



PROTEÍNA OSTEOGÉNICA TIPO 1

Uso de BMP-7 en el tratamiento de los defectos óseos segmentarios en tibia por osteogénesis a distracción mediante transporte óseo. Estudio prospectivo aleatorizado comparativo entre la BMP-7 y el injerto autólogo

**F. Luna González*, B. Delgado Rufino, A. Queipo de Llano Temboury,
J. Santos De La Fuente y V. Quirante Sánchez**

Unidad de Cirugía Reconstructiva Ósea, Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

PALABRAS CLAVE

Transporte óseo;
Proteína
morfogenética;
Fijación externa

Resumen

Objetivo: Analizar el efecto de la proteína BMP-7 en el tratamiento de los defectos óseos con transporte óseo.

Pacientes y metodología: Efectuamos un estudio prospectivo aleatorizado de 29 pacientes con defectos óseos segmentarios (DOS), en tibia, tratados mediante transporte óseo con fijador externo monolateral. La media de edad fue 33 años con predominio del sexo masculino (26 pacientes) y una media de seguimiento de 24 meses. En 15 casos se utilizó en la zona de compresión aporte de injerto autólogo de cresta ilíaca (grupo control) y en los 14 restantes se añadió proteína morfogenética ósea (BMP-7) (grupo de estudio). Los criterios de exclusión para este segundo grupo fueron hipersensibilidad conocida al colágeno o al principio activo, enfermedad autoinmunitaria conocida y pacientes en tratamiento con quimioterapia o radioterapia.

Resultados: A los 7 meses en el grupo control se consiguió la consolidación en 13 casos (86,6%), mientras que en el grupo de estudio se obtuvo la consolidación en 12 pacientes (85,6%). El estudio demostró resultados clínicos equivalentes en los dos grupos y tasas de eficacia globales comparables para el autoinjerto y para la BMP-7.

Conclusiones: el uso de Osigraft® en la zona de compresión del transporte estimula la consolidación de la misma manera que el aporte de injerto óseo autólogo, pero evita la morbilidad que supone su obtención de la cresta ilíaca.

© 2010 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: felipeluna@orangemail.es (F. Luna González).

KEYWORDS

Bone transport;
Morphogenetic protein;
External fixation

Use of BMP-7 in the treatment of tibial segmental bone defects through bone transport distraction osteogenesis. A comparative prospective randomized trial between BMP-7 and autologous graft

Abstract

Objective: To analyze the effect of BMP-7 in the treatment of bone defects with osseous transport.

Treatment and methodology: We performed a prospective, randomized trial of 29 patients with segmental bone defects of the tibia treated through bone transport with monolateral external fixator. The mean age was 33 years with a predominance of men (26 patients) and a mean follow-up of 24 months. Autologous iliac crest bone graft was used in the compression area in 15 patients (control group) while BMP-7 was added in the 14 remaining patients (study group). Exclusion criteria for this second group was known hypersensitivity to collagen or the active ingredient, known autoimmune disease and treatment with chemotherapy or radiotherapy.

Results: At 7 months, bone consolidation was achieved in 13 patients (86.6%) in the control group and in 12 patients (85.6%) in the study group. Clinically equivalent results were found in the two groups and overall efficacy rates were comparable for autograft and BMP-7.

Conclusion: The use of Osigraft® in the compression area stimulates similar bone consolidation to the use of autologous bone grafting but avoids the morbidity associated with iliac crest bone harvesting.

© 2010 SECOT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los defectos óseos segmentarios (DOS) posttraumáticos que se producen tras lesiones de las extremidades pueden causar un gran impacto a largo plazo en la vida de los pacientes; además, representan retos terapéuticos muy complejos¹. Cuando tratamos esta enfermedad, los objetivos que debemos plantearnos son restaurar la anatomía del hueso afectado, conservar su longitud y su estructura ósea y recuperar la función. Los métodos habituales de tratamiento de los DOS en tibia son la amputación, el acortamiento de la extremidad, el injerto óseo esponjoso autólogo sin vascularizar², el injerto libre vascularizado, el peroné local y la osteogénesis por distracción mediante transporte óseo^{3,4}. Nosotros optamos por el transporte óseo como primera opción terapéutica para el tratamiento de los DOS en la tibia. Fue Ilizarov³ quien introdujo esta técnica empleando fijadores externos circulares. Una vez colocado el fijador, se realiza una osteotomía metafisaria en el segmento a transportar. Tras un periodo de latencia de una semana, se inicia el desplazamiento del segmento con un ritmo de 1 mm/día. Su finalidad es eliminar el defecto óseo segmentario diafisario y crear un nuevo defecto en el lugar de la osteotomía. El defecto se rellena con hueso nuevo mediante el proceso de osteogénesis por distracción. La zona afecta se consolida gracias a la compresión. Uno de los problemas de esta técnica es la falta de consolidación en la zona de compresión. Para conseguirlo, se deben refrescar los extremos óseos y añadir, sistemáticamente, injerto óseo autólogo⁵.

La utilización del injerto no está exenta de complicaciones clínicas como dolor en la zona dadora, pérdida hemática, paroxismos e infección. Se han publicado tasas de complicacio-

nes de hasta el 31%⁶⁻⁹. En un 15% de los casos la zona de compresión no se consolida y requiere nuevo aporte de injerto y estimulación biológica adicional. Además, los pacientes candidatos a la cirugía del transporte han sido intervenidos, previamente, en numerosas ocasiones. Por ambos motivos nos planteamos el uso de la BMP-7 en la zona de compresión.

La BMP-7 (Osigraft®) es la eptotermina alfa, proteína osteogénica humana sintetizada mediante tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino en una matriz osteoconductora de colágeno tipo I de hueso bovino. La BMP-7 induce la neoformación ósea, elimina la necesidad de injerto y suministra una dosis terapéutica cuantificable. Es osteoconductora pues ofrece un andamiaje para el crecimiento óseo gracias a la matriz de colágeno tipo I y osteoinductora, pues inicia la formación de hueso nuevo mediante su principio activo, la eptotermina alfa. Numerosos estudios con resultados satisfactorios en seudoartrosis de tibia avalan la fiabilidad del producto¹⁰⁻¹².

El objetivo de este estudio es analizar los resultados, complicaciones y cirugías secundarias obtenidos en el grupo control (aporte de injerto) y en el grupo de estudio (aporte de Osigraft®).

Pacientes y metodología

Se realizó un estudio prospectivo aleatorizado en 29 pacientes que presentaban defectos óseos segmentarios en tibia tratados por osteogénesis a distracción mediante transporte óseo entre febrero de 2004 y junio de 2007, con una media de seguimiento de 24 meses, de los que 26 eran varones y 3, mujeres. La media de edad fue 32 (intervalo,

23-53) años. La etiología de los defectos óseos fue postraumática en 5 casos, seudoartrosis séptica en 18 casos y osteomielitis crónica en 6 casos (tabla 1). El número de cirugías previas fue 4,5 (intervalo, 2-14). Sistématicamente se realizó a todos los pacientes, antes de la cirugía, radiografías en 4 planos, arteriografía y resonancia magnética. En todos los casos se utilizó el fijador externo Orthofix®, con el sistema LRS.

La técnica quirúrgica dependió del tipo de lesión. En lesiones sépticas, en un primer tiempo, se resecó el hueso patológico y las partes blandas afectadas, y en un segundo tiempo, se realizó la osteotomía metafisaria proximal o distal (dependiendo del deslizamiento) una vez había desaparecido la infección (cultivos negativos, normalización de VGS y PCR y gammagrafía normal). En las lesiones asépticas, se practicó al mismo tiempo la resección ósea y la osteotomía. El deslizamiento del segmento transportado fue de proximal a distal en 27 casos y de distal a proximal en 2 casos. En ningún paciente se realizó doble osteotomía para disminuir el tiempo de transporte.

Se efectuaron las siguientes coberturas de partes blandas, 3 colgajos musculares, 4 colgajos fasciocutáneos y 6 injertos libres de piel. La magnitud del defecto diafisario fue de 5,9 cm de media (intervalo, 5-9 cm) (tabla 2). La distracción se inició a los 7 días de la osteotomía, al ritmo de 1 mm/día.

Durante la fase de distracción se realizaron revisiones cada 14 días. Los pacientes mantuvieron una ortesis funcional cruropédica nocturna para prevenir el flexo de rodilla y el equino del retropié. En la fase de consolidación y tras la retirada de puntos, a los 14 días, se efectuaron revisiones cada 2 meses.

Al llegar el segmento transportado al punto de atraque o zona de compresión, se dividió aleatoriamente a los pacientes en dos grupos: el primer grupo o grupo control incluía 15 pacientes y el segundo o grupo de estudio, 14, con los diagnósticos que aparecen en la tabla 1. En el grupo control, se aportó injerto córtico-esponjoso autólogo de cresta ilíaca y en el grupo de estudio, Osigraft®. Cada vial contiene 3,3 mg de eptotermina alfa y 1 g de colágeno bovino tipo I. Para su utilización se mezcló con 2,5 ml de solución salina.

En ambos grupos, se refrescaron los extremos óseos en el punto de atraque. En el grupo de estudio el drenaje de aspiración se colocó subcutáneamente para evitar posibles pérdidas del producto.

Los fijadores se retiraron, bajo anestesia, cuando se comprobó que había consolidación, es decir, continuidad ósea en al menos tres de las cuatro corticales en las radiografías, en la zona de distracción y en la zona de compresión. Tras la retirada, se colocó una ortesis funcional durante 2 meses y se evitó la carga durante el primer mes.

Resultados

En el grupo control, se obtuvo la consolidación en 13 casos (86,6%) y en el grupo de estudio, en 12 casos (85,6%). La duración media del tratamiento fue 11 meses y medio (intervalo, 6-23 meses). El coeficiente de transporte (mm/días) resultó ser de 1,04 mm/día (intervalo, 0,44-1,93).

Las complicaciones registradas se muestran en la tabla 3. De las 4 seudoartrosis que hubo, 2 casos eran seudoartrosis sépticas, uno en el grupo de control y otro en el grupo de estudio, y en las otras 2 el defecto segmentario fue de 8 y 9 cm, uno en el grupo de control y otro en el grupo de estudio. En los 4 casos de seudoartrosis, se realizó decorticación y aporte de Osigraft®, con lo que, finalmente, se consiguió la consolidación en todos ellos. Los gestos quirúrgicos adicionales aparecen en la tabla 4.

El índice de procedimientos quirúrgicos por paciente fue 2,9 (intervalo, 2-6). Las complicaciones en la zona dadora se muestran en la tabla 5. La infección necesitó dos limpiezas quirúrgicas y el hematoma se trató mediante su drenaje.

Los parámetros clínicos midieron la pérdida hemática en mililitros, el tiempo de cirugía en minutos y la estancia hospitalaria en días (tabla 6). En el grupo de estudio los valores fueron significativamente inferiores que los del grupo de control. La pérdida hemática fue de 183 ml frente a 342 ml en el grupo tratado con injerto. Disminuyó el tiempo quirúrgico, así como la estancia hospitalaria que fue de 4 días.

Se evaluaron los siguientes parámetros radiográficos en la zona de compresión, puente óseo en un plano, en dos y

Tabla 1 Diagnóstico de los pacientes

	Grupo control	Grupo de estudio
Seudoartrosis séptica	10	8
Osteomielitis crónica	2	4
Postraumáticas	3	2

Tabla 2 Magnitud del defecto óseo

	Grupo control	Grupo de estudio
5-6 cm	4 (26,6%)	5 (35,5%)
6-7 cm	6 (39,6%)	5 (35,5%)
7-8 cm	3 (19,8%)	2 (14,2%)
8-9 cm	2 (13,3%)	2 (14,2%)

Tabla 3 Complicaciones totales

	Grupo control	Grupo de estudio
Invaginación cutánea	2 (13,3%)	0
Seudoartrosis	2 (13,3%)	2 (14,2%)
Rígidez articular del tobillo	2 (13,3%)	3 (21,3%)
Anquilosis del tobillo	1 (6,6%)	2 (14,2%)
Desviación del segmento transportado	0	1 (7,1%)
Valgo tibial mayor de 10°	1 (6,6%)	1 (7,1%)
Recurvatum tibial mayor de 10°	1 (6,6%)	2 (14,2%)
Retracción del tendón de Aquiles	1 (6,6%)	2 (14,2%)
Infección grave de clavo-piel	2 (13,3%)	1 (7,1%)
Lesión vascular	1 (6,6%)	0

Tabla 4 Gestos quirúrgicos adicionales

	Gesto quirúrgico
Invaginación cutánea	Resección de piel y colgajo fasciocutáneo
Seudoartrosis	Decorticación y aporte de Osigraft®
Desviación del segmento transportado	Reducción quirúrgica
Valgo tibial mayor de 10°	Osteotomía varizante
Recurvatum tibial mayor de 10°	Osteotomía de extensión
Retracción del tendón de Aquiles	Alargamiento del tendón de Aquiles
Infección grave de clavo-piel	Retirada de clavo
Lesión vascular	Bypass con safena

Tabla 7 Parámetros radiológicos

	Grupo control	Grupo de estudio
3 meses de evolución	342	183
Puente en 1 plano	4 (26,6%)	3 (21,4%)
Puente en 2 planos	2 (13,3%)	1 (7,1%)
Puente en 3 planos	0	0
5 meses de evolución		
Puente en 1 plano	10 (66,6%)	9 (63,1%)
Puente en 2 planos	8 (52,8%)	6 (42,6%)
Puente en 3 planos	7 (46,2%)	6 (42,6%)
7 meses de evolución		
Puente en 1 plano	13 (85,8%)	
Puente en 2 planos	13 (85,8%)	
Puente en 3 planos	13 (85,8%)	

Tabla 5 Complicaciones en la zona dadora. Grupo control

Dolor persistente	2 (13,3%)
Hematoma	1 (6,7%)
Parestesias	2 (13,3%)
Infección	1 (6,7%)

Tabla 6 Parámetros clínicos

	Grupo control	Grupo de estudio
Pérdida hemática (ml)	342	183
Tiempo quirúrgico (min)	85	53
Estancia hospitalaria (días)	6	4

en tres a los 3, 5 y 7 meses (tabla 7). Los datos demostraron la similitud de resultados en ambos grupos. Por último, se valoraron los parámetros funcionales, como la capacidad de marcha con carga, dolor con la carga y dolor en la zona dadora del injerto (tabla 8). En el grupo control persistieron las molestias en la zona dadora a los 6 meses en 3 pacientes y en 2 pacientes persistía a los 12 meses. En cuanto a la marcha y el dolor con carga, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Discusión

El tratamiento de los defectos óseos segmentarios en la tibia secundarios a pérdidas traumáticas, osteomielitis o seudoartrosis se realiza, normalmente, mediante el aporte de injerto óseo autólogo, el injerto libre vascularizado o con peroné local. Cuando el defecto es pequeño, estas técnicas consiguen una tasa alta de éxitos. Sin embargo, en casos de importantes pérdidas óseas, se ven condicionadas por la disponibilidad limitada de autoinjerto en pacientes ya cas-

Tabla 8 Parámetros funcionales

	Grupo control	Grupo de estudio
Marcha		
Carga parcial	11 (72,6%)	12 (85,2%)
Carga total	10 (66,6%)	11 (78,1%)
Dolor con la carga		
Ninguno	8 (52,8%)	10 (71,2%)
Moderado	8 (52,8%)	6 (42,6%)
Severo	1 (6,6%)	1 (7,1%)
Dolor en zona dadora		
1 mes	10 (66,6%)	
3 meses	7 (46,2%)	
6 meses	3 (19,8%)	
9 meses	2 (13,3%)	
12 meses	2 (13,3%)	

tigados por varias intervenciones, la morbilidad de la zona donante y el riesgo de fractura de un injerto vascularizado que tarda muchos meses en hipertrofiarse suficientemente⁵. Como alternativa a estas técnicas hemos utilizado el transporte óseo como método de elección, siempre que las partes blandas y la cobertura cutánea puedan distenderse y contener el segmento neiformado. Sistématicamente aporamos injerto en la zona de compresión para favorecer la consolidación. Dicho gesto quirúrgico no está exento de complicaciones, como dolor, parestesias, pérdida hemática e infección⁶⁻⁸.

En nuestro estudio tuvimos 2 seudoartrosis en cada grupo, 2 en las que la etiología fue seudoartrosis séptica y las otras 2 en las que el defecto fue de 8 y 9 cm. En los primeros 2 casos eran pacientes sometidos a varias cirugías previas y con mal estado de las partes blandas. En los 2 casos con defecto óseo grande la falta de consolidación pudo ser debida a la magnitud de la pérdida ósea y el excesivo tiempo que transcurrió desde el comienzo de la distracción hasta que el fragmento llegó a la zona de atraque. Periodo que los extremos óseos están completamente desvasculariza-

dos. La consolidación fue similar en ambos grupos: el 86,6% en el grupo control (13 casos) y el 85,6% en el grupo de estudio (12 casos). No ha habido diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a la incidencia de complicaciones totales. En el grupo control hay que destacar las complicaciones de la zona dadora del injerto (crestilíaca), que no las presentó el grupo de estudio. En 2 casos el dolor es persistente y en 2 no han desaparecido las parestesias. La infección requirió dos gestos quirúrgicos adicionales.

Analizando los resultados clínicos, encontramos que la pérdida hemática fue inferior en el grupo tratado con Osigraft®, así como el tiempo quirúrgico. La estancia hospitalaria disminuyó significativamente en este grupo: 4 frente a 6 días en el grupo tratado con injerto. No encontramos diferencias en los parámetros radiográficos ni en los funcionales, con excepción de los ya comentados en la crestilíaca.

Al revisar la bibliografía, no hemos encontrado ningún estudio similar al nuestro, por lo que no podemos comparar nuestra serie con otras de las mismas características. Los trabajos publicados versan sobre el uso de la BMP-7 en la seudoartrosis de tibia¹⁰⁻¹⁴ y en el coste-efectividad que supone utilizar dicho producto^{9,15,16}. Nuestro estudio ha demostrado resultados clínicos equivalentes en los dos grupos y tasas de eficacia globales comparables para el autoinjerto y para la BMP-7. A la vista de los resultados obtenidos, el uso de Osigraft® en la zona de compresión del transporte estimula la consolidación de la misma manera que el aporte de injerto óseo autólogo, pero evita la morbilidad que supone su obtención de la crestilíaca.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. De Coster T, Gehlert R, Mikola E, Pirela-Cruz MA. Management of posttraumatic segmental bone defects. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004;12:28-38.
2. Green SA. Skeletal defects: A comparison of bone grafting and bone transport for segmental skeletal defects. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;301:111-7.
3. Ilizarov GA. The main principles of transosseous compression and distraction osteosynthesis. *Ortop Traumatol Protez.* 1971; 32:7-11.
4. Green SA, Jackson JM, Wall DM, Marinow H, Ishkhanian J. Management of segmental defects by the Ilizarov intercalary bone transport method. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;280:136-42.
5. Luna González F, López Arévalo R, De Santos De La Fuente J, Urbano Labajos V. Transporte óseo segmentario en el tratamiento de defectos óseos intercalares con un fijador monolateral. *Rev Fijación Externa.* 1998;4:9-14.
6. Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, Bucknell AL, Davino NA. Complications of iliac bone graft harvesting. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;329:300-9.
7. Goulet JA, Senunas LE, Desilva GL, Greenfield ML. Autogenous iliac crest bone graft. *Clin Orthop Relat Res.* 1997;339:76-81.
8. Gupta AR, Shah NR, Patel TC, Grauer JN. Perioperative and long-term complications of iliac crest bone graft harvesting for spinal surgery: a quantitative review of the literature. *Int Med J.* 2001;8:163-6.
9. St John T, Vaccaro A, Sah A, Schaefer M, Scott B. Physical and monetary costs associated with autogenous bone graft harvesting. *Am J Orthop.* 2003;32:18-23.
10. Friedlaender GE, Clayton CP, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, et al. Osteogenic protein-1 in the treatment of tibial nonunions. A prospective randomized clinical trial comparing rhOP-1 with fresh bone autograft. *J Bone Joint Surg (Am).* 2001;83-A Suppl:151-8.
11. Salkeld SL, Patron L, Robert L, Barrack M, Cook SD. The effect of osteogenic protein-1 on the healing of segmental bone defects treated with autograft or allograft bone. *J Bone Joint Surg (Am).* 2001;83-A:803-16.
12. Ronga M, Baldo F, Zappala G, Cherubino P. Recombinant human bone morphogenetic protein-7 for treatment of long bone non-union: An observational, retrospective, non-randomized study of 105 patients. *Injury, Int J Care Injured.* 2006;37 Suppl:S51-6.
13. Kanakaris NK, Calori GM, Verdonk R, Burssens P, De Biase P, Capanna R. Application of BMP-7 to tibial non-unions: a 3-year multicenter experience: *Injury, Int J Care Injured.* 2008;39 Suppl 2:S83-90.
14. Calori GM, Tagliabue L, Gala L, D'Imporzano M, Peretti G, Alabisatti W. Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions: a prospective randomised clinical study on 120 patients. *Injury, Int J Care Injured.* 2008;39:1391-402.
15. Garrison KR, Donell S, Ryder J, Shemilt I, Mugford M, Harvey I, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of bone morphogenetic proteins in the non-healing of fractures and spinal fusion: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2007; 11:1-150.
16. Dahabreh Z, Calori GM, Kanakaris NK, Nikolaou VS, Giannoudis PV. A cost analysis of treatment of tibial fracture non-union by bone grafting or bone morphogenetic protein-7. *Int Orthop.* 2009;33:1407-14.