

Efectos de la L-Dopa en la Consolidación de las Fracturas en Caninos

*Autores: Doctor Angel Galvis M. Ortopedista
 Doctor Gustavo Barrios M DMV. M. So.
 Doctor Juan G. Maldonado E. MVZ
 Doctor Jorge R. Reyes V. MVZ. Villavicencio*

RESUMEN

Se realizó un estudio experimental en diez pacientes caninos practicándoles Osteotomía y resección unilateral de un segmento de diáfisis femoral de 10 mm de longitud, utilizando placa de Sherman como dispositivo de distracción para mantener el intersticio formado. Un grupo de cinco pacientes recibió una dosis de l-dopa de 1.200 mg/día durante 12 días post-operatorios; cinco pacientes conformaron el grupo testigo, el cual no recibió la droga. A cada paciente se le tomó una muestra de sangre preoperatoria y cinco muestras post-operatorias con el fin de cuantificar niveles séricos de hormona del crecimiento, Somatomedina-C, Fosfatasa alcalina, Calcio, Fosfato y Glucosa. Se tomaron placas radiográficas de control cada 30 días; los pacientes recibieron eutanasia cumplidos 90 días post-operatorios para obtener la pieza anatomopatológica y observar las características histopatológicas del tejido neoformado. Se hallaron diferencias estadísticas significativas entre las concentraciones séricas de las variables evaluadas entre los dos grupos de pacientes; igualmente se hallaron diferencias considerables en las características radiográficas e histológicas del callo neoformado evidenciadas por la mayor densidad radiográfica y presencia abundante de callo de fractura y de callo periférico en los pacientes del grupo problema, los cuales presentaron al análisis microscópico, abundante formación de espículas óseas con un estroma ricamente vascular y celularizado. El análisis conjunto de los hallazgos séricos radiográficos e histopatológicos confirmó la excelente respuesta en la formación de callo óseo en los pacientes que recibieron levodopa.

INTRODUCCION

En el proceso de reparación de fracturas en individuos adultos, se reactivan factores humorales y hormonales responsables de reiniciar el proceso de formación de hueso; en éstos la hormona del crecimiento presenta niveles basales. Junto con STH, la Somatomedina-C (SM-C) es la responsable directa del crecimiento y proliferación del tejido óseo (Ganong 1988). Se han adelantado múltiples estudios tendientes a incrementar la formación de hueso, estimulando los factores comprometidos en el proceso (Hormonales, humorales, biofísicos, biomecá-

nicos) aún en ausencia de fracturas (Birchenall 1984). Waismann y Schweppy (1979), reportaron consolidación de fracturas en pacientes caninos a los que se les administró L-dopa en diferentes dosis, sin explicar en sus conclusiones el fundamento fisiológico de los resultados. En la actualidad está plenamente esclarecido este tópico; se han identificado diversos factores como estimulantes de la secreción hipofisiaria de STH (Meyer 1985), encontrando entre ellas la levodopa, la cual al llegar al sistema nervioso central (SNC), se transforma en dopamina y esta en altas concentraciones actúa como un eficiente factor estimulante (GRF) de la

producción y liberación hipofisiaria de STH (Orrego 1984). La STH estimula a nivel hepático la producción de somatomedinas, estableciéndose con claridad que la SM-C o factor insulinoide de crecimiento I (IGF-I), es la responsable directa del crecimiento y fisiología del tejido óseo (Ganong 1988), siendo por lo tanto de vital importancia en la reparación de fracturas. Debemos considerar la necesidad de estimular sus niveles plasmáticos en pacientes adultos fracturados o en los casos de fracturas en hueso patológico (Osteoporosis p.e.), fracturas múltiples y en los casos de reparación patológica de fracturas (Consolidación lenta, retrasada y no unión), que estén relacionadas con deficiencias en las concentraciones séricas de estas hormonas.

La cuantificación de las sustancias séricas asociadas con el metabolismo del tejido óseo permite hacer un seguimiento del comportamiento de un callo en neoformación para reparar una fractura. La fosfatasa alcalina está asociada con la fase de formación del hueso orgánico (Guyton 1894); el calcio y el fosfato están relacionados con la fase inorgánica del hueso (mineralización). La cuantificación de STH se realiza como respuesta secretoria a la administración de l-dopa (Orrego 1984, Kirk 1986) en tanto que la cuantificación de SM-C es un excelente complemento diagnóstico en los problemas endocrinos relacionados con la STH (Nichols Institute Diagnostics 1988); y en nuestro estudio en el seguimiento de la neoformación ósea en el intersticio de fractura.

MATERIALES Y METODOS

El estudio se realizó en las instalaciones de la Clínica de Pequeños Animales de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad de los Llanos en la ciudad de Villavieco.

Materiales: Se operaron diez pacientes caninos (seis machos y cuatro hembras), con peso y edad promedio de 22.5 kg y 3.5 años respectivamente. 10 placas de Sherman con sus respectivos tornillos; instrumental de ortopedia para osteotomía y fijación de placas y tornillos; Kits con reactivos para cuantificaciones séricas de Somatotropina, Somatomedina-C, Fosfatasa alcalina, calcio, Fosfato y Glucosa; material y equipo necesario para toma de muestras de sangre y para cuantificaciones mediante química sanguínea y radioinmunoanálisis; materiales y equipo para toma de placas radiográficas, toma de muestras para histopatología y para obtención de placas histopatológicas de hueso; 10 frascos cada uno con 50 cápsulas de 250 mg de MADOPAR; medicamentos para cuidados perioperatorios de rutina.

Método: Se practicó osteotomía y resección unilateral de un segmento de hueso de 10 mm de

longitud del tercio medio del fémur; se utilizó placa de Sherman para mantener distracción entre los bordes de fractura conservando el intersticio formado. Se establecieron dos grupos de pacientes de 3 machos y 2 hembras cada uno; el grupo testigo no recibió l-dopa y el grupo problema recibió terapia de la siguiente manera; 600 mg de levodopa en dos tomas diarias durante tres días previos a la intervención quirúrgica y 1.200 mg/día durante los primeros 12 días post-operatorios, distribuidos en dos tomas/día. Para evaluar las variables séricas relacionadas con el metabolismo óseo se tomó a cada paciente una muestra preoperatoria (considerada como nivel basal para cada variable) y cinco muestras los días 4, 8, 12, 16, y 20 post-operatorios. Se obtuvieron placas radiográficas de cada paciente los días 1, 30, 60, y 90 post-op. 90 días después de la operación los pacientes recibieron eutanasia, se disecó la pieza anatomopatológica para observar las características macroscópicas del callo neoformado y se tomó muestra de este tejido, la cual fue sometida al procesamiento de rutina para obtener cortes histopatológicos; los cortes se sometieron a coloración hematoxilina-eosina y a coloración Von-Kossa para determinar el grado de calcificación del callo.

Por tratarse de una muestra pequeña, el análisis de varianza y la estadística descriptiva de las variables séricas cuantificadas, se realizaron bajo la distribución Chi-Cuadrado (Steel Torrie 1985). Las características radiográficas y macroscópicas del callo se evaluaron cualitativamente y la lectura de las placas histopatológicas se efectuó por método Doble-ciego.

RESULTADOS Y DISCUSION

Se estableció el perfil metabólico de los pacientes del estudio (Pacientes con proceso activo de reparación de fracturas), agrupando la cuantificación de las variables séricas evaluadas.

Los valores promedio para Calcio fueron de 8.69 mg/dl para el grupo testigo y de 6.67 mg/dl para el grupo problema. El análisis de varianza (ANAVA) indicó que existen diferencias estadísticas altamente significativas ($p < 0.01$) entre los valores obtenidos del grupo testigo en relación con los del grupo problema

El ANAVA indicó diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$), entre las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y de glucosa del grupo tratado con l-dopa en relación con el grupo testigo. Se obtuvieron valores promedio de fosfatasa de 510 UI/ml para el grupo tratado y de 262 UI/l para el grupo testigo y, valores promedio de glucosa de 60.2 mg/dl para el grupo testigo y 49 mg/dl para el grupo problema.

No se observó diferencia estadística significativa ($p > 0.05$) entre las concentraciones de SM-C y de Fosfato de los dos grupos de pacientes. Los valores promedio de SM-C fueron de 0.24 UI/ml para el grupo testigo y de 0.21 UI/ml para el grupo problema, en tanto que los valores promedio de Fosfato fueron de 4.92 mg/dl, para el grupo testigo y de 3.99 mg/dl para el grupo problema. Los resultados del radioinmunoanálisis para STH indicaron "Conteo no estimado", para todo el muestreo del estudio, probablemente por falta de reacción cruzada entre la hormona marcada con radioisótopo de los reactivos (STH humana) y la del crecimiento canina. En la Tabla 1 se observan los valores promedio del muestreo de cada una de las variables en los dos grupos de pacientes. En las Figuras 1 y 2 se observan las curvas con los valores promedio de Calcio y de Fosfatasa alcalina respectivamente, para los dos grupos de pacientes.

Es probable que los valores más bajos de SM-C observados en el grupo problema (Tabla 1), se deban a un considerable aumento de su captación en el foco de neoformación ósea puesto que es la responsable de la proliferación de osteoblastos a partir de sus células progenitoras (Ganong 1988), por lo que se fija como primer mensajero en estas células "diana", con la consecuente disminución de sus niveles plasmáticos; esta afirmación la certifica la abundante formación de callo observada al final del estudio en los pacientes que recibieron la droga. Una hipótesis similar postulamos para interpretar los valores más bajos de Calcio sérico en los pacientes del grupo problema, teniendo en cuenta que el volumen de callo a calcificar es considerablemente abundante en relación con el volumen del intersticio de fractura y con la cantidad de callo observado en los hallazgos post-mortem. No encontramos reportes que ayuden a esclarecer este tópico. La situación es mucho más clara para el caso de la fosfatasa alcalina la cual está aumentada en todo proceso de reparación de fracturas (Benjamín 1986); Benavidez y col. reportaron valores de fosfatasa que oscilan entre 20 y 141 UI/ml en caninos. En los dos grupos de pacientes se encontró elevada pero más dramáticamente en los pacientes que recibieron la levodopa especialmente en los primeros 10 días post-operatorios (Figura 2), lo que da una idea de la intensa formación de hueso orgánico a estas alturas del muestreo.

Las reacciones adversas a la administración de la l-dopa consistieron principalmente en vómitos y pérdida del apetito (atribuidas más a la dosis administrada que al efecto de la droga), lo que puede explicar los valores más bajos de glucosa en el grupo problema, situación que mejoró notoriamente después de suspender el tratamiento, cumplido el término del mismo.

Radiográficamente se observó evidencia de formación de callo en las placas tomadas a los 60 días post-operatorios; el grupo problema presentó formación de un callo de mayor densidad tanto en el intersticio de fractura como en la periferia cortical del fémur; en este momento los pacientes del grupo testigo presentaron ligera formación de callo, solamente en el intersticio de fractura. En la placa tomada ante-mortem (90 días post-op.), los pacientes del grupo problema incrementaron las características observadas a los 60 días casi con evidencia radiográfica de consolidación (Wilson 1982). Los pacientes del grupo testigo presentaron formación de callo en el intersticio de fractura aún sin evidencia radiográfica de consolidación.

Los hallazgos histopatológicos confirmaron las observaciones radiográficas; en los pacientes del grupo testigo se observó formación incompleta de callo; en el centro de foco de lesión se observó

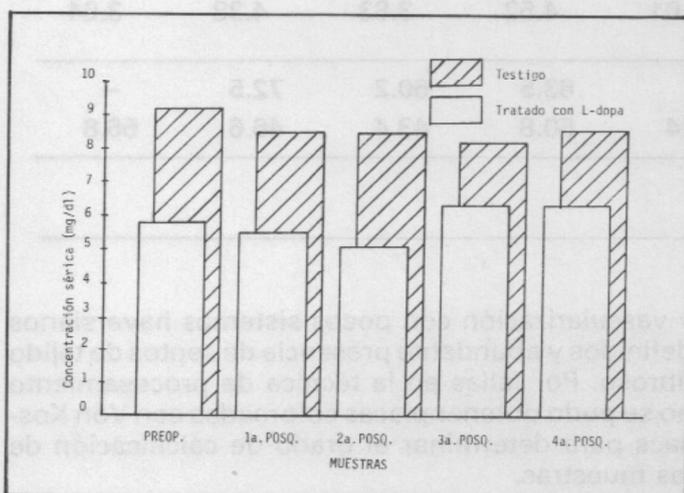


Figura 1. Muestreo promedio de Calcio para grupo testigo y para grupo tratado con L-dopa.

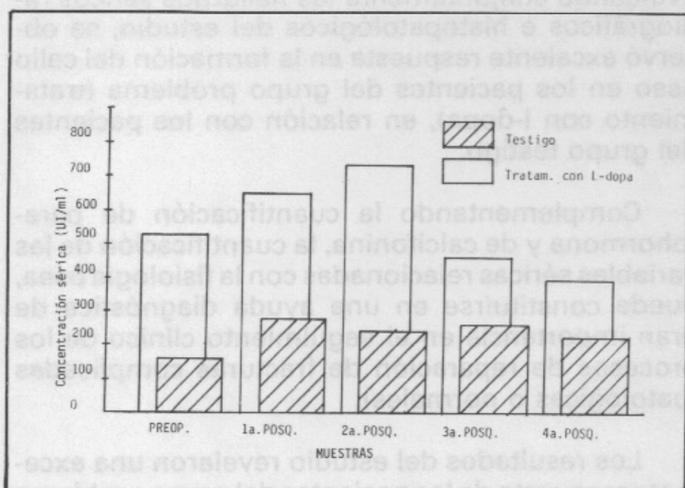


Figura 2. Muestreo promedio de fosfatasa alcalina para grupo testigo y grupo tratado con L-dopa.

TABLA 1. Perfil metabólico promedio para el muestreo del grupo testigo y del grupo tratado con L-dopa

Muestra	Preoper.	1a. podop.	2a. poaop.	3a. posop.	4a. poaop.	5a. poaop.	
Variable	Grupo						
Somatomedina C (UI/ml)	Testigo	0.21	0.25	0.33	0.27	0.23	—
	Tratamien.	0.28	0.15	0.20	0.24	0.20	0.23
Calcio (mg/dl)	Testigo	9.26	8.45	8.46	8.22	8.59	—
	Tratamient.	5.8	5.42	5.1	6.26	6.26	6.43
Fosfatasa Alca (UI/dl)	Testigo	164.6	278	244.2	271.4	239	—
	Tratamien.	531.8	656.2	727	478	406.6	—
Fosfato (mg/dl)	Testigo	4.45	5.4	4.99	4.91	5.19	—
	Tratamien.	3.57	4.01	4.52	3.83	4.38	3.64
Glucosa (mg/dl)	Testigo	54.8	55	63.5	60.2	72.5	—
	Tratamien.	70	26.4	50.8	43.4	46.6	56.8

Fuente: Los autores

predominio del tejido fibroso con presencia de pocas cantidades de un líquido seroso, hallazgos que concuerdan con las características descritas por Wilson (1982), para una pseudoartrosis.

En los pacientes del grupo tratado con l-dopa se observó abundante formación de callo de fractura y de callo periférico; el aspecto era granuloso y de color rojo pálido con algunas zonas más claras que denotaban formación de hueso maduro y otras más rojizas como indicio de abundante vascularización. El tejido presentó una textura dura al corte (intermedia entre hueso y cartílago), de manera que las muestras para histopatología se obtuvieron con sierra de Gigli.

Microscópicamente se observó en los pacientes del grupo problema, abundante formación de espículas óseas bien definidas con un estroma ricamente vascular y celularizado; igualmente se observó presencia multifocal de sistemas osteonales bien definidos que denotaban un hueso maduro (o en proceso de remodelado óseo), en algunos focos se observó presencia de septos fibrosos, presencia periférica de cartílago hialino y algunos focos de transformación de cartílago en hueso; estos hallazgos dependen del nivel del callo al cual fue practicado el corte histopatológico. Los pacientes del grupo testigo presentaron formación de algunas espículas óseas con un estroma de escasa celularidad

y vascularización con pocos sistemas haversianos definidos y abundante presencia de septos de tejido fibroso. Por fallas en la técnica de procesamiento no se pudo obtener placas coloreadas con Von Kossacs para determinar el grado de calcificación de las muestras.

CONCLUSIONES

Evaluando conjuntamente los hallazgos séricos radiográficos e histopatológicos del estudio, se observó excelente respuesta en la formación del callo óseo en los pacientes del grupo problema (tratamiento con l-dopa), en relación con los pacientes del grupo testigo.

Complementando la cuantificación de parathormona y de calcitonina, la cuantificación de las variables séricas relacionadas con la fisiología ósea, puede constituirse en una ayuda diagnóstica de gran importancia en el seguimiento clínico de los procesos de reparación de fracturas complicadas (patológicas o normales).

Los resultados del estudio revelaron una excelente respuesta de los pacientes del grupo problema a la administración de la l-dopa; habiendo estimulado óptimamente la secreción de hormona del crecimiento (a pesar de no haberse cuantificado) y de somatomedina-C.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Jorge Boshells MD., Javier Galvis MD., Sofía Morales de Barrios Bact., Vicky Sanint J. Bact., Humberto Castaño B., DMV, M. Sc., Pablo Cruz C. MVZ., M. Sc., quienes conforman el grupo interdisciplinario que hizo posible la culminación del estudio; y a los laboratorios Nichols Institute Diagnostics (San Juan Capristano CA); y productos Roche S.A. (Bogotá) por la donación de los reactivos para cuantificación de somatomedina-C y la levodopa utilizada en el estudio, respectivamente.

SUMMARY

Osteotomy and unilateral resection of a segment of the femur was performed in 10 dogs. A Sherman's plaque was left as a distraction production element.

5 dogs were submitted to the administration of L-DOPA for two days prior to surgery and 1 month after. The other half of the group were observed as controls.

Bone X Rays, STH, somatomedin C, Calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and blood sugar were determined on all prior to and after surgery.

All dogs were sacrificed 90 days after surgery and A.P. study of the bone and callus was carried out.

Significant differences between the two groups were found in all the observations and are here in reported.

BIBLIOGRAFIA

- BENAVIDEZ – SANCHEZ-CONTO. Uso de Perfiles Orgánicos e interpretación Racional del Laboratorio Clínico en la Clínica de Pequeños Animales. En: "Serie de educación continuada", V.E.P.A. Bogotá, Col.
- BENJAMIN, M.M. (1986) Manual de Patología Clínica en Veterinaria. Versión Española de la tercera edición en Inglés. Ed. LIMUSA. México D.F.
- BEST y TAYLOR (1982). Bases Fisiológicas de la práctica Médica. Editorial Médica Panamericana S.A. 10 ed., Buenos Aires.
- BIRCHENALL, L.J. (1984). El Imán Magnetita en la consolidación de las fracturas. En: "Tribuna Médica". Noviembre 1-1984.
- CRENSHAW-EDMONSON (1986). Cirugía Ortopédica de Campbell. Tomo I. 6 ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
- (1986). Cirugía Ortopédica de Campbell. Tomo II, 6 ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
- DELMAN, H.D.-BROWN, E.M. (1976) Histología Veterinaria. Ed. ACRIBIA Zaragoza, España.
- DIAGNOSTICS Products Corporation (1984) Human Growth Hormone Double Antibody. Los Angeles, California
- DUKES – SWENSON (1981) Fisiología de los animales Domésticos. Tomo I. Ed. Mexicana. Ed. Aguilar. México, D.F.
- GANONG, W.S. (1988). Fisiología Médica. d. El Manual Moderno S.A. de C.V. 11 ed. México, D.F.
- GOODMAN – GILMAN (1985). Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. Ed. Interamericana. 7 ed. México, D.F.
- GUYTON, A.C. (1984). Tratado de Fisiología Médica. Ed. Interamericana. 6a. ed. México, D.F.
- HAM-CORMACK (1983). Tratado de Histología. Ed. Interamericana, 8 ed. México, D.F.
- HEPPENSTALL, R.C. (1980). Fracture treatment and healing. W. B. Sanders Company. Philadelphia.
- JUNQUEIRA-CARNEIRO (1981). Histología Básica. Ed. Salvat, 2 ed. Barcelona, España.
- KENNEDY – JUBB – PALMER (1985). Pathology of Domestic Animals. Vol. I. Academic Press Incorporation. Third edition, Orlando, Florida.
- (1985). Pathology of domestic Animals. Vol. II. Academic Press Incorporation, third edition, Orlando, Florida.
- KIRK, R.W. (1986). Current Veterinary Therapy. IX Small Animal Practice W.B. Sanders Company. Philadelphia.
- LABTEST. Labtest Sistemas Diagnósticos Ltda. Belo Horizonte, Brasil.

- LEONARD, E.P. (1971). Orthopedic Surgery of Dog and Cat. W.B. Sanders Company second edition. Philadelphia.
- LITTER, M. (1980) Farmacología. Ed. El Ateneo, 6 ed. Buenos Aires.
- MARTIN, D.W. (1984). Bioquímica de Harper. Ed. El Manual Moderno S.A. de C.V., 9 ed. México, D.F.
- MEYER, P. (1985). Fisiología Humana. Salvat Editores, Barcelona, España.
- MULLER-KIRK-SCOTT (1983). Small Animal Dermatology. Third Edition. W.B. Sanders Company. Philadelphia.
- MUSSMAN, H.C.-RAVE, G. (1978). Patología Clínica veterinaria ICA. Centro Experimental Tibaitatá. Bogotá, Colombia.
- NICHOLS Institute Diagnostic (1988). Somatomedina-C Radioimmunoassay Kit for the Quantitative Determination of Somatomedin-C Levels in Human Plasma. San Juan Capistrano, California.
- ORREGO, A. (1984) Fundamentos de Medicina. "Endocrinología" Corporación para investigaciones Biológicas, 3 ed. Medellín, Colombia.
- PIERMATTER-GREELEY (1966). An Atlas of Surgical Approaches to the bones of Dog and Cat. W.B. Sanders Company, 1st edition. Philadelphia.
- ROBBINS, S.L. (1975). Patología Estructural y Funcional. Ed. Interamericana, 1 ed. México D.F.
- COTRANS (1984). Patología Estructural y Funcional. Ed. Interamericana, 2a. ed. México, D.F.
- SABISTON, D.C. Jr. (1981). Tratado de Patología Quirúrgica de Daves Christopher. Tomo II. Nueva Editorial Interamericana, 11 ed. México D.F.
- SCHNEIDER, F.R. (1973). Ortopedia Práctica. Nueva Editorial Interamericana. México, D.F.
- SISSON – GROSSMAN (1980). Anatomía de los animales domésticos. Salvat Editores, 4 ed. Barcelona, España.
- EPIEGEL, M.R. (1976). Estadística. Teoría y Problemas Resueltos. Serie Schaum. Ed. McGraw-Hill, 1 ed. Bogotá, Colombia.
- STEEL – TORRIE (1985). Bioestadística. Principios y Procedimientos. Ed. McGraw-Hill, 2 ed. Bogotá, Colombia.
- WAISMANN – SCHWEPY (1979). Experimental Study on Healing on Bones Fractures Using L-Dopa. En: "Clinical Orthopedics and Related Research". No. 142 Julio-Agosto.
- WIENER Lab. Vademecum. Reactivos para laboratorio clínico. Rosario, Argentina.
- WILSON, J.N. (1982). Fracturas y Heridas Articulares de Watson-Jones. Tomo I. Salvat Editores, 3 ed. Barcelona, España.
- WHITTICK, W.G. (1978). Traumatología y Ortopedia Canina. Vol I. Ed. Aedos. Barcelona, España.
- (1978). Traumatología y Ortopedia Canina. Vol.II. Ed. Aedos Barcelona, España.