

## **Influencia del factor de crecimiento fibroblástico y la hidroxiapatita en la regeneración ósea tras resección crítica del cúbito del conejo**

---

MANUELA SALVADO MUÑOZ, A. PILAR MARTÍN RODRÍGUEZ, M<sup>a</sup> ÁNGELES PÉREZ DE LA CRUZ, JOSÉ A. DE PEDRO MORO, FRANCISCO COLLIA FERNÁNDEZ Y JAVIER DOMÍNGUEZ HERNÁNDEZ.  
*Unidad Docente de Traumatología -Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca*

### **Introducción**

El tratamiento de las lesiones óseas, debidas a traumas u otras circunstancias patológicas, que cursan con gran pérdida de sustancia, representa un problema complejo de difícil solución. Para ello se han empleado injertos de hueso tanto autólogos<sup>1</sup> como heterólogos<sup>2</sup>, ambas alternativas presentan una serie de inconvenientes<sup>1,2,3</sup>. La reciente introducción de los biomateriales (polimetilmetacrilato<sup>4</sup>) abre una nueva vía para intentar solucionar el problema, aplicándose estos en diversas presentaciones en el foco de lesión. Asimismo a esta opción hay que sumar el descubrimiento y síntesis de sustancias con capacidad osteoregeneradora (Hidroxiapatita) u/y osteoinductora (Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF)<sup>5</sup>) que pueden añadirse a los biomateriales<sup>6</sup>, potenciando, al menos teóricamente la osteoreparación<sup>7,8</sup>. El objetivo del presente estudio consiste en aplicar un biomaterial con capacidad osteoregeneradora y osteoinductora que además sirva como tutor y que presente una cierta capacidad de reabsorción, para estudiar la osteoregeneración tras resección crítica en un modelo de hueso largo.

### **Material y métodos**

En nuestro estudio hemos utilizado 38 conejos albinos de la raza New Zeland, de un peso aproximado de 4 Kgrs. Los animales fueron anestesiados y el cúbito expuesto, desperiostizado y la diáfisis reseca en una extensión de 20 mm. La médula ósea fue eliminada para evitar procesos regenerativos endomedulares. En el defecto óseo, e implantada endomedularmente se colocó una barra cilíndrica, a modo de tutor de 1.5 mm. de diámetro y 25 mm. de longitud compuesta por polimetilmetacrilato en torno a 5 o 6 fibras de vicryl V-325-H (hilo de sutura a base de polímeros de

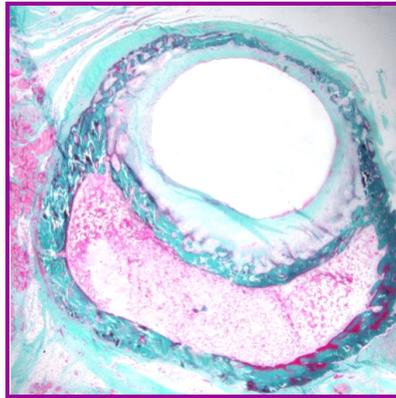
ácido glicólico y ácido láctico) dispuestas longitudinalmente. Dependiendo del grupo experimental se utilizó la barra ya descrita (Serie A, animales n = 10 , sacrificados a las 4 y 8 semanas), la barra descrita asociada a hidroxiapatita en forma de micropartículas de 1-5 micrómetros (Serie B, animales n = 18, sacrificados a las 2, 4 y 8 semanas) y la barra asociada a hidroxiapatita, recubierta por FGF (Serie C, animales n = 10 , sacrificados a las 4 y 8 semanas). Las extremidades anteriores de los animales fueron extraídas y fijadas en formaldehído al 15%, posteriormente se reseco el músculo y se hicieron radiografías de los huesos así disecados. Se tomaron muestras significativas de los huesos cúbito y radio para estudio histológico que se realizó mediante inclusión en plástico, corte sin decalcificar en un microtomo Microm HM 350 S, y tinción mediante una modificación de tricrómico de Goldner. Las preparaciones así obtenidas fueron examinadas en un microscopio Nikon FX-A Microphot dotado de una cámara digital Coolpix para obtener las imágenes.

### **Resultados**

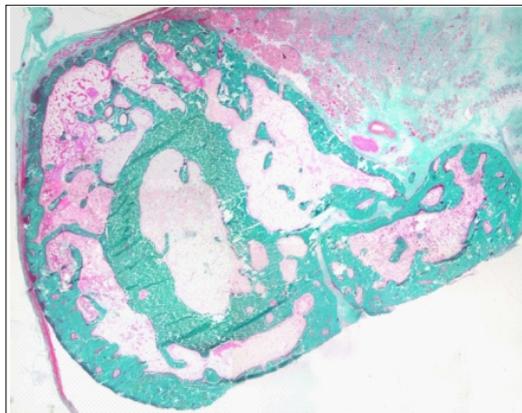
En las tres series experimentales, A, B y C, se observaron procesos osteoregeneradores, constituidos por la neoformación de tejido óseo, fundamentalmente a partir de los extremos diafisarios reseca- dos, que iba rellenando la pérdida de sustancia formando un manguito en torno a la barra de biomaterial, que incluso en las etapas más avanzadas de nuestra experiencia no fue reabsorbida, este nuevo hueso se producía tanto por osificación endocondral sobre tejido cartilaginoso, como a partir de tejido conectivo, osificación intramembranosa, si bien la intensidad y cantidad de hueso neoformado variaba dependiendo del grupo experimental, así en la serie A el crecimiento fue mucho menos desarrollado que en la serie C, constituyendo la serie B



**Figura 1.** Radiografía de visión lateral del antebrazo. Hay una regeneración fusiforme del defecto del cúbito con esclerosis proximal y cierre del conducto medular distal. Hay una continuidad ósea por cortical radial del cúbito y sinóstitosis radiocubital en la zona del defecto. A nivel distal del cúbito hay un adelgazamiento de corticales. (Serie C. 4 semanas)



**Figura 2.** Panorámica de sección transversal del cúbito a nivel medio diafisario. La cavidad dejada por la disolución de la barra esta totalmente rodeado de hueso y además éste, ha desarrollado una cavidad medular central de aspecto semilunar. Nótese que la cavidad medular alberga médula ósea hematopoyética. Tinción Tricrómico de Goldner. 2x. (Serie C. 8 semanas)



**Figura 3.** Panorámica de sección transversal del radio a nivel medio diafisario, donde se muestra una estructura ósea constituida de dentro a fuera, la cavidad medular primitiva del radio constituida por médula amarilla, la cavidad medular primitiva del radio de la que emergen proliferaciones que contactan con una medular externa neoformada entre la trabéculas óseas se encuentra medula ósea en gran parte hematopoyética. Tinción Tricrómico de Goldner. 2x. (Serie C. 8 semanas)

una etapa intermedia. Desde el punto de vista histológico en la serie A, la neoformación ósea no estableció un puente entre los extremos ni siquiera en la etapa más avanzada, la serie B, mostraba fenómenos de regeneración ósea más avanzados desde la etapa inicial de la experiencia (2 semanas), y además se caracterizaba por la presencia de forma constante de acúmulos de células de cuerpo extraño, además presentaba focos de osteogénesis, no solo a partir de los extremos resecaos diafisarios sino también a partir de tejido conectivo que rodeaba el trayecto del tutor. Finalmente la Serie C, con Hidroxiapatita y FGF presentaba el crecimiento óseo más acelerado ya desde la etapa inicial, a las 4 semanas presentaba ya un puente óseo, evidente por radiología en el borde cubital (Fig. 1) y al final de la experiencia (8 semanas), se observaba que el tejido óseo nuevo rodeaba por completo la barra y además se formó una cavidad medular adicional con médula ósea hematopoyética (Fig. 2). El cúbito adyacente también presentó modificaciones, consistentes en una proliferación ósea desde las dos caras laterales formando unas placas alares que parecían intentar abrazar el defecto óseo practicado en el radio, en las etapas finales la proliferación ósea era tan marcada que se producía una doble cortical (Fig. 3).

## Discusión

El empleo de injertos como terapéutica para las lesiones que cursan con grandes pérdidas de materia ósea<sup>2</sup>, presenta el inconveniente de la desvitalización del hueso injertado debido a la obvia pérdida de la vascularización<sup>1</sup>, es decir que el hueso injertado actúa más como osteoinductor que como osteogenerador en sí mismo<sup>3</sup>. Como alternativa surgen los biomateriales<sup>3,8,9</sup>, en nuestro modelo no hemos visto rechazo a los tutores compuestos por polimetilmetacrilato en ningún caso, solo acúmulos de células de cuerpo extraño como reacción a las partículas de hidroxiapatita, inconveniente superado por la capacidad osteoinductora<sup>10,11</sup> observada en los grupos experimentales (Series B y C) en los cuales se preparó el tutor con este material. Finalmente la adición de FGF<sup>7,9,13</sup> acelera la reconstrucción ósea, ya que los animales de esta serie experimental presentaban un mayor desarrollo del proceso osteoregenerador a las 4 semanas. Finalmente el empleo de enclavado endomedular, esta en la actualidad sometido a severas críticas como son, la lesión añadida vascular y nerviosa<sup>14</sup>, el tiempo necesario para alcanzar la resistencia ósea

adecuada<sup>14</sup> y la intolerancia a la implantación de materiales extraños que puede ser debida a toxicidad local o a reacción alérgica<sup>11</sup>. Como ventajas del proceso se pueden citar, la estabilidad del sistema<sup>14</sup>, el mantenimiento del tamaño del defecto óseo manteniéndose así la anatomía de la pieza ósea<sup>14</sup> y además es posible una rápida movilización del miembro lesionado<sup>11</sup>.

En conclusión, el enclavado endomedular con tutores de polimetilmetacrilato (Serie A), tras resección crítica representa un sistema estable que permite la regeneración ósea, que se manifiesta formando un manguito de hueso neoformado en torno a la barra artificial, generándose además nueva médula ósea hematopoyética asociada al nuevo hueso. Además la adición de hidroxiapatita potencia dicha reacción acelerando el proceso osteoformador (Serie B). Finalmente si a la composición del tutor se le añade en superficie FGF (Serie C), el proceso se acelera notablemente de manera que a las 4 semanas la regeneración ósea de dichos animales estaba más adelantada que los de la Serie A, a las 8 semanas.

## Bibliografía

1. **Burchardt H.** The biology of bone graft repair. *Clin Orthop* 174: 28-37; 1983.
2. **Schward N, Schalg G, Thurnher M, Escheberger J, Dinges H, Redl H.** Fresh autogeneic frozen allogeneic and decalcified allogeneic bone grafts in dogs. *J Bone Joint Surg*, 73-B (5): 787-790; 1991.
3. **Bauer TW, Muschler GF.** Bone Graft Materials: An Overview of the Basic Science. *Clin Orthop* 371: 10-27; 2000.
4. **Revell P.A., Braden M. and Freeman M.A.R.** Review of the biological response to a novel bone cement containing poly(methyl methacrylate) and *n*-butyl methacrylate. *Biomaterials*; 19: 1579-1586; 1998.
5. **Canalis E, Centrella M, McCarthy T.** Effects of basic fibroblast growth factor on bone formation in vitro. *J Clin Invest* 81(5): 1572-1577; 1988.
6. **Dalby MJ, Di Silvio L, Harper EJ, Bonfield W.** In vitro evaluation of a new polymethylmethacrylate cement reinforced with hydroxyapatite. *J Mater Sci: Mater Med* 10(12): 793-796; 1999.
7. **S. Tim Yoon, and Scott D. Boden.** Osteoinductive molecules in orthopaedics: basic science and preclinical studies. *Clinl Orthop Related Res*; 395, 33-43. 2002.
8. **Bauer TW, Smith ST.** Bioactive materials in orthopaedic surgery: overview and regulatory considerations. *Clin Orthop* 395: 11-22; 2002.
9. **Hotz G, Herr G.** Bone substitute with osteoinductive biomaterials-current and future clinical applications. *Int J Oral Maxillofac Surg* 23: 413-417; 1994.

10. **Urist MR.** Bone: Formation by autoinduction. *Science* 150: 893-899; 1965.
11. **Older J.** Implant bone interface. *Springer-Verlag*, London, 1990.
12. **Yoon ST, Boden SD.** Osteoinductive molecules in orthopaedics: basic science and preclinical studies. *Clin Orthop* 395: 33-43; 2002.
13. **Wang JS.** Basic fibroblast growth factor for stimulation of bone formation in osteoinductive or conductive implants. *Acta Orthop Scand* 67 suppl. 269: 1-33; 1996.
14. **Sumner-Smith G.** Bone in clinical ortho-paedics. A study in comparative osteology. *W. B. Saunders Company*, 1982.