

PROTEÍNA OSTEOGÉNICA TIPO 1

Utilización de osteoinductores en niños y adolescentes

R. Huguet Carol*, I. Vilalta Vidal y A. Moratona Capdevila

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

BMP-7;
Ortopedia infantil;
Malformaciones
congénitas;
Escoliosis;
Seudoartrosis

Resumen

Objetivo: Revisar los resultados de Osigraft® (BMP-7) en el tratamiento de diferentes enfermedades en niños y adolescentes.

Pacientes y metodología: Analizamos a 25 pacientes con enfermedades muy diversas que hemos agrupado en 4 categorías: 12 casos de afección del raquis, 4 infecciones, 4 malformaciones congénitas y 5 seudoartrosis.

Resultados: No hemos documentado alteraciones por crecimiento anormal o deformidades angulares porque Osigraft® (BMP-7) se aplica lejos del cartílago de crecimiento. Tampoco hemos observado fiebre, reacciones cutáneas ni complicaciones infecciosas después del uso de Osigraft® (BMP-7).

Conclusiones: Osigraft® (BMP-7) puede tener un valor coadyuvante para conseguir la regeneración ósea en pacientes seleccionados.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rhuget@hsjdbcn.org (R. Huguet Carol).

KEYWORDS

BMP-7;
Child orthopedics;
Congenital
malformations;
Scoliosis;
Pseudarthrosis

Use of bone inductors in children and adolescents**Abstract**

Objective: To review the results of Osigraft® (BMP-7) in the treatment of distinct diseases in children and adolescents.

Patients and methodology: We analyzed 25 patients with highly diverse entities grouped into 4 categories: 12 cases of spinal disease, four infections, four congenital malformations and five cases of pseudarthrosis.

Results: We found no alterations due to abnormal growth or angular deformities because Osigraft® (BMP-7) was applied far from growth cartilage. No fevers, cutaneous reactions or infectious complications were observed after the use of Osigraft® (BMP-7).

Conclusion: Osigraft® (BMP-7) can be useful as a coadjuvant therapy to help achieve bone regeneration in selected patients.

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

Introducción

Se ha postulado que la vía de señalización de la diferenciación osteoblástica y la osteogénesis es una compleja cascada de expresión de BMP, que consiste en la interacción entre estas proteínas y otras moléculas de señalización y receptores¹. Es decir, la BMP como factor de crecimiento aislado favorece la osteoinducción, pero debemos recordar que la consolidación ósea se conseguirá con la conjugación de cuatro factores; disponer de unas células con potencial osteogénico, un sustrato o matriz que nos dé un soporte estructural, unos factores de crecimiento que son las señales que actuarán sobre la diferenciación celular y una estabilidad mecánica, y todo ello en un ambiente bien vascularizado (concepto del diamante). Las proteínas morfogénéticas óseas han mostrado resultados prometedores en modelos animales experimentales, y su eficacia clínica ha sido demostrada en el tratamiento de la seudoartrosis de tibia y en la fusión vertebral en adultos²⁻⁵.

El costo inicial elevado de las BMP parece estar compensado por la prevención de las complicaciones de la cirugía en relación con la extracción del injerto óseo de la cresta ilíaca^{6,7} y la capacidad para reducir el número de fracasos en la consolidación ósea. La utilización de las BMP en ortopedia pediátrica no es frecuente debido al posible efecto en las fisis adyacentes y a reacciones inesperadas. Sin embargo, se ha propuesto la utilización de BMP-7 en el tratamiento de la seudoartrosis congénita de tibia⁸. Motivados por los buenos resultados en los adultos, empezamos a utilizar la BMP-7 en nuestro servicio. El objetivo de esta revisión es determinar la eficacia clínica y la seguridad de la BMP en pacientes con esqueleto inmaduro.

Material y métodos

Hemos revisado retrospectivamente a 25 pacientes, 11 niños y 14 niñas, con edades comprendidas entre 10 y 23 años, con una media de 14 años en el momento de la cirugía, tratados con Osigraft® (BMP-7), entre los años 2003 y 2008. Las indicaciones fueron 10 escoliosis (4 secunda-

rias a neurofibromatosis, 3 tipo I y otra tipo II, 5 por rotura del material de instrumentación y 1 asociada a osteogénesis imperfecta), 2 seudoartrosis asociadas a espondilolistesis, 4 infecciones con seudoartrosis o dismetrías, 4 casos de malformaciones congénitas, 5 casos de seudoartrosis (2 de fémur en pacientes politraumatizados, una en displasia fibrosa poliostótica, un caso de seudoartrosis tras tratamiento de un osteoma osteoide y un caso de seudoartrosis de fémur en displasia congénita de cadera).

Las técnicas quirúrgicas empleadas en cada caso fueron valoradas individualmente según la necesidad en cada situación.

Osigraft® (BMP-7) se utilizó como coadyuvante en todas las cirugías realizadas mezclada con autoinjerto, hueso de banco congelado o ambos. En 18 casos se mezcló con injerto autólogo, en 2 casos se asoció con aloinjerto de banco y en 5, con autoinjerto y hueso de banco.

La media de tiempo de seguimiento fue 15 (intervalo, 4-30) meses.

El protocolo de utilización se diseñó según las primeras evidencias de la eficacia de la BMP-7 en adultos. Los padres de los pacientes dieron su consentimiento por escrito en todos los casos y se dispensó a través de la farmacia del hospital como medicación para uso compasivo.

Valoramos los resultados obtenidos en cuanto a la consolidación ósea y las complicaciones registradas.

Resultados

Para facilitar la interpretación de los resultados agrupamos las enfermedades en las siguientes categorías: columna vertebral, infecciones, malformaciones congénitas y seudoartrosis.

En los 3 casos de escoliosis asociada a neurofibromatosis tipo I, se realizó una fusión posterior instrumentada, con cruentación ósea e injerto óseo de banco y Osigraft® (BMP-7); la evolución fue satisfactoria. El otro paciente presentaba un neurofibroma en la zona de la concavidad sin deterioro medular, por lo que requirió de la colocación de un halo-silla durante 1 mes antes de la cirugía. Luego se realizó la fusión posterior instrumentada. A los 8 meses, presentó un

desanclaje de los implantes torácicos, por lo que requirió una nueva cirugía con recambio del material, cruentación ósea y, en ese momento, se añadió Osigraft® (BMP-7), con lo que evolucionó satisfactoriamente.

Los casos de escoliosis con rotura de material fueron: 2 de escoliosis idiopática (fig. 1), otros 2 de escoliosis paralítica, uno de ellos por parálisis cerebral y el otro asociado a meningocele, y 1 caso de escoliosis en relación con síndrome de Beals. En los 5 casos la cirugía inicial fue una fusión posterior instrumentada. La rotura de material se produjo entre los 5 meses y los 6 años después de la cirugía. En todos los casos se efectuó una cirugía de revisión con recambio de barras, cruentación ósea, hueso de banco y aporte de Osigraft® (BMP-7). En el caso de la escoliosis paralítica y del síndrome de Beals la evolución fue favorable. En los otros 3 casos se perdió el seguimiento a los pocos meses de la

cirugía, por ser niños de otras comunidades autónomas y seguir actualmente controles en sus centros de referencia.

Ambos casos de espondilolistesis eran a nivel L4-S1, uno de ellos estaba asociado a mucopolisacaridosis tipo I (Hurler-Scheie). En los 2 casos se realizó fusión posterolateral L4-S1, instrumentada con tornillo pedicular, según la técnica de Abdú e injerto de cresta ilíaca. En el primer caso por desanclaje de los tornillos y en el segundo, por seudoartrosis y dolor, fue necesario reintervenir y se colocó Osigraft® (BMP-7), con lo que se consiguió la consolidación. En la escoliosis por osteogénesis imperfecta, se realizó una fusión posterior instrumentada con aloinjerto de banco y Osigraft® (BMP-7), con buena evolución (tabla 1).

Referente al tratamiento de las cuatro infecciones, todas fueron a consecuencia de seudoartrosis sépticas de tibia, asociadas a dismetría (fig. 2). Dos casos fueron secuelas de

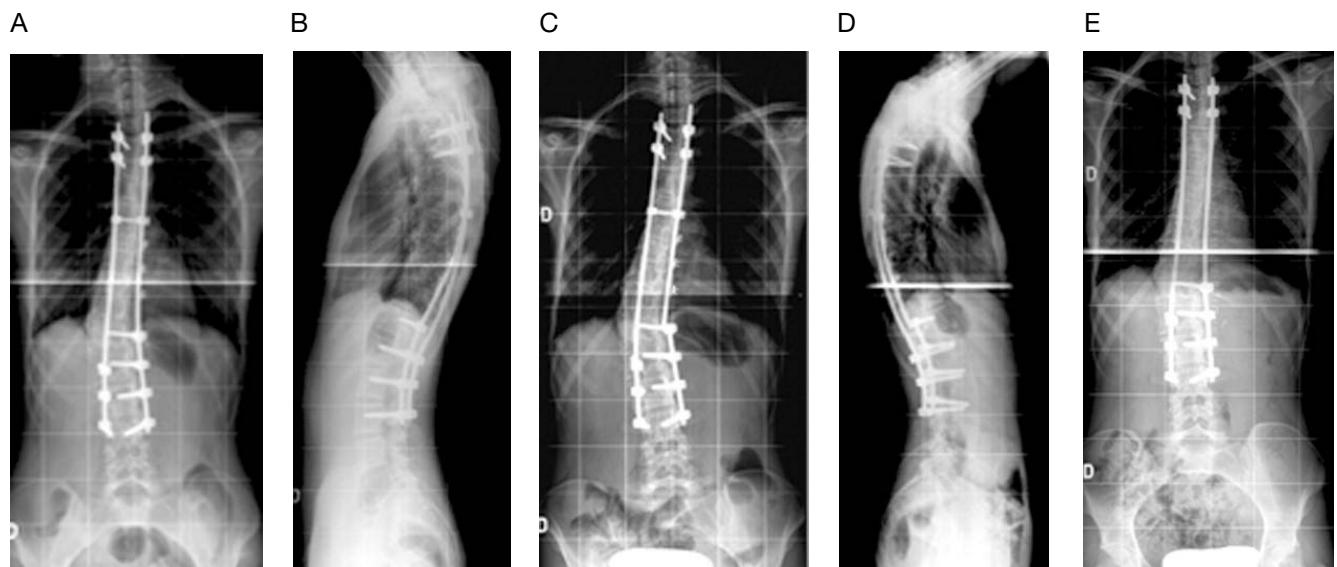


Figura 1 Paciente de 14 años (A-E), intervenida de escoliosis idiopática dorsolumbar derecha, con fusión posterior T3-L3. A los 3 años presenta rotura de material y seudoartrosis. Se recambian las barras, cruentación y Osigraft® (BMP-7), con buena evolución a los 2 años.

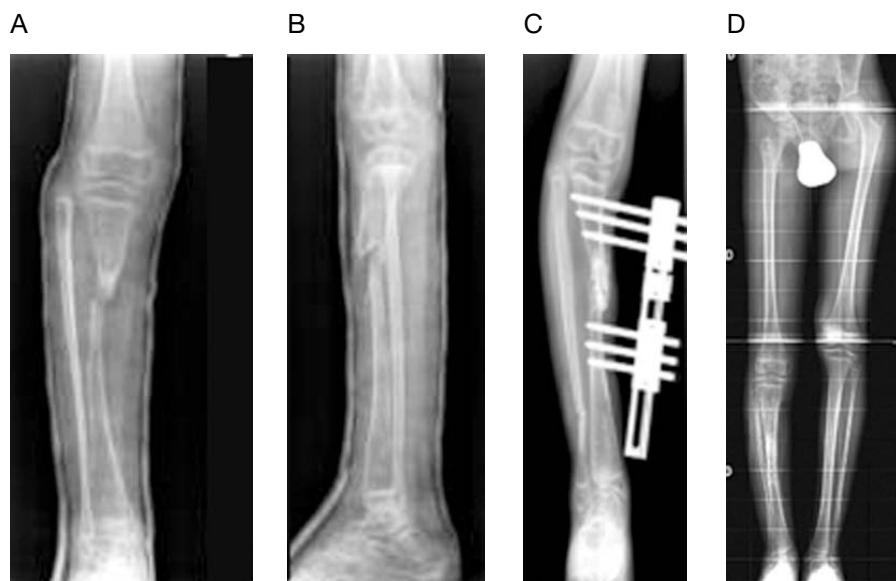


Figura 2 Paciente de 10 años (A-D), con antecedente de fractura abierta de tibia. Seudoartrosis séptica de tibia derecha con una dismetría de 6 cm. Se realizaron acortamiento de peroné de 3 cm, desbridamiento de la seudoartrosis, injerto de cresta, Osigraft® (BMP-7) y colocación de fijador externo. A los 6,5 meses no se objetivó la consolidación y se cambió el fijador colocándolo a compresión, con lo que se obtuvo la consolidación a los 4 meses con dismetría de 5 cm.

Tabla 1 Evolución y tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio (grupo raquis)

Paciente	Grupo	Edad (años)	Sexo	Enfermedad	Tratamiento	Seguimiento	Tratamiento	Evolución
1	Raquis	15	M	Escolio sis, neurofibromatosis	Fusión posterior + aloinjerto + BMP-7			Buena
2	Raquis	12	V	Escolio sis, neurofibromatosis	Fusión posterior + aloinjerto + BMP-7	Infección pulmonar		Buena
3	Raquis	14	M	Escolio sis, neurofibromatosis	Fusión posterior + aloinjerto + BMP-7			Buena
4	Raquis	12	M	Escolio sis, neurofibromatosis tipo II	Fusión posterior	Desanclaje, seudoartrosis	Reintervención implante + cruentación +	Buena
5	Raquis	21	V	Espondilolistesis	Fusión posterior + autoinjerto	Seudoartrosis	Retirada material + cruentación + BMP-7	Buena
6	Raquis	13	M	Espondilolistesis (Hurler-Scheie)	Fusión posterior	Seudoartrosis	Laminectomía L4-L5 + fusión posterior + autoinjerto + BMP-7	Buena
7	Raquis	15	M	Osteogénesis imperfecta	Fusión posterior + BMP + hueso banco + corsé tipo Boston			Buena
8	Raquis	21	V	Escolio sis paralítica	Fusión posterior + cerclaje + tornillos ilíacos	Rotura barra + seroma	Recambio barra + injerto cresta + banco hueso +	Buena
9	Raquis	15	V	Escolio sis paralítica (mielomeningocele)	Fusión posterior	Seudoartrosis + rotura barra	Recambio barra + autoinjerto + BMP-7	Perdido
10	Raquis	14	M	Escolio sis idiopática	Fusión posterior	Seudoartrosis + rotura material	Retirada material + cruentación + BMP-7	Perdido
11	Raquis	17	M	Escolio sis idiopática	Fusión posterior	Seudoartrosis	Retirada barra + cruentación + aloinjerto + BMP-7	Perdido
12	Raquis	8	V	Escolio sis (síndrome de Beals)	Doble abordaje + laparotomía derecha + fusión posterior + corsé tipo Jewet	Seudoartrosis + desanclaje	Retirada material + cruentación + BMP-7	Buena

Tabla 2 Evolución y tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio (grupos infección y malformaciones congénitas)

Paciente	Grupo	Edad (años)	Sexo	Enfermedad	Tratamiento	Seguimiento	Tratamiento	Evolución
13	Infección	10	M	Dismetria 8 cm por sepsis meningocócica. Lesión fisí y varo rodilla	Fijador externo. Elongación. Corrección varo	No consolida; 9 cm de tejido fibroso	Cruenta foco. Clavo intramedular. Autoinjerto + BMP-7	Consolidada en 9 meses. Dismetria 6 cm
14	Infección	14	V	Seudoartrosis de tibia por sepsis meningocócica. Valgo tobillo. Dismetria 2 cm Fractura abierta tibia. Sseudoartrosis séptica. Dismetria 6 cm	Osteotomía. Cruentación. Osteosíntesis placa	No consolida. Rotura placa	Cambio placa + autoinjerto + BMP-7	Consolidada en 3 meses. Dismetria
15	Infección	10	V		Acortamiento peroné. Fijador externo. Desbridamiento + autoinjerto + BMP-7	No consolida; 30 meses	Fijador externo a compresión. Cruentación + BMP-7	Inicio consolidación a los 4 meses. Buen resultado a los 2 años
16	Infección	15	V	Hipoplasia de tibia. Dismetria 10 cm	Elongación. Fijador externo	No forma hueso	Tornillo peroné + autoinjerto + BMP-7 + clavo intramedular	Consolidación a los 7 meses
17	Malformaciones congénitas	15	V	Agenesia peroné. Pie en equino. Valgo tobillo. Dismetria 5 cm	Elongación 8 cm con fijador externo. Osteotomía correctora	Desalineación tibia + osteólisis clavos + infección. Cambio fijador	No consolida. Retirada fijador. Placa tibia. Autoinjerto + BMP-7	En evolución
18	Malformación congénita	18	V	Síndrome polimórfatitivo. Hipoplasia extremidad inferior	Elongación femur. Fijador externo	No consolida tras distintas cirugías + reambio osteosíntesis + infección	3 cirugías RM/O + BMP-7 (2 veces)	No consolida a los 5 años. Dismetria
19	Malformación congénita	18	M	Malformación fémur ESS. Coxa vara. Dismetria 8 cm	Múltiples cirugías realineación + elongación fémur	Varo distal; 2 cm dismetria. Seudoartrosis diafisaria proximal	BMP-7 (2 veces)	En evolución
20	Malformación congénita	15	M	Seudoartrosis congénita tibia. Neurofibromatosis tipo I. Valgo tobillo 45°	Cirugías realineación y control dismetria	No consolida	Decorticación + cruentación + aguja de Kirschner + BMP-7	Mala. Inestabilidad tobillo. Dismetria 8 cm. Amputación

Tabla 3 Evolución y tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio (grupo seudoartrosis)

Paciente	Grupo	Edad (años)	Sexo	Enfermedad	Tratamiento	Seguimiento	Tratamiento	Evolución
21	Seudoartrosis	18	M	Fractura fémur bilateral	Clavo intramedular no encerado	Recambio por clavo encerado.	Cruentación + placa + BMP-7	Consolidación
22	Seudoartrosis	16	V	Fractura fémur	Clavo IM + círculos	Seudoartrosis atrofica	Cruentación + autoinjerto + aloinjerto + BMP-7	Consolidada a 13 meses
23	Seudoartrosis	11	M	Osteoma osteoide cuello femoral	Resección y llenado cavidad con hidroxíapatita	Valgización cabeza + fractura cuello femoral + seudoartrosis	Tornillo+placa + autoinjerto + BMP-7	Consolidada 1 año
24	Seudoartrosis	12	V	Displasia fibrosa polistótica. Valgo tobillo	Osteotomía tibia + fijador externo + elongación peroné	Seudoartrosis tibia	Desbridamiento + autoinjerto + BMP-7 + clavo IM	Consolidada en 4 meses
25	Seudoartrosis	15	M	DDC	Dismetria + seudoartrosis fémur	Tornillo placa + autoinjerto + BMP-7	Consolidada en 4 meses	



Figura 3 Paciente de 15 años con seudoartrosis (caso 25). Realizamos cambio de osteosíntesis, injerto de cresta ilíaca y Osigraft® (BMP-7) coadyuvante, obtuvimos la consolidación a los 4 meses.

sepsis meningocócica presentada a los 2 y los 8 años de edad, un caso de fractura abierta y otro, secuela de una osteomielitis de tibia en la infancia. Todos los pacientes requirieron cirugías múltiples previas al uso de Osigraft® (BMP-7) para el tratamiento de las dismetrías o correcciones angulares con técnicas de alargamiento (tabla 2). El resultado fue satisfactorio; se consiguió la consolidación ósea en todos los casos.

En cuanto a las malformaciones congénitas, tratamos 4 casos: una agenesia de peroné y equinismo del pie, una hipoplasia de la extremidad inferior por síndrome polimalformativo, una coxa vara congénita asociada a malformación de extremidades superiores y una seudoartrosis congénita de tibia. La hipoplasia de extremidad inferior no se consolidó y los otros dos siguen en evolución sin, por el momento, signos de fusión ósea (tabla 2).

En el caso de la seudoartrosis congénita de tibia asociada a neurofibromatosis tipo I, se practicaron tres cirugías con diferentes tipos de síntesis, la segunda con BMP, pero sin éxito. A los 17 años presentaba una dismetría de 8 cm, junto con inestabilidad en valgo del tobillo, y se procedió a la amputación infracondílea de la extremidad.

En el último grupo incluimos las seudoartrosis con 5 pacientes. Recogemos 2 pacientes politraumatizados. En el primer caso, se trata de un adolescente con precipitación de 6 m que presentó fractura persubtrocantérica de fémur con evolución a la seudoartrosis. El segundo caso, una paciente que, tras accidente de tráfico, presentó múltiples fracturas que requirieron osteosíntesis entre ellas, fractura de fémur bilateral con seudoartrosis de uno de ellos. Ambos casos con resultados favorables.

El tercer caso correspondió a un paciente con displasia fibrosa poliostótica con deformidad en valgo del tobillo izquierdo. Se alargó el peroné y se realizó una osteotomía de tibia para realinear el tobillo, y éste no consolidó, manteniendo el valgo. Se realizó el desbridamiento de la seudoar-

rosis, un enclavado de tibia con agujas desde la articulación subtragalina, injerto de cresta ilíaca y Osigraft® (BMP-7). El seguimiento efectuado a los 2 años y medio fue satisfactorio, con buenas alineación y consolidación.

A otro paciente que presentaba una seudoartrosis del cuello femoral como consecuencia de una fractura tras resección de un osteoma osteoide se le realizó una síntesis con tornillo-placa dinámica asociada con injerto autólogo y Osigraft® (BMP-7) y se consiguió la consolidación. Por último, un caso de una paciente con displasia del desarrollo de la cadera tratada en la infancia presentaba dismetría. Se trató con una osteotomía de acortamiento que evolucionó hacia una seudoartrosis femoral. Realizamos el cambio de la osteosíntesis, con injerto de cresta ilíaca y Osigraft® (BMP-7), que se consolidó a los 4 meses (tabla 3 y fig. 3).

En conjunto, de los 25 pacientes tratados en nuestro servicio con proteína morfogenética, en 18 casos (72%) obtuvimos un resultado satisfactorio, con evolución hacia la consolidación ósea. En 5 ocasiones (20%), no recogimos el resultado final por pérdida del seguimiento o por estar en evolución. En los otros 2 casos (8%), seudoartrosis congénita de tibia e hipoplasia de extremidad inferior por un síndrome polimalformativo no filiado, tuvimos una mala evolución, sin conseguir la consolidación.

Discusión

Hemos obtenido buenos resultados con Osigraft® (BMP-7) en la fusión vertebral, en las secuelas de infección y en las seudoartrosis tras fractura. No se consiguió la consolidación en la seudoartrosis congénita de tibia y los resultados en el tratamiento de las secuelas de las malformaciones congénitas son poco esperanzadores.

No hemos documentado alteraciones por crecimiento anormal o deformidades angulares porque Osigraft® (BMP-7) se aplica lejos del cartílago de crecimiento. Tampoco he-

mos observado fiebre, reacciones cutáneas ni complicaciones infecciosas después del uso de Osigraft® (BMP-7).

A largo plazo, el coste inicial elevado de las BMP probablemente se verá compensado por la prevención de las complicaciones en relación con la cirugía de la cresta ilíaca. Si el uso de las BMP es capaz de reducir el número de casos de falta de consolidación, resultará en ahorro de costes.

Pensamos que Osigraft® (BMP-7) puede tener un valor como coadyuvante para conseguir la regeneración ósea en pacientes seleccionados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rihn JA, Gates C, Glassman SD, Phillips FM, Schwender JD, Albert TJ. The use of bone morphogenetic protein in lumbar spine surgery. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2008;90-A:2014-25.
2. Lee FY, Sincropi SM, Lee FS, Vitale MG, Roye DP Jr, Choi IH. Treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia with recombinant human bone morphogenetic protein-7 (rhBMP-7). A report of five cases. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2006;88-A:627-33.
3. Blokhuis TJ, Den Boer FC, Bramer JA, Jenner JM, Bakker FC, Patka P, et al. Biomechanical and histological aspects of fracture healing, stimulated with osteogenic protein-1. *Biomaterials*. 2001;22:725-30.
4. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2001;83-A Suppl 1:S151-8.
5. White AP, Vaccaro AR, Hall JA, Whang PG, Friel BC, McKee MD. Clinical applications of BMP-7/ OP-1 in fractures, nonunions and spinal fusion. *Int Orthop*. 2007;31:735-41.
6. Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, Bucknell AL, Davino NA. Complications of iliac crest bone graft harvesting. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;329:300-9.
7. Fernyhough JC, Schimandle JJ, Weigel MC, Edwards CC, Levine AM. Chronic donor site pain complicating bone graft harvesting from the posterior iliac crest for spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992;17:1474-80.
8. Fabeck L, Ghafil D, Gerroudj M, Baillon R, Delincé P. Bone morphogenetic protein 7 in the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2006;88-B:116-8.