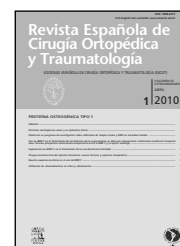


Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

www.elsevier.es/rot



PROTEÍNA OSTEOGÉNICA TIPO 1

Nuestra experiencia clínica en el uso de BMP-7

P. de Lucas* y A. Beano

Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Seudoartrosis;
Hueso largo;
BMP;
BMP-7

Resumen

Objetivo: analizar la eficacia clínica en tres centros hospitalarios de la BMP-7 en el tratamiento de la seudoartrosis de huesos largos.

Pacientes y método: Estudio multicéntrico (Hospital Ramón y Cajal de Madrid, Hospital La Fe de Valencia y Hospital Universitario La Paz de Madrid), con un total de 31 casos de seudoartrosis atrófica de los huesos largos.

Resultados: Si bien la muestra es muy heterogénea en cuanto a procedencia y las afecciones de los casos, se obtuvo un porcentaje elevado (77,8%) de buenos resultados, entendiéndose como tales la consolidación de la seudoartrosis.

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

KEYWORDS

Pseudoarthrosis;
Long bone;
BMP;
BMP-7

Our clinical experience of the use of BMP-7

Abstract

Objective: To analyze the clinical efficacy of BMP-7 in the treatment of pseudarthrosis of the long bones in three hospital centers.

Patients and methods: We performed a multicenter study (Hospital Ramón y Cajal, in Madrid, Hospital La Fe, in Valencia, Hospital Universitario La Paz, in Madrid) with 31 patients with atrophic pseudarthrosis of the long bones.

Results: Although the sample was highly heterogeneous in terms of the patients' origins and diseases, favorable results, defined as consolidation of pseudarthrosis, were obtained in a high percentage of patients (77.8%).

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablodelucas@telefonica.net (P. de Lucas).

Introducción

El tratamiento de las pseudoartrosis atróficas de los huesos largos es un reto que se puede plantear en cualquier momento y requiere un sistema para resolverlos. Aun así, en muchas ocasiones los resultados no son los esperados y es posible encontrarse con situaciones inexplicables y muy difíciles de resolver. La BMP-7 es un componente más en nuestras manos que puede resolver algunos de los casos hasta ahora más complicados, pero no podemos olvidar que el éxito del resultado final en el tratamiento de una pseudoartrosis se basa en mantener los principios quirúrgicos básicos, como el adecuado tratamiento de cualquier infección previa, la cobertura de las partes blandas, el aporte vascular al lugar de la pseudoartrosis y una osteosíntesis estable del foco de pseudoartrosis¹. La BMP-7 es un elemento más en el tratamiento de la falta de consolidación de las fracturas de los huesos largos, especialmente indicado cuando las posibilidades de obtener autoinjerto están limitadas o está contraindicado y cuando el paciente ha sufrido varias cirugías previas en las que ya se usó autoinjerto.

Pacientes y método

Estudio multicéntrico con BMP-7 para el tratamiento de la pseudoartrosis de los huesos largos en tres centros sanitarios. En todos los casos se solicitó a los pacientes el consentimiento informado, y en los casos en que la pseudoartrosis era de otra localización diferente de la tibia, se solicitó el uso compasivo de BMP-7.

En consonancia con la literatura, consideramos pseudoartrosis de una fractura como la ausencia de consolidación después de 9 meses y falta de desarrollo de callo óseo y de cirugía en los 3 meses anteriores a la inclusión en el estudio.

La población del Hospital La Fe analizada se compuso de 5 mujeres y 9 varones (media de edad, 51 años). En 3 casos un politraumatismo era causa inicial de las fracturas, 6 casos eran fracturas abiertas, 1 paciente tenía obesidad y 1 paciente era VIH positivo. Las 14 pseudoartrosis eran atróficas; en 1 caso se trató con doble dosis y los demás fueron tratados con una dosis. En tres ocasiones se utilizó injerto autólogo combinado con BMP-7, y todos los pacientes recibieron una osteosíntesis adecuada para garantizar la estabilidad del foco de fractura.

En el Hospital La Paz de Madrid, se incluyó a 3 mujeres y 1 varón (media de edad, 45 años). Todos presentaban pseudoartrosis atrófica. En todos los casos se usó la unidosis recomendada.

En el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, se trató a 5 mujeres y 6 varones (media de edad, 47 años). En 1 paciente se utilizó la proteína en dos ocasiones. La población comprendía 2 casos de politraumatismo y 1 paciente con obesidad mórbida. Las pseudoartrosis era atrófica en 8 y en 1 caso de pseudoartrosis tibial, hipertrófica. En 1 paciente empleamos doble dosis en una segunda reintervención.

Uno de los pacientes era un caso de relleno del trasfondo acetabular por artrosis de cadera secundaria a fractura de codo, con buen resultado en cuanto al relleno óseo del trasfondo acetabular.

Resultados

Los casos del Hospital La Fe de Valencia se consolidaron en una media de 22 semanas; ninguno de ellos requirió intervenciones secundarias. De los 4 casos del Hospital La Paz de Madrid, sólo se consolidó una fractura distal de húmero, y los otros casos requirieron ulteriores procedimientos.

De los 11 casos del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, no se consiguió la consolidación en 4 casos, que necesitaron posteriores procedimientos (tabla 1). La media para la consolidación también fue de 22 semanas. Además, todos los casos eran pseudoartrosis con ninguna cirugía previa (3 casos) o varias cirugías: media, 2,8 (1-6). Ningún caso presentaba una infección activa en el momento de la cirugía y siempre se optó por la síntesis más adecuada para mantener el foco estable de acuerdo con las preferencias de cada cirujano.

Del conjunto de 31 casos, con un seguimiento medio de 3,5 años, se consiguió la consolidación en el 77,42%. La falta de consolidación se relacionó con obesidad mórbida y síntesis inestable; en los demás no encontramos una causa específica del fracaso.

En todos los pacientes se consolidó después de nuevos procesos quirúrgicos, excepto la paciente con obesidad mórbida, que se describe a continuación. Era una mujer de 60 años, con antecedentes de obesidad mórbida, diabetes mellitus en tratamiento con antidiabéticos orales, insuficiencia renal y cardiorrespiratoria, que en 1999 fue atropellada, con fractura transversa del húmero y gran desplazamiento inicial de los fragmentos, que se consiguió sintetizar con un clavo de Seidel (fig. 1A). Se sustituyó la síntesis por un clavo cerrojado, que a su vez evolucionó a la pseudoartrosis. Aplicamos BMP-7 y siguió su evolución hacia la pseudoartrosis. La paciente fue sometida a varias cirugías y cambios de síntesis, con una evolución tórpida, por lo que en 2005 se decidió aplicar injerto bicortical de hueso de banco con un clavo endomedular y nueva colocación *in situ* de dos

Tabla 1 Localización de las pseudoartrosis tratadas

	Clavícula	Húmero	Radio-cúbito	Fémur	Tibia	Artrodesis de rodilla	Cirugía protésica	Otros
La Fe		4	1	6	4			
La Paz		2				1	1	
Ramón y Cajal	1	5	1	1	1	1	1	1

dosis de BMP-7, además de autoinjerto obtenido de la cresta ilíaca de la paciente (figs. 1B y C). La evolución fue mala, y hubo que retirar la síntesis, con limpieza del foco y colocación de fijador externo, que se tuvo que retirar por intolerancia. Se colocó una ortesis pero, ante los dolores que sufría, en marzo de 2009 se optó por un dispositivo central en el eje del húmero, cementado con un sucedáneo óseo (figs. 1D-F) (Kryptonite®). La paciente está asintomática desde entonces.

Otro fracaso fue una fractura periprotésica del fémur tratada mediante injerto bicortical, síntesis mediante placa, BMP-7 e inyección de médula ósea obtenida de la cresta ilíaca de la paciente.

Si bien la muestra es muy heterogénea en cuanto a procedencia y las propias afecciones de los casos, se obtuvo un porcentaje elevado (77,8%) de buenos resultados, entendiendo como tales la consolidación de la seudoartrosis.

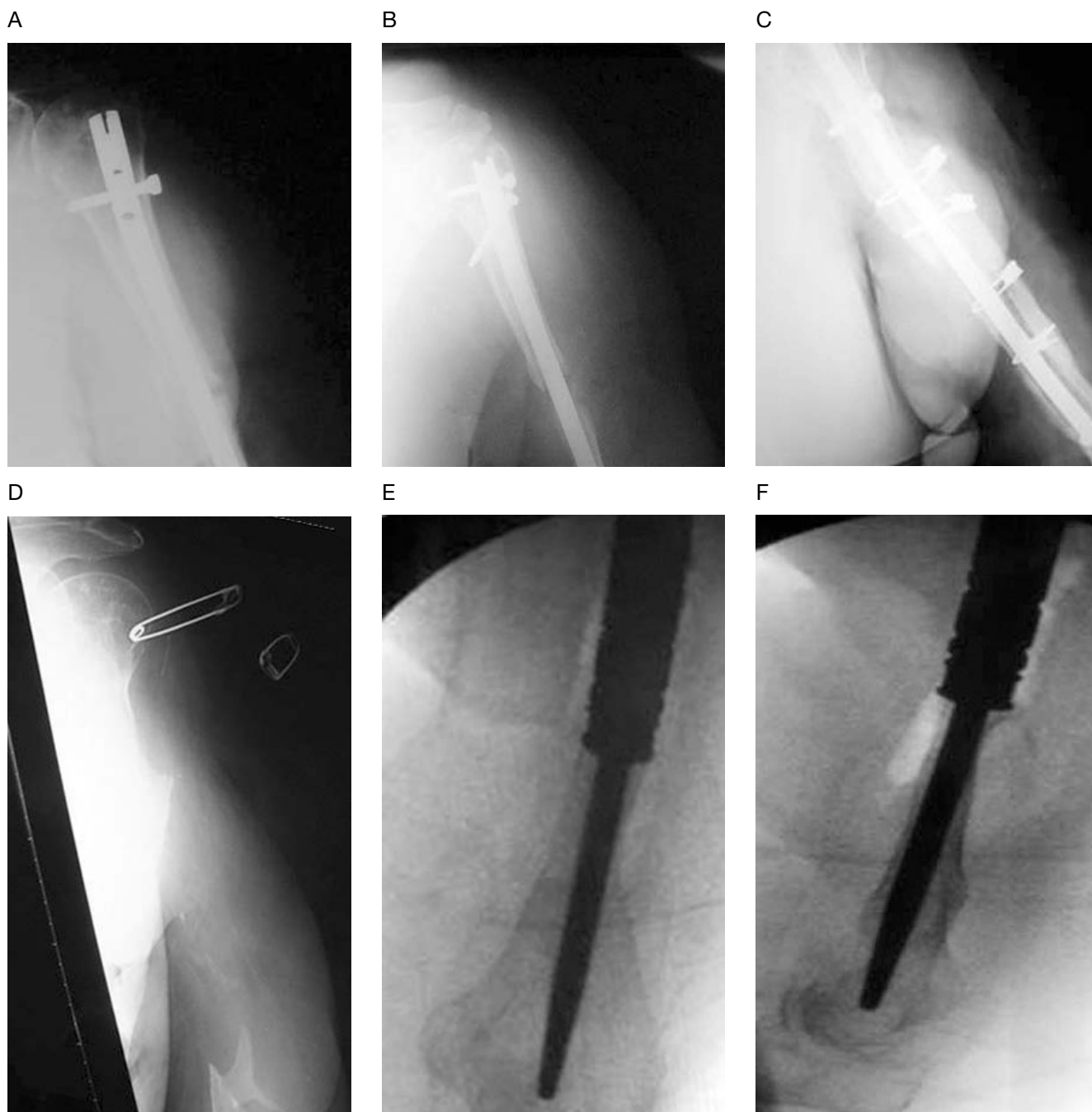


Figura 1 A: seudoartrosis de tercio medio de húmero. B: seudoartrosis después de la primera dosis de BMP-7. C: evolución después de la segunda intervención con dos dosis de BMP-7; osteólisis del tornillo de cerrojo distal. D: pérdida de sustancia entre los dos extremos del húmero. E y F: resultado final.

Discusión

Geensik et al², en un estudio prospectivo, aleatorizado y a doble ciego, demostraron la capacidad de la BMP-7 para reparar un defecto crítico en peronés de pacientes operados de osteotomía abierta de tibia con fibulectomía previa. El defecto óseo en el peroné de entre 1,5 y 2 cm de longitud no cura espontáneamente. Los defectos óseos se rellenaron en un grupo con BMP-7 y en otro con matriz ósea desmineralizada. En el grupo de BMP-7, el defecto se rellenó en 4 meses, mientras que en los que se utilizó solamente la matriz no se apreció ningún puente óseo del defecto.

Por otra parte, en otro estudio prospectivo aleatorizado, llevado a cabo con la aprobación de la FDA³, se comparó la eficacia y la seguridad de BMP-7 con la del injerto de hueso autólogo en el tratamiento de las pseudoartrosis de tibia³. Se incluyó a 122 pacientes con 145 pseudoartrosis de tibia tratadas en 17 hospitales de Estados Unidos. Se estableció que BMP-7 es segura y eficaz en el tratamiento de las pseudoartrosis de tibia y comparable al injerto de hueso autólogo. Además, frente al injerto de hueso autólogo, disminuyen la pérdida hemática, el riesgo de infección en el área donante y, en general, las complicaciones referidas a dicha área, así como el dolor y, por lo tanto, el uso de analgésicos postoperatorio.

Shimmin et al⁴ aplicaron BMP-7 en el tratamiento de pseudoartrosis en varios tipos de localizaciones (húmero, fémur, clavícula, escafoides, etc.); además de confirmar los hallazgos previos, ampliaron las posibilidades de uso de BMP-7 a otros segmentos del esqueleto. Algunos de dichos pacientes fueron tratados, además de con BMP-7, con otro tipo de factores comúnmente aceptados como coadyuvantes de la consolidación de las fracturas, como autoinjertos, aloinjertos óseos y materiales osteoconductivos, sin apreciar merma de la eficacia de BMP-7. Otros estudios apuntan la eficacia de BMP-7 en el raquis. Lane⁵ concluye que las BMP son osteoinductivas y que inducen la formación de hueso en las fusiones del raquis y en las fracturas, y Vaccaro et al⁶ compararon BMP-7 con el injerto autólogo de hueso, y concluyen que BMP-7 tiene una eficacia similar en la consecución de la artrodesis lumbar en pacientes con espondilolistesis degenerativa, sin efectos adversos locales atribuibles a la proteína. La BMP-7, además, favorece la incorporación de los aloinjertos⁷.

Si bien los resultados son prometedores, no faltan interrogantes sobre la dosis adecuada del producto y el momento de la cascada de consolidación en el cual actúa, además de aspectos técnicos como el manejo del producto sin necesidad de abrir el foco de fractura o el tipo de transportador más adecuado. Quizá la investigación en laboratorio, el tiempo y la experiencia clínica nos ayuden a responder a estos interrogantes. En cualquier caso, no se debe olvidar la necesidad de conseguir una síntesis adecuada del foco de pseudoartrosis, sin la cual estaremos abocados al fracaso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. De Lucas P. Tratamiento de las pseudoartrosis de tibia con enclavado endomedular. Manual de osteosíntesis dinámica. Barcelona: Masson; 2002.
2. Geensink RGT, Hoefnagels NHM, Bulstra SK. Osteogenic activity of OP1 bone morphogenic protein (BMP-7) in a human fibular defect. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1999;81:B710-8.
3. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, et al. OP-1 (BMP7) in the treatment of tibial non unions. A prospective randomized clinical trial comparing rh-OP1 with fresh bone autograft. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2001;83 Suppl 1:A151-8.
4. Shimmin A, Stuff S. Clinical use of recombinant human osteogenic protein 1 (rhOP-1). *Bone*. 1999;24:409-31.
5. Lane JM. Bone morphogenic protein science and studies. *J Orthop Trauma*. 2005;19 Suppl:17-22.
6. Vaccaro AR, Patel T, Fischgrund J, Anderson GD, Truumees E, Herkowitz H, et al. A 2-year follow-up pilot study evaluating the safety and efficacy of OP-1 putty (rhBMP-7) as an adjunct to iliac crest autograft in posterolateral lumbar fusions. *Eur Spine J*. 2004;14:623-9.
7. Soballe K, Jensen TB, Mouzin O, Kidder L, Bechtold JE. Differential effect of a bone morphogenetic protein-7 (OP-1) on primary and revision loaded, stable implants with allograft. *J Biomed Mater Res A*. 2004;71:569-76.