante para utilizar en el tratamiento mecánico de una fractura o una pseudoartrosis.²⁵

Cuando la causa principal es biológica, el injerto óseo es útil para suplir la pérdida de capital óseo y favorecer la capacidad del organismo de formar hueso.^{3,6,9,14,25} Las alternativas para utilizar son el autoinjerto (esponjoso, cortical, corticoesponjoso), el aloinjerto (molido o estructural) y los sustitutos óseos sintéticos (matriz ósea desmineralizada, cerámicas, polímeros, etc.).²⁵

Actualmente el más utilizado es el autoinjerto, ya que produce los mejores resultados, es de fácil acceso e, incluso, es el más económico. Además, es el único injerto vigente que tiene las propiedades de osteogénesis, osteoconducción y osteoinducción (Tabla 1).^{2,18} Sin embargo, está asociado con un alto grado de morbilidad (10-30%), con una limitación en la cantidad por extraer, y con la presencia de complicaciones, como dolor, lesión vasculonerviosa o infección.^{3,6,25}

Desde hace varios años la utilización de aloinjertos es cada vez más frecuente en la práctica ortopédica, ya que tienen diferentes capacidades para activar la formación ósea. Si bien no son osteogénicos, dado que carecen de células madre con capacidad de transformación a células

precursoras óseas, tienen la propiedad de inducir a las células del lecho a formar hueso (osteoinducción) y sirven como andamiaje para el crecimiento óseo en sus trabéculas (osteokonducción).^{6,8,25}

La incorporación de los aloinjertos, definida como el proceso de recubrimiento e interdigitación con el hueso receptor³, requiere que se cumplan ciertas condiciones en el lecho receptor, como en la unión donante-receptor.

En cuanto al lecho, este debe ser biológicamente activo (sangrante, no fibrótico) para poder responder al estímulo inductor del injerto. La otra condición que debe cumplirse es la estabilidad. Se ha demostrado experimentalmente (sobre todo en los estructurales) que para lograr la integración esta unión requiere un adecuado contacto entre ambos y que este contacto se produzca en un ambiente mecánicamente estable, donde el injerto servirá de andamiaje para el hueso neoformado.^{3,6,14,25}

Después de la integración, la remodelación del aloinjerto responde a la carga axial, tal como lo hace el esqueleto normal (Ley de Wolff).¹⁷

Si bien la actividad biológica de los aloinjertos es superada por los autoinjertos, la secuencia histológica de la osteointegración es la misma para ambos, requiriéndose por ello más tiempo para la consolidación en los primeros. Urist divide la incorporación en cinco fases: 1) inflamación y proliferación celular en el lecho implantado; 2 y 3) respuesta osteoinductora; 4) osteokonducción, neovascularización y neoformación ósea y 5) función mecánica (2 a 20 años).⁶

Actualmente, la reducción adecuada, la fijación interna estable y la utilización de injerto óseo autólogo conforman el método de elección para el tratamiento de las pseudoartrosis atroficas.

Emami y cols. informaron sobre 37 pseudoartrosis infectadas de tibia, tratadas con desbridamiento inicial, estabilización con tutor externo e injerto óseo autólogo, con un porcentaje de curación del 100%.⁵

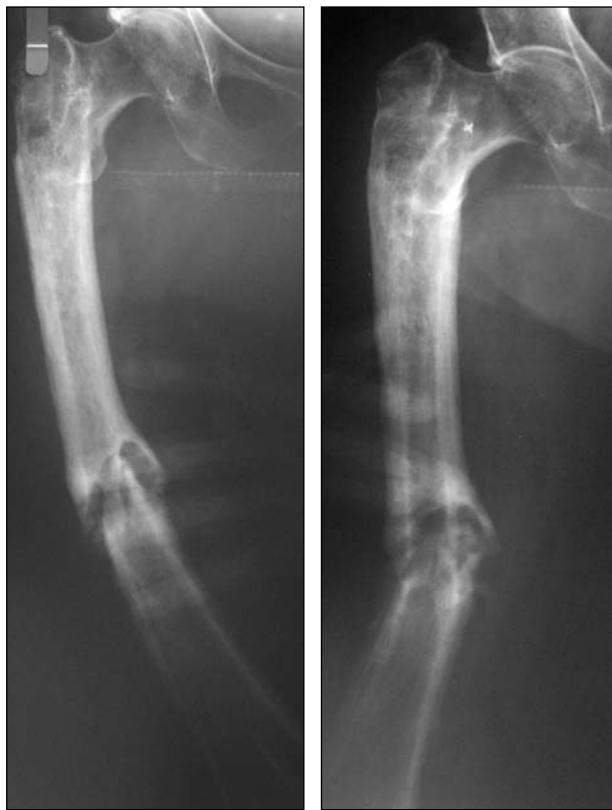
Patzakis y cols., en su serie de 30 casos de pseudoartrosis de fémur y tibia, utilizaron injerto autólogo en un tercio de los casos y obtuvieron la consolidación en todos.²³

Heiple y cols. mostraron una serie de 25 casos de pseudoartrosis femorales en la cual si bien el injerto no se utilizó inicialmente en todos los pacientes, fue necesario en 4 casos que requirieron un segundo procedimiento para lograr la curación.¹⁰

Los buenos resultados obtenidos con el aloinjerto han sido ampliamente demostrados en cirugías de revisión de cadera y rodilla; en cambio, es escaso lo publicado en relación con su uso en el tratamiento de la pseudoartrosis.^{11,12,21,22,26}

Jun-Wen Wang y cols. trataron 14 pseudoartrosis de fémur distal con tablas de aloinjerto y autoinjerto molido fijadas con placas con tornillos y obtuvieron la consolidación en todos los casos.¹⁴

En nuestra serie, obtuvimos la consolidación en el 91,6% de los pacientes tratados por pseudoartrosis diafisaria-



Figuras 9 y 10. Pseudoartrosis diafisaria del fémur. Puede observarse la movilidad del foco.



Figuras 11 y 12. Tratamiento con clavo endomedular retrógrado e injerto óseo molido. Puede observarse la consolidación del foco a los 14 meses de la operación.

rias femorales y tibiales, utilizando aloinjerto óseo asociado con osteosíntesis estable. Si bien sabemos que la causa de la pseudoartrosis es multifactorial, la utilización de aloinjerto parece ser una herramienta válida, sobre todo cuando uno de los factores causantes es una alteración biológica.

Además, permite disminuir la morbilidad operatoria y el tiempo quirúrgico.

Tal vez sea necesario realizar estudios con un mayor número de casos y con un grupo de control, de manera de poder determinar adecuadamente el papel específico que cumple el aloinjerto óseo en el tratamiento de esta patología.

Bibliografía

1. **Bick RL.** Acquired platelet function defects. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1992;6:1203-28.
2. **Burchardt H.** The biology of bone graft repair. *Clin Orthop.* 1983;174:28.
3. **Casteulani C.** Enriquecimiento de injerto autólogo con concentrado de factores de crecimiento. *Rev Asoc Argent Ortop Traumat.* 2007;72:373-81.
4. **Cook SD, et al.** Effect of recombinant human osteogenic protein-1 on healing of segmental defects in non-human primates. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77:734-50.
5. **Emami Abbas, et al.** Infected tibial non union. *Acta Orthop Scand.* 1995;66:447-51.
6. **Forriol F.** Los sustitutos óseos y sus posibilidades actuales. *Rev Asoc Argent Ortop Traumat.* 2005;70:82-93.
7. **Gocke D.** Tissue donor selection and safety. *Clin Orthop.* 2005;435:17-21.
8. **Goldberg VM, et al.** Natural history of autograft and allograft. *Clin Orthop.* 1987;225:7-16.
9. **Head W, et al.** Structural bone grafting for femoral reconstruction. *Clin Orthop.* 1999;223-29.
10. **Heiple KG, et al.** Femoral shaft non union treated by a fluted intramedullary rod. *Clin Orthop* 1985;194:218-25.
11. **Jasty M, Harris WH.** Salvage total hip reconstruction in patients with major acetabular bone deficiency using structural femoral head allografts. *JBJS (Br).* 1990;72:63-7.
12. **Jasty M, Harris WH.** Total hip reconstruction using frozen femoral head allografts in patients with acetabular bone loss. *Orthop Clin North Am.* 1987;18:291-9.
13. **Joyce M.** Safety and FDA regulations for musculoskeletal allografts. *Clin Orthop* 2005;435:20-30.
14. **Jun-Wen Wang, Lin-Hsiu Weng.** Treatment of distal femoral nonunion with internal fixation, cortical allograft struts, and autogenous bone-grafting. *J Bone Joint Surg.* 2003;85:436-40.
15. **Jupiter JB.** Complex non union of the humeral diaphysis. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72(5):701-7.
16. **Kurup HV, et al.** Bone allografting: an Indian experience. *Int Orthop.* 2004;28:322-4.
17. **Kushner A.** Evaluation of Wolff's law of bone formation. *J Bone Joint Surg.* 1940;22:589-96.
18. **Leniz P, et al.** The incorporation of different sorts of cancellous bone graft and the reaction of the host bone. *Int Orthop.* 2004;28:2-6.
19. **Marx RE, et al.** Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone graft. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85:638-46.
20. **Miyazono K, et al.** Receptor for transforming growth factor-beta. *Adv Immunol* 1994;55:181-220.
21. **Paprosky WG, Perona PG, Lawrence JM.** Acetabular defect classification and surgical reconstruction in revision arthroplasty. A 6-year follow-up evaluation. *J Arthroplasty.* 1994;9(1):33-7.
22. **Paprosky WG, Sekumdiak TD.** Total acetabular allografts. *JBJS Am.* 1999;81:280-91.
23. **Patzakis MJ, et al.** Infection following intramedullary nailing of long bones. *Clin Orthop.* 1986;212:182-91.
24. **Perren SM, et al.** Evolution of internal fixation of long bone fracture. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84:1093-10.
25. **Stevenson S, et al.** Factors affecting bone graft incorporation. *Clin Orthop.* 1996;323:66-74.
26. **Van Houwelingen A, et al.** Treatment of osteopenic humeral shaft nonunion with compression plating, humeral cortical allograft struts, and bone grafting. *J Orthop Trauma.* 2005;19:36-42.
27. **Yasko AW, et al.** The healing of segmental bone defects, induced by recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2). *J Bone Joint Surg Am.* 1992;74:659-70.