

PROTEÍNA OSTEOGÉNICA TIPO 1

Experiencia con BMP-7 en el tratamiento de las seudoartrosis infectadas

S. Cervelló López*, T. Mut Oltra y J. Colado Domínguez

Unidad de Sépticos, Hospital Universitario la Fe, Valencia, España

PALABRAS CLAVE

Proteína ósea
morfogenética 7;
BMP-7;
Proteína;
Humano;
Regeneración ósea;
Efecto fármacos

Resumen

Objetivo: Analizar los resultados del uso de la BMP-7 en seudoartrosis infectadas.

Material y métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de 45 pacientes con seudoartrosis sépticas en los que se aplicó la BMP-7 entre los años 2003 y 2006. El estudio de la consolidación ósea se confirmó mediante estudios radiográficos en cuatro proyecciones 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses tras la intervención. Se tomaron en todos los casos cinco cultivos intraoperatorios, incluidos entre las diferentes variables en estudio en la hoja de recogida de datos que se analizaron estadísticamente.

Resultados: Se obtuvo la consolidación en el 70% de los pacientes con una media de 5 meses. En el 30% restante, más del 60% de los pacientes continuaban con la infección activa.

Conclusiones: La BMP-7 es un buen osteoinductor óseo si se sigue estrictos criterios de selección. La infección activa impide que funcione correctamente.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: silcervello@ono.com (S. Cervelló López).

KEYWORDS

Bone morphogenetic protein-7;
BMP-7;
Protein/ human;
Bone regeneration;
Pharmacological effect

Experience with BMP-7 in the treatment of infected pseudarthrosis**Abstract**

Objective: To analyze the results of the use of bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) in infected pseudarthrosis.

Material and methods: We performed a descriptive, retrospective study of 45 patients with septic pseudarthrosis who were treated with BMP-7 between 2003 and 2006. Bone consolidation was confirmed through radiographic studies in four projections at 2, 4, 6, 8 and 12 months after the intervention. In all patients, five intraoperative cultures were taken and were included among the study variables in the data collection sheet used in the statistical analysis.

Results: Bone consolidation was achieved in 70% of the patients at a mean of 5 months. In the remaining 30% more than 60% of the patients continued to show active infection.

Conclusions: BMP-7 is a good osteoinducer under rigid selection criteria. Active infection blocks its effectiveness.

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

Introducción

Actualmente, uno de los mayores retos en cirugía ortopédica es el manejo de los defectos óseos postraumáticos¹, generalmente como consecuencia de fracturas abiertas con importante afección de las partes blandas, que suelen desembocar en seudoartrosis sépticas postraumáticas. Cuando los tratamientos convencionales no bastan o cuando, pese a actuar correctamente, no se obtiene la consolidación deseada, son precisos materiales con propiedades osteoconductivas, osteogeneradoras y osteoinductivas²⁻⁵. Urist⁶ descubrió que el hueso desmineralizado era capaz de inducir la aparición de ósculos maduros; llamó al factor causante de este efecto *bone morphogenetic protein* (BMP), aunque no todas las BMP son proteínas osteoinductoras con la finalidad de la diferenciación celular osteoblástica, y además pueden diferir en su localización y sus efectos en el organismo. Actualmente se considera osteoinductores los subtipos de BMP 2, 4, 6 y 7.

El objetivo de este trabajo es revisar los resultados obtenidos en nuestros pacientes con seudoartrosis séptica tratados con la BMP-7 para obtener la consolidación ósea.

Material y método

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo de 45 casos diagnosticados de seudoartrosis séptica tratados con BMP-7 en la Unidad de Sépticos del Hospital la Fe de Valencia entre los años 2003 y 2006. Seguimos un protocolo para la utilización de BMP-7 con criterios de inclusión y exclusión aprobados por la FDA tras el trabajo de Friedlaender et al⁷ (tabla 1), el Osigraft®: 3,5 mg de BMP-7 por 1 g de colágeno tipo I.

Inicialmente la muestra era de 45 casos, pero se excluyó del estudio a 2 pacientes, uno de ellos debido al fallecimiento por causas ajenas a la afección en estudio y el otro por pérdida durante el seguimiento, por lo que el número definitivo fue 43 casos. La muestra quedó finalmente com-

puesta por 28 varones y 15 mujeres, con una media de edad de 45 (intervalo, 16-72) años. La localización de la seudoartrosis séptica fue en 19 casos en la tibia, seguidos de 11 casos en fémur. El resto quedó repartido en 8 casos de húmero, 2 casos vertebrales y de peroné y 1 de clavícula. El 65%

Tabla 1 Protocolo de inclusión y exclusión de la BMP-7

Criterios de exclusión	Criterios de inclusión
Pacientes con esqueleto inmaduro	Seudoartrosis de huesos largos (preferentemente tibia)
Pacientes con graves lesiones de partes blandas	Ausencia de consolidación de más de 9 meses de evolución que no ha mejorado en los últimos 3 meses (definición de seudoartrosis establecida de la FDA, 1986)
Seudoartrosis en fracturas patológicas (neoplasias o enfermedades metabólicas)	Intervenidos en más de tres ocasiones con técnicas convencionales
Pacientes que reciban radiaciones, quimioterapia, inmunosupresores o tratamiento con esteroides	Reducción de los fragmentos, descorticación, resección de tejido fibroso y aporte de injerto óseo con estabilización del foco de fractura
Pacientes incluidos en otro estudio parecido	Opcionalmente, estimulación eléctrica o por ultrasonidos
Pacientes con seudoartrosis congénita de tibia	
Pacientes con neuropatía	
Pacientes con seudoartrosis en más huesos	
Pacientes con sensibilidad conocida al colágeno u otras enfermedades autoinmunitarias	
Embarazadas	

de los pacientes (28 casos) presentaba clínica de seudoartrosis séptica (inestabilidad, dolor, tumefacción y supuración), mientras que no se objetivaron signos clínicos en la exploración de los demás.

El mecanismo de lesión inicial fue un accidente de tráfico en el 60% de los casos, y en más del 50% de la muestra se diagnosticó como fractura abierta de grados II o III, según la clasificación de Gustilo. No hubo diferencias significativas entre extremidades derechas e izquierdas afectas.

Muchos de los pacientes remitidos habían sido intervenidos en múltiples ocasiones y con diferentes técnicas, por lo que homogeneizar en una misma técnica quirúrgica a todos ellos es complicado, y obviamente se los estudió individualmente. De hecho, la mayor parte de la muestra, 29 pacientes, acudió remitida desde otros centros sanitarios.

Intentamos realizar una técnica quirúrgica lo más parecida en todos los casos, en uno o en dos tiempos quirúrgicos, dependiendo del paciente; se la incluyó como una variable más en estudio, aunque la técnica más usual fue en dos tiempos (figs. 1 y 2). En nuestro protocolo quirúrgico segu-

mos el mismo proceso de estabilización de la fractura, control de la infección, reparación de partes blandas y reconstrucción ósea cuando era posible. Asimismo aplicamos "la regla de los cinco cultivos", tomando cinco cultivos por paciente en el mismo acto quirúrgico, en distintos puntos y localizaciones.

La técnica quirúrgica se basó en el desbridamiento del tejido fibroso, necrótico o esclerótico y descorticación amplia para que la proteína entrase en contacto directo con el hueso sanguíneo y con el tejido óseo viable. A continuación se realizó la fijación ósea apropiada a cada caso, se redujo el defecto y se llenó de injerto autólogo. Se irrigó y aspiró hasta conseguir que la zona quirúrgica quedase seca. En ese mismo momento se preparó el producto mezclado y reconstituido del vial con una cucharilla, y se aplicó en la zona preparada del lecho quirúrgico. La cantidad de material que utilizar debe ser aproximadamente igual al tamaño del defecto óseo. Como detalle quirúrgico, no debe realizarse succión ni irrigación en el campo quirúrgico una vez implantado el Osigraft® para evitar que se desplacen las partículas del

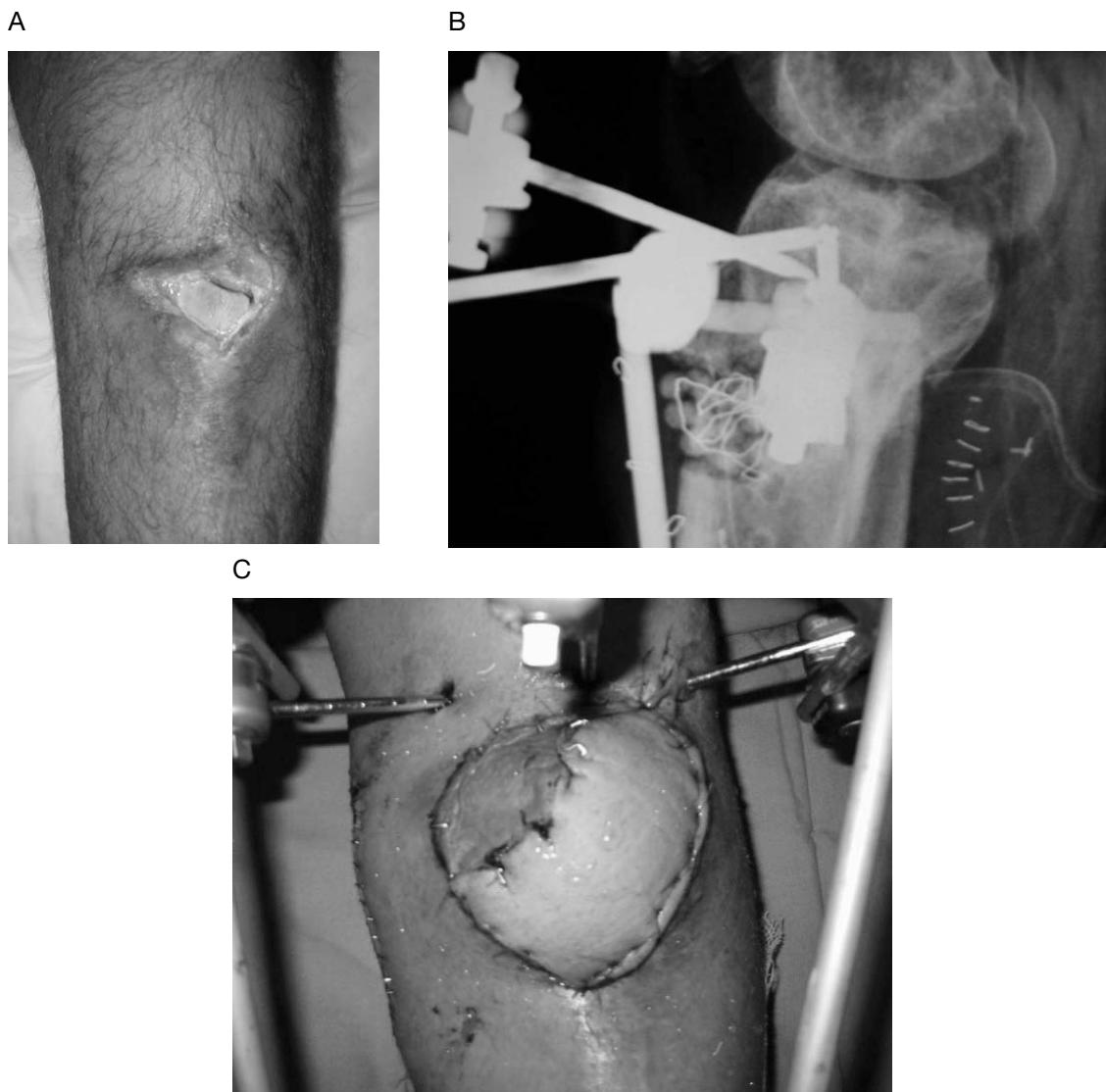


Figura 1 Primer tiempo, limpieza, estabilización y cobertura cutánea.



Figura 2 Segundo tiempo, Osigraft® con injerto autólogo.

producto y se produzca una osificación ectópica. A continuación, cerramos por planos. El objetivo principal de implantar el producto después de todas las manipulaciones pertinentes, una hemostasia adecuada y un cierre de las partes blandas es contener el material en la zona del defecto.

Se empleó isquemia de la extremidad afecta y, una vez tomados los cultivos intraoperatorios, se dieron las primeras dosis de antibióticos de amplio espectro, para luego ajustar el tipo y la dosis de antibioterapia intravenosa, una vez conocidos los resultados durante 3 semanas. Se continuó con antibioterapia oral de mantenimiento durante 5 semanas más.

El tiempo de seguimiento fue una media de 10 meses, con visitas 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses tras la operación. En

cada visita se solicitaron estudios radiográficos con proyecciones anteroposteriores, laterales y oblicuas al foco de seudoartrosis. Además, se vigiló el estado clínico, la evolución y los parámetros analíticos de cada paciente, centrándose sobre todo en la serie blanca leucocitaria, la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular.

Se diseñaron unas hojas de recogida de datos de los pacientes en las que se incluyeron, entre otras variables destacables, la consolidación ósea y la media del tiempo de ésta, los cultivos tomados, el tiempo quirúrgico, las complicaciones, la clínica séptica y la vuelta a la función.

Antes de proceder al análisis estadístico, se efectuó una depuración de los datos con el fin de corregir errores de transcripción.

Resultados

La consolidación se objetivó mediante la formación de puentes óseos en el foco de seudoartrosis (fig. 3) en las cuatro proyecciones radiográficas señaladas. En 30 casos

A



B



Figura 3 Puentes óseos en el foco de seudoartrosis.

(70%) se obtuvo la consolidación ósea deseada. Por el contrario, en los 13 casos restantes no se observó ningún signo de consolidación. El tiempo de consolidación de los casos en que se produjo fue una media de 5 ± 2 (2-12) meses.

Dieron positivo en los cultivos tomados intraoperatoriamente 33 pacientes; de éstos, se contabilizaron 72 cultivos positivos (regla de los cinco cultivos), y aparecieron 16 microorganismos diferentes en el recuento final. Se contabilizó un mismo microorganismo por caso aunque hubiese dado positivo en varios cultivos del mismo paciente, los demás microorganismos diferentes se contabilizaron indistintamente. El más común fue *Saphylococcus coagulasa negativo* en 14 pacientes, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* y *Saphylococcus aureus* en 13 cultivos positivos por cada paciente (tabla 2).

Se registraron 5 complicaciones intraoperatorias, 4 por lesiones vasculonerviosas y una por mala implantación de la BMP-7 que resultó en una osificación ectópica. Entre las complicaciones postoperatorias, la más frecuente fue la infección persistente (7 casos). Además, 5 casos presentaron problemas de dismetría en una extremidad inferior > 3 cm, que requirieron diferentes ortesis para compensar la marcha; 3 casos requirieron una artrodesis tibioastragalina como solución definitiva, debido al defecto de consolidación y el dolor constante; en otros 3 casos se recurrió a la amputación de la extremidad, tras numerosas cirugías y la imposibilidad de recuperar cualquier función.

Por las especiales y variadas afecciones de estos pacientes, resulta difícil valorar resultados clínicofuncionales con homogeneidad, aunque 26 pacientes (el 60% del total) pudieron volver con normalidad a sus actividades cotidianas y reincorporarse al mundo laboral. Las encuestas subjetivas de los pacientes catalogaban el 75% como resultados buenos.

Tabla 2 Bacteriología de la población estudiada

Microorganismo	n (%)	Acumulado, %
<i>Saphylococcus coagulasa negativo</i>	14 (19,4)	19,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (18)	37,5
<i>Saphylococcus aureus</i>	13 (18)	55,5
<i>Enterobacter</i> spp.	8 (11,1)	66,6
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	4 (5,5)	72,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (4,1)	76,2
<i>S. epidermidis</i>	3 (4,1)	80,3
<i>Streptococcus</i> spp.	3 (4,1)	84,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (2,7)	87,1
<i>Escherichia coli</i>	2 (2,7)	89,8
<i>Corynebacterium</i>	2 (2,7)	92,5
<i>Serratia marcescens</i>	1 (1,3)	93,8
Bacilos	1 (1,3)	95,14
<i>Morganella morganii</i>	1 (1,3)	96,4
Enterococos	1 (1,3)	98,7
<i>Acinetobacter</i>	1 (1,3)	
Total	72 (100)	100

Encontramos una asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre la falta de consolidación ósea y las complicaciones con infección persistente y la clínica del paciente. No se encontró ninguna asociación estadística entre la variable consolidación y el tiempo quirúrgico del paciente. Los riesgos de falta de consolidación fueron 21 y 32 veces mayores en los pacientes que presentaban clínica de seudoartrosis séptica ($p < 0,019$) a la exploración y complicaciones con infección persistente ($p < 0,004$).

Discusión

Desde la publicación de Friedlaender et al⁷, se abrieron nuevas vías de investigación y numerosos estudios clínicos sobre las BMP⁸. Cheng et al⁹ describieron los diferentes efectos osteogénicos de los 14 subtipos distintos de BMP humanas y sus potenciales efectos sinérgicos en la osteogénesis, y llegaron a la conclusión de que la osteogénesis depende no sólo del tipo de BMP utilizada o de la combinación de los distintos subtipos de BMP, sino también del número de células madre presentes. No obstante, aún hay lagunas en el uso y el estudio de las BMP y no hay unanimidad en la valoración y la utilización de BMP en los pacientes. Por su parte, Chen et al¹⁰ demostraron la capacidad de la BMP-7 de formar hueso en infecciones crónicas activas en defectos óseos estabilizados en fémures de ratones a los que se había infectado previamente con cepas de *S. aureus*. Concluyeron que la BMP mantiene intacta su capacidad osteoinductiva en infecciones crónicas con fijación interna, sin necesidad de extraer la osteosíntesis femoral, y dependiendo en gran parte de la dosis de rhBMP-7 utilizada. No encontraron diferencias significativas al comparar la extremidad contralateral intacta y la consolidación del fémur afecto en el que se utilizó BMP combinada con antibiótico, y obtuvieron resultados ligeramente peores (diferencias significativas) al comparar la consolidación con BMP del fémur afecto sin antibióticos con el lado intacto.

En nuestra revisión observamos una asociación estadísticamente significativa entre la falta de consolidación ósea y las variables complicaciones con infección persistente y clínica de seudoartrosis séptica del paciente. Además presentaban entre 32 y 21 veces más riesgo de no consolidar que los pacientes sin estas variables. Aunque no se objetivó relación entre la falta de consolidación y la variable cultivos positivos, esto pudo deberse en gran parte a los sesgos de nuestro estudio, a saber: muestra heterogénea, tamaño muestral, falsos positivos y negativos, pacientes remitidos ya en tratamiento, pacientes con anteriores limpiezas quirúrgicas y contaminaciones. No obstante, con estos resultados podríamos decir que la infección impide la correcta función osteogénica y osteoinductora de la BMP-7. Esto incluye que el área de aplicación sea viable y esté bacteriológicamente limpia y bien vascularizada, y que se realice una adecuada estabilización dinámica de la fractura para un correcto uso de la BMP.

A pesar de que no hallamos diferencias significativas entre la realización de un tiempo o dos tiempos quirúrgicos y que no se encontró ningún estudio comparativo de ambas sobre la utilización de la BMP de suficiente impacto, preferimos realizar de inicio a todo paciente con antecedente de

fractura abierta o clínica y infección persistente la opción en dos tiempos, antes que en un único tiempo quirúrgico. Éste es otro sesgo, ya que de entrada se optaba por la reacondicionamiento de un único tiempo en algunos pacientes remitidos de otros centros con intervenciones previas de limpieza y sin clínica o en casos con antecedentes de fracturas cerradas. Para decir esto nos basamos en los principios de estabilización y limpieza del lecho quirúrgico, y esto se consigue con mayor eficacia mediante dos tiempos, pues se deja un lapso entre uno y otro acto quirúrgicos para el uso de antibioterapia específica.

En varios trabajos^{7,11} se compara a los pacientes tratados únicamente con BMP-7 con grupos control tratados con autoinjerto, aloinjerto o nada. En esos trabajos se comentan los beneficios del uso de BMP sola respecto al del autoinjerto, con menos morbilidad (menor tasa de infección local, disminución en la pérdida de sangre, menor dolor crónico y riesgo de fracturas de la zona donante, entre otros).

Otro estudio¹¹ ha demostrado que no se dan mejores porcentajes de consolidación ósea utilizando la BMP que con otras técnicas convencionales en el tratamiento de fracturas agudas recientes. Las BMP participan activamente en la diferenciación de células mesenquimales progenitoras a preosteoblastos y de preosteoblastos a osteoblastos, por lo que es necesario que haya un número suficiente de células madre pluripotenciales locales¹² para el correcto funcionamiento de las BMP. No olvidemos que la BMP es un osteoinductor que necesita de células madre osteoprogenitoras con receptores para transmitir su señal osteoinductora y ser capaz de proliferar y diferenciarse en células formadoras de hueso. Durante ese proceso se produce una cascada de BMP¹³ cuyos papel específico e interrelaciones con cada una de ellas aún son desconocidos.

Dicho esto, en situaciones clínicas de curación de "fracturas normales" en las que predominan las células preosteoblásticas, la mayoría de las BMP son adecuadas para promover la cascada de la osteogénesis. En las otras situaciones en que el proceso de curación no sigue la evolución esperada debido a intervenciones previas, infecciones crónicas, mala vascularización, enfermedades de base u otras, es posible que no se encuentren en cantidad adecuada células osteoprogenitoras, sin las cuales las BMP no pueden realizar su acción osteoinductora. Por eso, en nuestra experiencia, aplicamos trasplante de hueso autólogo conjuntamente con la BMP-7 para aumentar las probabilidades de consolidación ósea, especialmente en pacientes operados varias veces y con una larga evolución de falta de consolidación de sus fracturas.

No encontramos ninguna complicación importante en los casos en que se utilizó autoinjerto, a diferencia de algunos artículos, exceptuando el razonable dolor de la zona donante durante un tiempo considerado normal, pero no se constató infección, fractura u otras complicaciones. Por lo cual, tras la revisión de la literatura y la propia experiencia, la aplicación de la BMP-7 junto con el autoinjerto es beneficiosa, y en los casos complejos no se debe sustituir el uso de BMP por el autoinjerto, sino complementar y combinar al arsenal terapéutico disponible (fig. 4).

Otros autores¹⁴ señalan el beneficio de usar BMP conjuntamente con aloinjerto para el tratamiento de los defectos óseos. Esto puede ser de utilidad en pacientes en que no se pueda extraer injerto autólogo de hueso por diferentes razones, y así se dispone de alternativas eficaces y seguras para estos casos.

La regeneración de hueso es un importante objetivo en cirugía ortopédica y traumatología. Los pacientes que su-

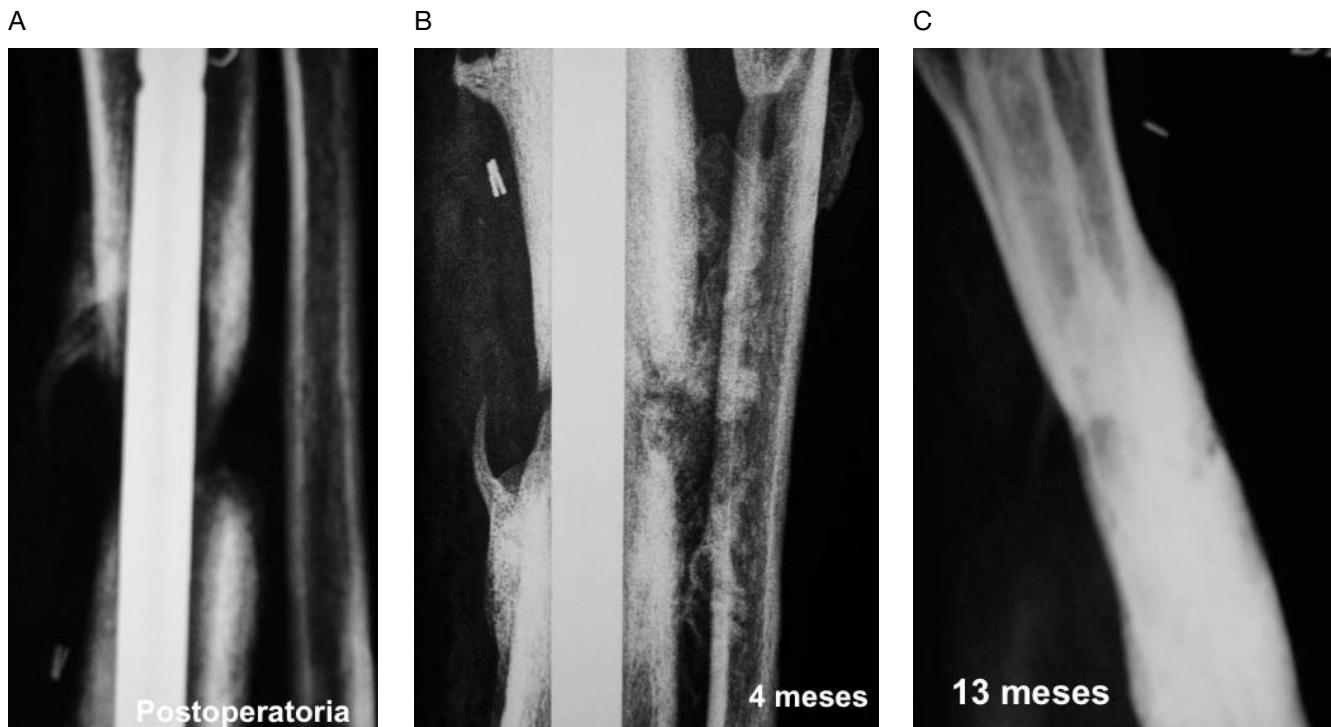


Figura 4 Seudoartrosis infectada. Imágenes secuenciales durante 13 meses.

fren traumatismos de alta energía con defectos de consolidación suelen ser varones jóvenes, y consecuentemente los costes médicos y socioeconómicos son elevados. No hay duda de que la BMP es un producto caro, pero no tanto si se compara su eficacia con el tiempo ahorrado de consolidación, el número de intervenciones previas sufridas y su resultado final con la vuelta a las actividades cotidianas de los pacientes. Además, su aplicación se extiende a otros campos que también requieren estímulo osteogénico, como las artrodesis espinales, las artroplastias totales y las intervenciones maxilofaciales y neuroquirúrgicas^{15,16}.

A pesar de los numerosos estudios y ensayos clínicos sobre las BMP, el conocimiento que se tiene de ellas es bastante escaso y requiere nuevas investigaciones para clarificar la cascada de las BMP en la osteoinducción, la interacción entre los distintos subtipos de BMP y los demás factores de crecimiento morfógenos y mitógenos. En nuestro estudio, se ha demostrado la seguridad y la eficacia de la BMP como osteoinductora en combinación con autoinjertos óseos, en la mayoría de los casos, en el tratamiento de la seudoartrosis de los diferentes huesos en pacientes humanos. La variables clínicas del paciente de seudoartrosis séptica e infección persistente se han asociado estadísticamente con el riesgo de falta de consolidación ósea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cervelló S. Osteítis postraumáticas y defectos óseos. Actualizaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Actualizaciones SECOT 2. Madrid: Elsevier; 2004. p. 37-52.
- Torner P. Conceptos actuales. Injertos, sustitutivos óseos y materiales en la cirugía reconstructiva del aparato locomotor. Curso Básico Fundación SECOT. Madrid: SECOT; 2005. p. 145-7.
- Forriol F. Combinación de sustitutos óseos osteoconductores, osteoinductores y componentes celulares. Ingeniería de tejido óseo. Injertos, sustitutivos óseos y materiales en la cirugía reconstructiva del aparato locomotor. Curso Básico Fundación SECOT. Madrid: SECOT; 2005. p. 147-59.
- Peddi AH. Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering regeneration. *Nat Biotechnol*. 1998;16:247-52.
- Peddi AH. Initiation of fracture repair by bone morphogenetic proteins. *Clin Orthop Relat Res*. 1998;355 Suppl:S66-72.
- Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965; 150:893-9.
- Friedlaender G, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, et al. Osteogenic Protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial non unions. A prospective randomized clinical trial comparing rhOp-1 with fresh bone autograft. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2001;83 Suppl 1:A151-8.
- McGee MA, Findlay DM, Howie DW, Carbone A, Ward P, Stamenkov R, et al. The use of OP-1 in femoral impaction grafting in a sheep model. *J Orthop Res*. 2004;22:1008-15.
- Cheng H, Jiang W, Phillips FM, Haydon RC, Peng Y, Zhou L, et al. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs). *J Bone Joint Surg*. 2003;85:A1544-52.
- Chen X, Schmidt AH, Tsukayama DT, Bourgeault CA, Lew WD. Recombinant human Osteogenic Protein-1 induces bone formation in a chronically infected, internally stabilized segmental defect in the Rat femur. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2006;88:A1510-23.
- Ristiniemi J, Flinkkilä T, Hyvönen P, Lakovaara M, Pakarinen H, Jalovaara P. RhBMP-7 accelerates the healing in distal tibial fractures treated by external fixation. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2007;89:B265-72.
- Guerado E, Díaz-Martín A, Arrabal MP. Células madre e ingeniería tisular ósea. Bases celulares y perspectivas terapéuticas. *Rev Ortop Traumatol*. 2003;47:362-74.
- Roldan JC, Jepsen S, Miller J, Freitag S, Rueger DC, Açıł Y, et al. Bone formation in the presence of platelet-rich plasma vs. bone morphogenetic protein-7. *Bone*. 2004;34:80-90.
- Lietman SA, Inoue N, Rafiee B, Deitz LW, Chao EY. The effect of recombinant human osteogenic protein-1 on allograft incorporation. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2005;87:B1292-7.
- Vaccaro AR, Anderson DG, Toth CA. Recombinant human Osteogenic Protein-1 (Bone Morphogenetic Protein-7) as an osteoinductive agent in spinal fusion. *Spine*. 2002;27:S59-65.
- Pengachary SS. Bone morphogenetic proteins: basic concepts. *Neurosurg Focus*. 2002;13:34-61.