

Sección II. Revisión de Temas

Presente y Futuro de la Consolidación Ósea

*Dr. Alberto Restrepo Betancourt

El óseo es sin duda el más especializado de los diversos tejidos de sostén que posee el cuerpo humano. Cumple una doble función: mecánica propiamente dicha y otra más sofisticada como es la regulación del metabolismo del calcio, el fósforo y la hematopoyesis.

Cuando ocurre una fractura, inmediatamente se inicia un proceso biológico complejo, la consolidación o reparación ósea, evento este que es el resultado de la activación de mecanismos de proliferación y diferenciación celulares.^{9,13,14,15,18} A diferencia de lo que ocurre con otros tejidos, en el óseo no se procura una cicatrización puramente fibrosa, más rápida de obtener pero que no restituye todas las propiedades funcionales del tejido sino una verdadera regeneración *ad integrum* del tejido original, utilizando para ello patrones que se asemejan mucho y en ocasiones son idénticos, a los que están presentes en la embriogénesis. Esta verdadera cascada de acontecimientos biológicos que se lleva a cabo en este proceso era bastante mal comprendida hasta hace poco tiempo. Pero gracias al hecho de que dos disciplinas que siempre habían estado trabajando sin coordinación como son la biomecánica y la bioquímica, han encontrado una causa común en el estudio de estos procesos, se han realizado notables avances que nos permiten un mejor conocimiento de éstos; además los notables avances en biología molecular posibilitan el estudio a nivel de procesos celulares y sus interacciones, dejando atrás la simple observación y documentación histológica, de naturaleza básicamente morfológica.

La evolución se ha encargado durante miles de años de efectuar la consolidación a través de la formación de un callo óseo, mediante unos procesos que no requieren la intervención del Hombre (**Consolidación Natural**). Con la aparición de procedimientos para realizar tratamientos quirúrgicos encaminados a obtener una consoli-

dación más rápida, con menos deformidades residuales o con una restitución óptima de las superficies articulares, este proceso natural sufre algunas importantes modificaciones (**Consolidación Quirúrgica**), aunque mantiene en esencia los mismos eventos básicos que podemos resumir en tres.

1-Reclutamiento de células osteoprogenitoras en el lugar de la fractura. Estas son preosteoblastos o células inducibles, provenientes del periostio, la medular y los tejidos blandos adyacentes, que bajo los estímulos apropiados se convierten en células activas productoras de tejido óseo o de su precursor, el modelo cartilaginoso, igual que en la embriogénesis. Hay dos formas de estas células, aunque su origen más primario sea el mismo: Unas células mesenquimales primitivas (Mesenquimal Stem cells), no diferenciadas, inducibles (IOPC por Inducible Osteoprogenitor cells), que requieren una señal molecular para iniciar la diferenciación genéticamente programada, y otras células, presentes en la medula ósea especialmente, que ya están determinadas para la síntesis de matriz ósea y están latentes en la capa íntima del periostio (Pre osteoblastos); éstas se conocen como DOPC (por Determined Osteoprogenitor cells).^{3,5,9,15,21}

2-Modulación, que es el método mediante el cual una célula ya inducida es estimulada y regulada para activar un proceso fisiológico. Estos factores son de naturaleza mecánica y bioquímica,^{3,9,10,13,16,17} cuando influyen el entorno de la célula, se llaman estímulos paracrinos y generan una respuesta en el interior de la célula, genéticamente determinado, estímulo endocrino este último.⁵ Así la célula recibe información para sintetizar proteínas propias del tejido óseo o de su precursor cartilaginoso.

3-Osteoconducción es el último evento básico. Este tiene relación con el hecho de que no es suficiente sintetizar las proteínas propias del tejido óseo o su precursor, sino que además es necesario rodearlas de un armazón mecánico apropiado, constituido por sustancias específicas. Los osteoblastos solo pueden funcionar con el cum-

*Especialista Ortopedia y Traumatología

Clínica del Country, Adscrito Sección de Ortopedia, Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor de Fisiología Ósea, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana.

plimiento de dos requisitos: la vecindad de capilares que aseguren la disponibilidad energética suficiente que requieren todos sus procesos de biosíntesis y el estar rodeados de unas condiciones mecánicas apropiadas, que pueden ser aportadas por las superficies óseas previamente existentes o por la calcificación de tejido cartilaginoso o de tejido fibroso. La Hidroxiapatita y los diversos colágenos, especialmente el Tipo I, son las sustancias osteoconductoras por excelencia.^{1,3,4,9}

Etapas en la consolidación natural

A finales de los setentas, los doctores McKibben y Heppenstall,^{14,18} por separado, describieron una serie de etapas por las que pasaba el tejido óseo durante la curación de una fractura. El evento completo es de muy larga duración hasta completar el objetivo final que es la restitución *ad integrum* del segmento fracturado, tal y como ya lo habíamos señalado. Algunas de estas etapas se superponen entre sí.

1-Impacto: ocurre en el momento mismo de la fractura y dura hasta la disipación completa de la energía que produjo la misma.

2-Inducción: posterior a la fractura, se forma un hematoma fracturario, que contiene diversidad de células cuya función es servir de inductoras y moduladoras de la cascada de procesos biológicos que se inician. Estas células tienen varios orígenes; una parte procede de las células óseas necrosadas, cuyo contenido es vertido en el hematoma y otra de los tejidos adyacentes (ruptura de vasos sanguíneos, fibras musculares, periostio). Hay sustancias varias como son las prostaglandinas, especialmente la PGE2, los llamados Factores de Crecimiento que son proteínas extracelulares con actividad mitogénica, especialmente el llamado TGFb (Transforming Growth Factor beta)^{6,9,21,22,24} que en realidad conforma lo que se conoce como la «Superfamilia TGFb» compuesta por 7 sustancias diferentes que no son otra cosa que las BMP (por las siglas en Inglés de Bone Morphogenetic Proteins) descritas por primera vez en 1965 por el Doctor Marshall Urist y al que poca atención se le prestó en su momento; gracias a la tecnología de recombinación de DNA, es posible obtener estas sustancias en cantidades y calidades que las hacen clínicamente útiles. De hecho ya se consiguen en el mercado dos de estas sustancias obtenidas por recombinación: rhBMP2 y rhBMP7,

también llamado OP-1.^{2,7,8,12,21} Otras sustancias involucradas son el IGF I y II (Insulin Growth Factors), el FGF (Fibroblastic Growth Factor), el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF-a), bradiquininas, Interleukina I y otras proteínas no colagénicas que en su mayoría sirven para estabilizar las membranas celulares y permitir la adhesión e incorporación de las sustancias activas. El hematoma tiene un pH bajo y una baja tensión de oxígeno. Esta fase inductiva es relativamente corta y no supera las 48 horas, tiempo en el cual se ha instaurado completamente la siguiente.

3-Inflamación: clínicamente se caracteriza por la aparición de dolor y edema. Están presentes células encargadas de remover el tejido óseo necrótico y de remodelar los bordes de los segmentos fracturados; en las etapas iniciales hay hipoxia y un pH bajo debido a la disrupción de los elementos vasculares. Se vierten al hematoma sustancias vasoactivas que incrementan la permeabilidad vascular. La proteólisis y el vertido al hematoma de quininas estimula la síntesis de más sustancias (principalmente las prostaglandinas y entre estas la PGE2). Aparecen a continuación los primeros capilares que invaden el espacio fracturario, así como fibroblastos y las primeras fibras de colágeno de tipo I y III; el colágeno tipo V aparece también en la vecindad de las estructuras vasculares, sirviéndoles de sostén.^{1,3} Con estos eventos, el hematoma fracturario va cambiando su naturaleza hasta convertirse en tejido de granulación. En esta etapa, en el evento por ejemplo de una fractura abierta, que nos compromete en diversa magnitud la presencia de todas estas sustancias, debe cuestionarse la utilización de medicamentos que depriman esta fase inflamatoria como por ejemplo los antiinflamatorios no esteroideos indiscriminados; es curioso como no todos los AINES influyen de la misma manera y como los efectos son dependientes de las dosis y pueden incluso ser contrarios: mientras la Indometacina parece afectar el proceso, otros como el Ibuprofen no parecen tener un efecto nocivo.^{9,13} Esta importante etapa se prolonga por la irritación que produce el roce de los fragmentos fracturarios entre sí, hecho este que puede ser muy provechoso para la consolidación. Termina esta etapa también con la iniciación de la siguiente.

4-Callo blando: en esta etapa, el callo se torna de una gran celularidad incluyendo además obviamente una gran vascularidad para poder respon-

der a esa demanda energética creciente que tiene lugar en él. Es aquí cuando aparecen los primeros precursores cartilagosos, que depositan condroide en el estroma fibroso, donde se observa colágeno del tipo II, que posteriormente se reemplazará por colágenos I y III, especialmente el primero. Clínicamente desaparecen el dolor y en menor medida el edema y ya no hay prácticamente movilidad en el callo. Es en este estado cuando las influencias mecánicas externas pueden tener repercusiones en la velocidad de consolidación así como en el tipo de callo que se obtiene.

5-Callo duro: el callo cartilaginoso es reemplazado paulatinamente por tejido óseo, por medio de la osificación encondral. Esto lleva a una mayor fortaleza del segmento y un mayor paso de carga a través del hueso fracturado; por esto la influencia mecánica es igualmente muy importante en este período de evolución de la fractura. Al final de la etapa, la fractura se considera consolidada, aunque el proceso aún no haya terminado.

6-Remodelación: esta última etapa puede durar varios años hasta completarse, ya que implica una vuelta prácticamente total al estado previo a la fractura. Está regida por factores mecánicos externos que delimitan el segmento óseo (Ley de Wolff).

Como ya se insinuó, esta consolidación natural puede verse influenciada por diversos factores externos, que pueden ser locales y sistémicos. Los primeros son de una mayor importancia para la práctica clínica. El factor quizás más importante, pero no el único, es el adecuado aporte sanguíneo, ya que sin éste, ninguno de los procesos que se llevan a cabo y que demandan un gran gasto bioenergético, puede tener lugar. Por esto en la eventualidad de fracturas abiertas, el grado de dificultad para alcanzar la consolidación es mayor, dada la interrupción del aporte vascular, tanto del proveniente del hueso en sí, como del que se obtiene de los tejidos adyacentes, amén de todas las sustancias procedentes de estos mismos tejidos y ya citadas en la etapa de inducción. Cabe anotar que la revascularización perióstica es de una gran importancia. Por esto el primer esfuerzo debe estar encaminado a lograr un cubrimiento del segmento óseo expuesto.

Ya hablamos de la influencia local que ejercen los estímulos mecánicos en el callo fracturario. Es un hecho demostrado que la movilidad controla-

da a nivel de este foco optimiza las condiciones que gobiernan la consolidación. Es por esto que cada vez se es menos «inmovilizador» y si más «movilizador funcional» en el tratamiento moderno de las fracturas. Incluso en el tratamiento quirúrgico con placas de osteosíntesis, los nuevos diseños de éstas están encaminados a hacerlas menos rígidas, con un menor contacto sobre el segmento óseo, evitando de esta manera la desmineralización que sobreviene por el hecho de absorber demasiada carga el implante. Siendo el tejido óseo un tejido vivo, con gran influencia de factores externos en cuanto a su comportamiento, se trata de evitar al máximo todo lo que haga disminuir la masa ósea, como por ejemplo la inmovilización o la falta de apoyo prolongadas. De allí que en pacientes con Osteoporosis de cualquier etiología sea necesario realizar algunas consideraciones especiales en el tratamiento de sus fracturas, cuando los mecanismos preventivos, que son los ideales, han fracasado. En esta entidad, los estadios iniciales de la consolidación no están afectados; pero la disponibilidad inadecuada de Calcio hace que las fases de mineralización y remodelación si estén alteradas

En cualquier caso y como colofón a esta sección baste decir que el tratamiento moderno de las fracturas, sea éste cerrado o quirúrgico, debe propender por una adecuada diferenciación celular de los tejidos mesenquimales que están involucrados en el proceso.

Consolidación quirúrgica

En numerosas ocasiones es necesario recurrir al tratamiento quirúrgico de una fractura, a pesar de que como veíamos el proceso de consolidación natural está perfectamente establecido. Dependiendo de la magnitud del abordaje requerido o de la modalidad de estabilización quirúrgica que se emplee, el proceso de consolidación natural se verá afectado en mayor o menor grado. En 1978, B. McKibben describió cuatro tipos básicos de consolidación quirúrgica de las fracturas:

1-Respuesta primaria del callo: esta respuesta ocurre en toda fractura, independientemente del tipo de fijación que se utilice. No es dependiente de estímulos externos y las influencias mecánicas sobre esta respuesta son muy escasas, ya que por su composición, es altamente tolerable a la movilidad. Depende más de células presentes en la vecindad de la fractura y que proceden en gran

medida de la capa osteogénica del periostio. Tiene una escasa capacidad para sortear brechas entre los fragmentos óseos. Los factores humorales también influyen de una manera más moderada esta respuesta primaria del callo. La duración aproximada de ésta es de dos semanas.

2-Formación de callo externo: es la más fuerte desde el punto de vista mecánico. A diferencia de la anterior, su habilidad para tender un puente entre los fragmentos óseos, cuando éstos no están en contacto, es muy buena. Se realiza por un mecanismo de osificación endondral. Está muy influenciada por dos clases de factores:

-Factores Humorales: éstos son locales y sistémicos. Proceden de los tejidos vecinos, de reconocida capacidad osteogénica por tratarse de reservas naturales de células de estirpe mesenquimal, pluripotenciales y de la neovasculatura. Diferentes sustancias producidas tanto en la vecindad del foco fracturario como a distancia sirven de inductores y moduladores de la respuesta osteogénica local; estas sustancias son, entre otras, los ya citados Factores de Crecimiento, las interleukinas, especialmente la Interleukina I, las prostaglandinas, destacándose la PGE2, y los estrógenos; con respecto a estos últimos, se han descrito incluso receptores específicos para ellos en las etapas tempranas de callos de fractura experimentales en células osteoblásticas (no en los osteoclastos como se pensaba anteriormente), como lo demuestran Monaghan y colaboradores en un interesante trabajo publicado en 1992 en el *Clinical Orthopaedics and Related Research*, además de los efectos ya conocidos de los estrógenos sobre el metabolismo óseo normal.¹⁹

-Factores Mecánicos: estos factores de efecto osteogénico son deformaciones tensiles que no sobrepasan el límite de elasticidad de los tejidos que componen el callo de consolidación en una etapa dada. Para la formación de un buen callo externo, perióstico, fuerte, es indispensable la presencia de algún grado de movilidad a nivel del foco de fractura, como ocurre por ejemplo en las inmovilizaciones con yesos. De la misma manera, la rigidez excesiva inhibe su producción. De unos años para acá se habla mucho de la dinamización, que no es otra cosa que la alternación de fuerzas axiales a través de un foco de fractura sin que se presente distracción de sus fragmentos, según la definió DeBastiani en 1985. Estos factores mecánicos actúan estimulando el entorno celular (el

estímulo paracrino que ya citamos) generando una respuesta humoral, endocrina. Así por ejemplo, la secreción de PGE2 está estimulada por la carga precoz. Otro fenómeno que tiene una dependencia del estímulo mecánico es el de la Bioelectricidad en sus dos modalidades: Piezoelectricidad, que es el fenómeno eléctrico que se presenta en un cuerpo sometido a una acción mecánica, y los Potenciales de flujo («streaming potentials»), que son los potenciales resultantes del flujo de electrolitos a través de las membranas celulares por una deformación del tejido. Es así como en el caso del tejido óseo se ha visto que estímulos piezoeléctricos influyen sobre la proliferación y diferenciación celulares; la banda de respuesta del tejido óseo está entre los 10 y 100 Hz.^{10,16,17,21}

3- Formación de callo medular: a diferencia de los dos anteriores, la osificación por vía endondral es muy escasa en este tipo de consolidación. A menudo convive con la formación de callo externo. Es menos dependiente de la vitalidad de los tejidos blandos que lo rodean ya que su aporte vascular proviene de la circulación endomedular. Tolerancia tanto la rigidez como los movimientos de escasa magnitud.

4-Consolidación cortical primaria: es la más lenta de todas, depende de la circulación endomedular. Es la más exigente de las cuatro en cuanto a sus requerimientos mecánicos ya que precisa de una rigidez absoluta. Se puede decir que ésta es la verdadera «consolidación por remodelación», en la cual hay unos canales osteoclasticos que progresan a través de la línea de fractura; éstos son invadidos por capilares, posteriormente osteoblastos y por último se forma una nueva osteona. Es la típica consolidación que se observa en las osteosíntesis con placas rígidas.

Aunque aún falta mucho por estudiar en el campo de la consolidación ósea, es indudable que los avances muy recientes han servido para clarificar este complejo proceso, que es una cascada de acontecimientos biológicos interrelacionados entre sí. El futuro es aún más promisorio, ya que no está demasiado lejos el momento en que gracias a los procesos de recombinación de DNA que ya mencionábamos, se puedan fabricar, con células provenientes del mismo paciente, todos los precursores y las sustancias necesarias para obtener unas consolidaciones más rápidas, fuertes y predecibles.^{2,8,21,23,24} Ya citamos el caso de dos sustancias Osteoinductoras obtenidas por recom-

binación humana (rhBMP2 y rhBMP7 u OP-1).^{2,7,8,10,11,22,23,24} Estas sustancias se introducirían en el paciente sumándose a los factores ya presentes ayudándolos en sus acciones, o supliendo aquellos de los que se pueda carecer por algún motivo; obviamente se seguiría necesitando una estabilización interna o externa para proveer un entorno mecánico apropiado para que todos estos complejos procesos se lleven a cabo de la manera más cómoda, segura y rápida para nuestros pacientes.

Nada de esto es ciencia ficción, sino que es el futuro inmediato. Todas las ramas de la Cirugía tienden a ser **no invasivas**, o lo menos invasivas que sea posible. De la misma manera, el Cirujano actual y con mayor razón el del futuro, debe ser un **Cirujano Celular**. Los Cirujanos Ortopedistas y Traumatólogos debemos prepararnos para ello.

Bibliografía

1. **Ashurst D.E:** Collagens synthesized by healing fractures. **Clin Orthop** 255:273-283, 1990.
2. **Bostrom M.P et al:** Immunolocalization and expression of Bone Morphogenetic Proteins 2 and 4 in fracture healing. **J Orthop Res Vol 13, 3:357-367, 1995.**
3. **Brighton C.T, Hunt R.M:** Early histological and ultrastructural changes in medullary fracture callus. **J Bone Joint Surg Vol.73A, 6:832-847, 1991.**
4. **Burgeson R.E, Nimni M.E:** Collagen types: molecular structure and tissue distribution. **Clin Orthop** 282:250:272, 1992.
5. **Caplan A.I:** Mesenchymal Stem Cells. **J Orthop Res. Vol 9, 5:641-650, 1991.**
6. **Centrella M, McCarthy T.L, Canalis E:** Transforming Growth Factor Beta and remodeling of bone. **J Bone Joint Surg 73A, 9:1418-1428, 1991.**
7. **Cook S et al:** The effect of recombinant Human Osteogenic Protein-1 on healing of large segmental bone defects. **J Bone Joint Surg. 76A, 6:827-838, 1994.**
8. **Cook S et al:** *In vivo* evaluation of human osteogenic protein implants as a bone graft substitute for spinal fusions. **Spine Vol. 19, 15:1955-1963, 1994.**
9. **Cornell C.N, Lane J.M:** Newest factors in fracture healing. **Clin Orthop** 277:297-311, 1992.
10. **Einhorn T.A:** Enhancement of fracture healing by molecular or physical means: An overview. **En: Bone formation and repair. AAOS (ed), capítulo 14, pág:223-238. Rosemont, 1994.**
11. **Gazdag A.R, Lane J.M, Glaser D, Forster R.A:** Alternatives to autogenous bone graft: Efficacy and indications. **J Am Acad Orthop Surg, Vol 3, 1:1-8, 1995.**
12. **Gerhart T.N et al:** Healing segmental femoral defects in sheep using recombinant human bone morphogenetic protein. **Clin Orthop** 293:317-326, 1993.
13. **Glowacki J:** Inflammation and bone formation. **En: Bone formation and repair. AAOS (ed), capítulo 28, pág:395-403. Rosemont, 1994.**
14. **Heppenstall R.B:** Fracture healing. **En: Heppenstall R.B.(ed): Fracture treatment and healing. Philadelphia, W.B Saunders, p. 35., 1980.**
15. **Hulth A:** Current concepts of fracture healing. **Clin Orthop** 249:265-284, 1989.
16. **Kelly P.J, Bronk J.T:** Circulation, blood flow, and interstitial fluid flow in fracture healing. **En: Bone formation and repair. AAOS (ed), capítulo 12, pág:197-211. Rosemont, 1994.**
17. **Kowalchuck R.M, Pollock S.R:** Stress-generated potentials in bone: effects of bone fluid composition and kinetics. **J Ortho Res 11:874-883, 1993.**
18. **McKibben B:** The biology of fracture healing in long bones. **J Bone Joint Surg 60B:150, 1978.**
19. **Monaghan B.A et al:** Estrogen receptors in fracture healing. **Clin Orthop** 280:277-280, 1992.
20. **Mundy G.R:** Local control of bone formation by osteoblasts. **Clin Orthop** 313:19-26, 1995.
21. **Reddi A.H:** Bone Morphogenetic Proteins, bone marrow stromal cells, and mesenchymal stem cells. **Clin Orthop** 313:115-119, 1995.
22. **Rosen V, Thies R.S:** The BMP proteins in bone formation and repair. **Trends Genet. Vol.8, 3:97-102, 1992.**
23. **Ross D.W:** Introduction to Molecular Medicine. **Springer-Verlag, New York, 1994.**
24. **Wozney J.M:** Bone Morphogenetic Proteins and their gene expression. **En: Cellular and Molecular Biology of Bone. Academic Press Inc. (ed), capítulo 4, pág:131-167, 1993.**