

ESTUDIOS CLÍNICOS

Trastornos de la consolidación de los huesos largos: tratamiento con inyección percutánea de médula ósea autóloga

Presentación preliminar

FRANCISCO J. GONZÁLEZ y ANDRÉS H. PINTOS

*Hospital Escuela "General San Martín", Corrientes, Cátedra de Ortopedia y Traumatología,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste*

RESUMEN

Introducción: Las alteraciones de la consolidación de las fracturas pueden tratarse con la inyección percutánea de médula ósea autóloga, con lo cual se proveen células precursoras de la formación ósea al foco fracturario y, por consiguiente, se cumple la función de osteoinducción. En esta presentación preliminar aportamos nuestra experiencia con ese procedimiento.

Materiales y métodos: Se revisaron 19 casos con trastornos de consolidación en los huesos largos: 11 tibias, 2 humeros, 3 antebrazos y 3 fémures. Todos fueron inmovilizados y se requirió la repetición del procedimiento en 3 casos.

Se utilizó la técnica descrita por Connolly. Se inyectaron en el foco fracturario 100 a 150 ml de médula ósea autóloga tomada de la zona de la espina ilíaca posterosuperior.

Resultados: En 14 casos se logró la consolidación al cabo de 6 a 8 meses, no así en los restantes, en los que no se obtuvo ningún resultado.

Conclusiones: La inyección percutánea de médula ósea es un procedimiento simple, no requiere instrumental sofisticado ni internación prolongada, está prácticamente libre de complicaciones, es económicamente accesible y puede utilizarse precozmente en los trastornos de la consolidación. Su desventaja es la incapacidad para aportar estructura y rellenar defectos o pérdidas de sustancia ósea.

PALABRAS CLAVE: Pseudoartrosis. Retardo de consolidación. Inyección percutánea de médula ósea.

DEFECTS IN LONG BONE HEALING: TREATMENT WITH PERCUTANEOUS AUTOLOGOUS BONE MARROW INJECTION. PRELIMINARY PRESENTATION

ABSTRACT

Background: Bone marrow cells have two functions: hemopoiesis and osteogenesis (Stromal Stem Cells). However, this tissue does not promote healing more rapidly than surgery, or reduce immobilization time. Total bone grafting remains the standard.

Methods: 19 patients were treated for long bone fractures' delayed union or non-union: 11 were in the tibia, 2 in the humerus, 3 in the forearm, and 3 in the femur (all non-infected). All of them were immobilized. The procedure had to be repeated in 3 patients.

Connolly's technique was used: 100 to 150 ml autologous bone marrow taken from the postero-superior iliac spine were injected.

Results: 14 defects healed, 4 defects failed and 1 defect is presently healing. The healing rate ranged from 6 to 8 months.

Conclusions: Percutaneous bone marrow injection is a simple method not requiring special instruments or a lengthy hospitalization. It is easy, practical and time saving; economical, involves minimal trauma and is repeatable. The disadvantage is its inability to contribute structure and fill defects or bone stock losses.

KEY WORDS: Non-union. Delayed bone healing. Percutaneous bone marrow injection.

Recibido el 8-7-2004. Aceptado luego de la evaluación el 15-9-2004.

Correspondencia:

Dr. FRANCISCO J. GONZÁLEZ

Tel.: 03783-423080

Fax: 03783-461445

E-mail: fjosegonzalez@arnet.com.ar

Las alteraciones de la consolidación continúan presentándose como un problema que no siempre puede resolverse. El injerto de hueso total es un estándar en la indicación para su tratamiento desde que Chutro⁷ y Phemister¹⁵ demostraran que el aporte de injerto autólogo puede

lograr la curación, sobre todo en las pseudoartrosis con pérdida de sustancia. Los problemas inmunológicos y el riesgo de contaminación limitan la utilización de los aloinjertos óseos.

Para superar con éxito los trastornos de la consolidación se deben tratar todos los factores potencialmente corregibles. Una vez lograda la fijación estable, la atención se puede orientar a otros factores locales que contribuyen a la consolidación: disponibilidad de células osteogénicas y presencia de factores locales de crecimiento.

Dado que el injerto de hueso autólogo ha sido un estándar, toda sustancia o método alternativo debe ser igualmente eficaz con el resultado final de la unión ósea, así como poseer alguna ventaja para justificar su uso. La administración percutánea de médula ósea autóloga ofrece, entre otras, la ventaja de una morbilidad disminuida respecto de las técnicas clásicas de injertos a cielo abierto. Esta capacidad de la médula ósea para formar hueso fue señalada primeramente por Goujon⁹ y Ollier.¹⁴

La médula ósea cumple dos funciones bien diferenciadas: hematopoyética, dada por las células madre (*stem cells*) hematopoyéticas (HSC) y la capacidad osteogénica por la presencia de células precursoras de la formación ósea (*stromal stem cells* o *mesenchymal stem cells*, MSC).

Las células son: osteogénicas progenitoras determinadas (DOPC), responsables de la osteogénesis en forma directa, y las precursoras de la osteogénesis inducible (IOPC), que requieren factores estimulantes regulados por polipéptidos de bajo peso molecular, como la proteína morfogenética ósea (BMP).

Por otra parte, cabe destacar que el entendimiento de la biología ósea ha contribuido al avance de la biotecnología, por lo que es posible obtener la mayoría de los factores de crecimiento purificados del esqueleto o recombinantes sintéticos.

Investigadores como Urist¹⁸ demostraron que el hueso injertado es una fuente de células osteogénicas, un estimulante de células mesenquimáticas (osteoinducción) y un agente mecánico de relleno (osteokonducción). Más tarde Connolly²⁻⁵ y cols. utilizaron médula ósea como sustituto de los injertos convencionales.

La médula ósea transportada cumpliría la función de osteoinducción, dadas las propiedades osteogénicas de las células progenitoras y de factores estimulantes regulados por polipéptidos de bajo peso molecular como la BMP.

Materiales y métodos

Hemos utilizado el procedimiento previamente en animales (perros), a los que se les produjo una pseudoartrosis flotante por resección de una virola osteoperióstica del radio, a fin de familiarizarnos con la técnica y comprobar la mejoría en la consolidación por este método.

El procedimiento utilizado al comienzo de nuestra experiencia fue el descrito por Connolly y cols.²⁻⁶ al cual, con el transcurso del tiempo, efectuamos algunas modificaciones con el ob-

jeto de obtener mejores resultados, como la realización de perforaciones del foco de pseudoartrosis para permitir una mejor introducción de la médula.⁸

El instrumental es simple y consta de dos agujas de punción ósea y jeringas de 20 cm³. El intensificador de imágenes es recomendable aunque no imprescindible.

El procedimiento consiste en: anestesia general, peridural o raquídea, con el paciente en decúbito lateral, de modo que sea posible la extracción del material de la médula de la espina ilíaca posterosuperior. Preparación de los dos campos simultáneamente: el donante a nivel de la espina posterosuperior de la cresta ilíaca y el receptor en el foco de la pseudoartrosis. El control radiográfico con intensificador de imágenes es conveniente para reducir al mínimo la exposición y el tiempo entre la toma del material y su introducción en el foco, como también el control de eventuales perforaciones de éste.

La inserción de ambas agujas debe ser simultánea; la aguja que extrae médula se inserta en la zona de la espina ilíaca posterosuperior y la receptora, en la región del foco que tenga mejor vascularización y vitalidad, evitando zonas de defectos tegumentarios. En general, se prefiere para el fémur la zona posteromedial o intermedia y para la tibia, la posterior. En otros huesos dependerá de la cobertura tegumentaria y de la geometría de la fractura.

Se aspiran de 5 a 10 ml de médula en forma suave y cambiando la zona para evitar aspirar sangre venosa, lo que incrementa el volumen pero no el aporte de células progenitoras, como lo demostraron Muschler y cols.,¹³ e inmediatamente se la inyecta en el foco y así de manera secuencial, por lo que no se requiere heparinizar la sangre. Según el hueso que se va a tratar, se inyectan de 100 a 150 ml de médula ósea.

La cuenta de stem cells no es fácil, dado que deben utilizarse tinciones especiales y eventualmente con colorantes vitales, como el azul triptano. Se estima que hay 1 stem cell por cada 100.000 células nucleadas en la médula aspirada.

La inyección de sustancia de contraste es útil para evaluar el destino y la difusión de la médula ósea en los distintos planos de la región por tratar y permite la reintroducción del trocar las veces que sean necesarias.

Se trataron por este procedimiento 19 casos de retardo de consolidación: 11 lesiones de tibia, 2 de húmero, 3 de antebrazo y 3 de fémur (Figs. 1 y 2).

De las 11 tibias, cinco fueron fracturas expuestas, dos de las cuales correspondieron al tipo II de Gustillo¹⁰ y las otras tres, al tipo III. Estas últimas se infectaron. El procedimiento se realizó luego de la curación de la infección.

Se trataron 12 hombres y 7 mujeres.

La edad osciló entre 19 y 83 años.

El tiempo transcurrido entre la fractura y el transporte de médula ósea fue entre 7 meses y 4 años.

Los tratamientos previos utilizados fueron: tutores externos, clavos intramedulares (Künstcher y Ender), yesos, placas y tornillos y clavos placas.

El plazo de consolidación osciló entre 6 y 8 meses y algunos pacientes requirieron sesiones repetidas (entre dos y tres veces).

En todos los casos se completó el transporte con inmovilización adecuada, se continuó con la previa en algunos y en otros se realizó la modificación que se creyó oportuna (cambio de osteosíntesis, fijador externo, etc.).

El procedimiento se puede repetir según requerimiento con intervalos de 3 a 4 semanas dos o tres veces más, y de acuerdo con los controles radiográficos.

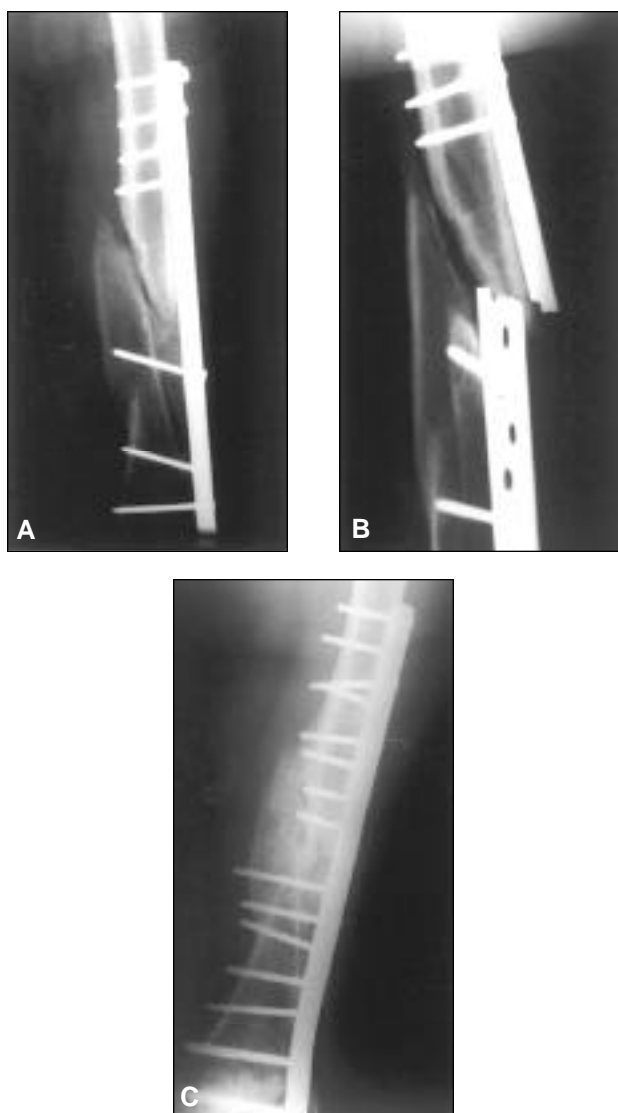


Figura 1. Fractura de fémur con placa y tornillos. **A.** Seudoartrosis. **B.** Rotura de la placa. **C.** Cambio de osteosíntesis y transporte. Consolidación.

Resultados

El resultado de los 19 casos tratados con este procedimiento fue el siguiente: en 14 se obtuvo la consolidación entre los 6 y 8 meses de realizado; en los restantes el procedimiento fracasó, como en una fractura de húmero con deficiente osteosíntesis inicial con placa y tornillos en la que se realizó el cambio del material y transporte, a pesar de lo cual no se consolidó; de las cinco fracturas abiertas de tibia, dos se infectaron, se esperó la curación del proceso infeccioso y luego se realizó el transporte, sin obtenerse la consolidación. Los dos fracasos restantes corresponden a una fractura expuesta con pérdida de sustancia de la tibia de unos 5 cm, a la que se le realizó transporte

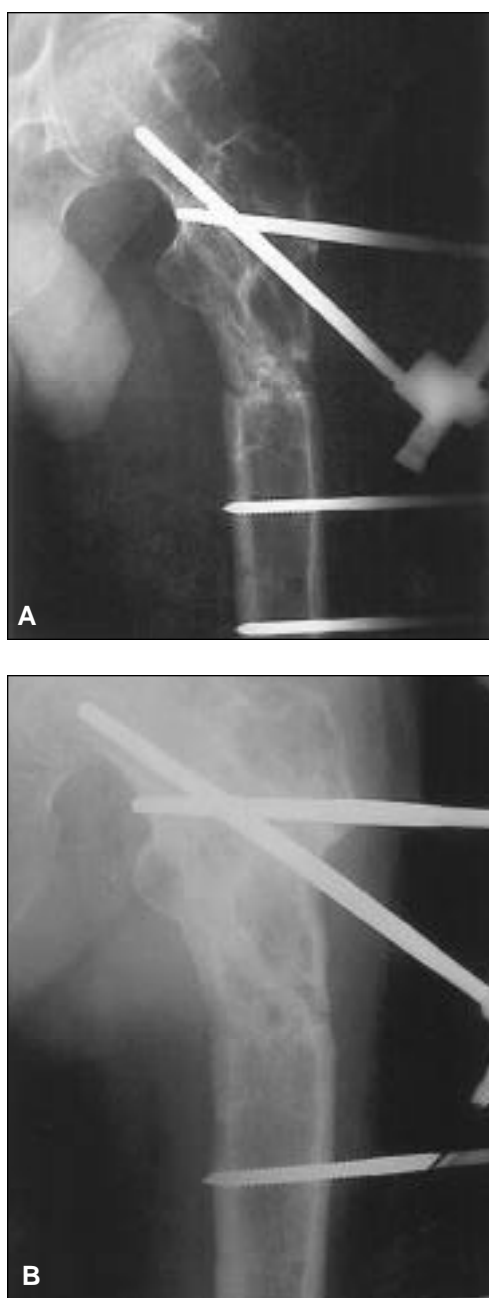


Figura 2. Fractura del tercio proximal del fémur. **A.** Seudoartrosis. **B.** Consolidación.

óseo con el método de Ilizarov con falla en la consolidación del foco fracturario y aplicación de la médula ósea, que también fracasó; el último caso fue una fractura aislada de cúbito tratada con yeso que tampoco se consolidó luego de dos sesiones de transporte medular.

Un caso de fractura mediocervical del fémur en un paciente joven operado (osteosíntesis con dos tornillos), en retardo de consolidación recibió el procedimiento en una oportunidad y se encuentra en evolución, aparentemente hacia la consolidación.

No hubo acortamientos ni alteración significativa en el eje de los miembros, tal vez porque los pacientes seleccionados no tenían pérdida anterior de sustancia ósea, excepto el caso descrito antes como fracaso al que se le había realizado el transporte óseo con el método de Ilizarov.

El dolor de cierta magnitud que se presentó en dos pacientes en el sitio dador cedió con tratamiento médico con analgésicos comunes y en un caso el dolor en el sitio receptor estuvo vinculado al volumen inyectado.

No se registraron infecciones ni otras complicaciones que las descritas. No se efectuó análisis estadístico dado lo exiguo de la muestra presentada. En un futuro cercano ampliaremos esta presentación con un número más significativo de casos.

Discusión

El injerto de médula ósea autóloga se fundamenta en la hipótesis que prevalece en la actualidad de que las células de la línea osteogénica derivan de una célula madre de la estroma medular. Estas células madre son a la vez el origen del osteoblasto, del condroblasto y del fibroblasto. Los métodos de cultivo determinan el tipo de células obtenidas a partir del precursor. El poder clonogénico de estas diferentes células está demostrado y cada colonia celular formada deriva de una sola célula iniciadora denominada CFU-F (*colony forming unit fibroblastic*).

Si aceptamos que para tratar con éxito los trastornos de la consolidación se deben atender todas las causas potencialmente corregibles, una vez que la fijación estable se ha resuelto, la atención se puede orientar a otros factores locales que contribuyen a la consolidación: disponibilidad de células osteogénicas (*stem cell*) y presencia de factores locales de crecimiento.

Dado que el injerto de hueso autólogo es reconocido como un procedimiento confiable,¹⁷ una sustancia o un método alternativo debe ser igualmente acertado, con el resultado final de la unión ósea, así como presentar alguna ventaja que justifique su empleo. La administración percutánea de médula ósea autóloga es un procedimiento confiable en circunstancias adecuadas.

Connolly y cols. destacaron la utilización de la médula ósea como sustituto de los injertos óseos convencionales, Urist,¹⁸ Lindholm,¹² Salama,¹⁶ Jackson¹¹ y otros demostraron que el injerto de hueso aportaba células osteogénicas, estimulaba las células mesenquimáticas (osteoinducción) y era un agente mecánico de relleno.

Este procedimiento se realiza basándose en la capacidad de producir hueso por parte de la médula ósea trans-

portada, aunque el mecanismo íntimo no es aún conocido por completo. Esto podría deberse al cambio en el pH, como lo menciona Burwell,¹ a liberación de tejidos inhibidores específicos o a la osteogénesis que provoca la liberación de estimulantes de la médula necrótica en adyacencias de las células sobrevivientes, "teoría de la inducción medular intrínseca".

Por todo ello, la médula ósea sufriría una doble diferenciación: a) en condiciones óptimas formaría hueso, b) en condiciones adversas, fagocitosis. Esto explicaría por qué la infección altera la consolidación.

Está comprobado que la capacidad osteogénica de la médula ósea se relaciona con la mayor densidad celular; esto se logra con la centrifugación del material, pero también aumenta el riesgo de contaminación, dado el mayor tiempo de preparación y manipulación. Fue asimismo Connolly quien mencionó que la mayor densidad celular obtenida con la centrifugación aumenta la capacidad osteogénica de la médula ósea, por lo que la sugiere en pseudoartrosis de pequeños espacios, como en el escafoides carpiano.

En los últimos tres casos hemos comenzado a realizarla, heparinizando las muestras y colocando los tubos en centrífuga a 3500 RPM durante 10 minutos, extrayendo el material de la zona intermedia (*buffy coat*), por ser el lugar de condensación de células y factores de crecimiento.

Conclusiones

Se trata de un procedimiento simple y sistematizado, mínimamente invasivo, que no requiere instrumental sofisticado ni internación prolongada, de baja morbilidad en comparación con las técnicas clásicas de injertos óseos, casi sin complicaciones, económicamente accesible, de realización percutánea, sin apertura del foco y que puede utilizarse de manera precoz, en forma preventiva, ante la sospecha de alteraciones de la consolidación.

Sin embargo, su desventaja es la incapacidad para aportar estructura y rellenar defectos o pérdidas de sustancia ósea. Como no rellena espacios, no está indicado en pseudoartrosis con pérdida de sustancia ósea. Tampoco acorta los plazos de inmovilización ni puede prescindirse de ella. Además, la presencia de infección desaconseja su uso.

Por lo expuesto, el transporte de médula ósea autóloga se presenta como una alternativa válida frente a los injertos óseos convencionales, sobre todo por su simplicidad, menor costo y escasa morbilidad. Los resultados de esta serie de pacientes tratados así lo sugieren.

Referencias bibliográficas

1. **Burwell RG.** The function of bone marrow in the incorporation of a bone graft. *Clin Orthop*;(200):125-141;1985.
2. **Connolly JF.** Common avoidable problems in nonunions. *Clin Orthop*;(194):226-235;1985.
3. **Connolly JF, Guse R, Lippiello L, et al.** Development of an osteogenic bone-marrow preparation. *J Bone Joint Surg Am*;71(5):684-691;1989.
4. **Connolly JF, Shindell R.** Percutaneous marrow injection for an ununited tibia. *Nebr Med J*;71(4):105-107;1986.
5. **Connolly JF, Guse R, Tiedeman J, et al.** Autologous marrow injection for delayed unions of the tibia: a preliminary report. *J Orthop Trauma*;3(4):276-282;1989.
6. **Connolly JF, Guse R, Tiedeman J, et al.** Autologous marrow injection as substitute for operative grafting of tibial nonunions. *Clin Orthop*;(266):259-270;1991.
7. **Chutro P.** Greffeosseuse du tibia. *Bulletines et memories de la Societé des Chirugiens de París*;44-570;1918.
8. **González FJ, Pintos AH.** Uso de médula ósea en la prevención y tratamiento de la pseudoartrosis. *XXXV Congreso Argentino de Ortopedia y Traumatología*, Buenos Aires;1998.
9. **Goujon E.** Recherches experimentales sur les propieties. *J LANatt*;6:399;1869.
10. **Gustilo RB, Anderson JT.** Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am*;58(4):453-458;1976.
11. **Jackson IT, Scheker LR, Vandervord JG, et al.** Bone marrow grafting in the secondary closure of alveolar-palatal defects in children. *Br J Plast Surg*;34(4):422-425;1981.
12. **Lindholm TS, Urist MR.** A quantitative analysis of new bone formation by induction in compositive grafts of bone marrow and bone matrix. *Clin Orthop*;(150):288-300;1980.
13. **Muschler GF, Boehm C, Easley K.** Aspiration to obtain osteoblast progenitor cells from human bone marrow: the influence of aspiration volume. *J Bone Joint Surg Am*;79(11):1699-1709;1997.
14. **Ollier L.** *La regeneration des os et les résections sous-periostées.* Encyclopédie Scientifique des Aide-Mémoire. París: Masson; 1894.
15. **Phemister DB.** Treatment of ununited fractures by onlay bone grafts without screw or tie fixation and without breaking down of the fibrous union. *J Bone Joint Surg*;29:946;1947.
16. **Salama R, Weissman SL.** The clinical use of combined xenografts of bone and autologous red marrow. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Br*;60(1):111-115;1978.
17. **Silberman F.** Injertos óseos. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol*;60(4):341-343;1995.
18. **Urist MR, Dawson E.** Intertransverse process fusion with the aid of chemosterilized autolyzed antigen-extracted allogeneic (AAA) bone. *Clin Orthop*;(154):97-113;1981.