

Hipertermia aplicada a un clavo intramedular para la evaluación comparativa de fracturas diafisarias experimentales

Américo Gutiérrez González*

RESUMEN

Se realizaron osteotomías subtrocantéricas bilaterales en fémures de ocho perros adultos, ambas fijadas con clavos intramedulares; en el fémur derecho se instaló un dispositivo interno conectado al clavo para aplicar hipertermia, en el fémur izquierdo la fractura se fijó con un clavo intramedular simple. Al día siguiente a la osteotomía se incrementó la temperatura del implante en el fémur derecho manteniéndolo de forma continua cinco grados centígrados por encima del registro intramedular de 39 a 44 °C, por seis semanas. Se obtuvieron controles radiológicos y biopsia durante cada dos semanas en ambos fémures de todos los perros; a las seis semanas se mandaron todos los fémures completos a patología para su estudio y se demostró que este factor influye positivamente en la formación del callus, acortando el tiempo de su aparición y la calidad de éste.

Palabras clave: Consolidación, hipertermia.

SUMMARY

Bilateral subtrocchanteric osteotomies were done in both femurs of eight adult dogs, it was fixed with intramedullary nails, on the right femur it was settled an internal device connected to the nail to apply hypertherm, on the left femur the fracture was fixed just with a simple intramedullary nail. The next day after surgery we started to increase the temperature five degrees Celsius over the intramedullar temperature registered: 39° to 44° C and it was held for six weeks. We got X-ray control and biopsy every two weeks from both femures of each dog during six weeks. All the complete femurs were sent to anatopathology study and the positive influence of this factor in the callus formation was demonstrated by shortening the time of its appearance and quality.

Key words: Consolidation, hypertherm.

INTRODUCCIÓN

En el tratamiento de las fracturas óseas, un desafío a enfrentar son las complicaciones en el proceso de consolidación.^{1,2} En los Estados Unidos de Norteamérica se producen más de 6 millones de estos episodios.³ En 5 a 10% de los casos se prolonga el tiempo de evolución, lo que en algunos casos puede retrasar la evolución de la reparación de la fractura hasta por varios meses.⁴ Existen diversas técnicas y factores que, independientemente del sistema de

* Cirujano Ortopédico adscrito al Servicio de Ortopedia del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León.

Dirección para correspondencia:

Dr. Américo Gutiérrez González. Hospital San Vicente. Porfirio Díaz No. 109 Consultorio 106 Col. Centro. Monterrey, N.L. 64000

Correo electrónico: drmericogg@hotmail.com

estabilización que se use, quirúrgico o no, han demostrado ser eficaces para formación de hueso, como son: los injertos óseos, la compresión del foco de fractura, la aplicación local de matriz ósea desmineralizada o de factores de crecimiento óseo, el ejercicio físico, los campos eléctricos y el ultrasonido, la estimulación eléctrica. Éstos se han utilizado en el tratamiento de pseudoartrosis congénita y no uniones de fracturas con un promedio de 3 a 6 meses de tratamiento.⁵

En 1987, Xavier y Duarte reportaron la aceleración del proceso de recuperación de la fractura en humanos con el uso de ultrasonido de baja intensidad, con lo que llegaron a inducir la consolidación de fracturas diafisarias con retardo en este proceso.⁶ En animales, la hidroxiapatita y el fosfato tricálcico, la proteína-1 osteogénica recombinante humana y el factor beta de transformación de crecimiento, han demostrado ser útiles en la inducción de hueso nuevo y el tratamiento de fracturas.⁷⁻⁹

Otro factor que influye favorablemente en el proceso de consolidación es la aplicación de hipertermia sobre el sitio de la fractura, ya que incrementa el flujo sanguíneo y estimula el crecimiento y la proliferación celular.¹⁰ El proceso específico de curación y reparación ósea sigue una vía endocondral, con calcificación del callo fibroso a las cuatro semanas. En fracturas experimentales en conejos, la aplicación de hipertermia, mostró conducir a la osificación completa del callo en menos de dos semanas.

El objetivo del presente estudio es comparar las características radiológicas e histológicas del proceso de consolidación de una fractura tratada con un clavo centromedular e hipertermia inducida contra el proceso de consolidación sin este último factor.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en perros a los que se les produjo en forma experimental una fractura de ambos fémures; ambas fueron tratadas con un clavo centromedular, pero en una de ellas se aplicó hipertermia inducida para valorar en forma comparativa la evolución del proceso de consolidación desde el punto de vista histológico y radiológico.

Se utilizaron 8 perros criollos (4 hembras y 4 machos), de entre 4 y 5 años de edad, con un peso promedio de 15 kg, sin enfermedades concomitantes ni defectos óseos. En cada uno se realizó una osteotomía subtrocantérica femoral bilateralmente. El lado derecho fue tratado mediante un clavo intramedular conectado a un dispositivo de hipertermia local, mientras que la fractura femoral del lado izquierdo se trató con un clavo intramedular simple no conectado a ningún dispositivo.

El día de la cirugía el perro se trasladó a la sala de operaciones; la anestesia se realizó con pentobarbital sódico IV siguiendo el protocolo convencional. Posteriormente se rasuró el área quirúrgica, se colocó en decúbito lateral y se realizó asepsia y antisepsia en la región femoral izquierda. Se aisló el área con campos estériles fijados con herinas, se realizó una incisión de 7 cm en la cara

lateral del muslo izquierdo, hasta identificar el tabique muscular, disecando por planos hasta llegar a la unión del tercio proximal con el medio del fémur. Se retiró el periostio y se realizaron perforaciones con una broca de 5/64 completando la osteotomía de trazo transverso con un osteótomo y un martillo.

Una vez realizada la osteotomía se fresaron ambos fragmentos con una broca de 8 mm, el fragmento proximal se fresó en sentido retrógrado. Se realizó una segunda incisión de 4 cm proximal al trocánter mayor, se redujeron los fragmentos y se introdujo un clavo intramedular de Küntscher de 12 cm de longitud por 8 mm de diámetro; se irrigó la herida y se suturó por planos.

Se dio vuelta al perro y se realizó el mismo procedimiento quirúrgico en el fémur derecho. A diferencia del lado izquierdo, se tuvo que manejar la conexión electrónica del clavo al dispositivo exterior generador de la hipertermia. El dispositivo electrónico se canalizó por vía subcutánea hasta el dorso del animal en forma muy semejante al procedimiento utilizado al colocar un Drenovac^R, a 12 cm proximal de la fosa piriforme. Se suturó por planos y se cubrieron las heridas con colodión. Inmediatamente después de la cirugía se tomaron radiografías de control de ambos fémures, en proyección anteroposterior y lateral. El perro permaneció en observación postquirúrgica por 24 horas, después del cual se activó el dispositivo de hipertermia. Cada uno de los perros operados fueron colocados en una jaula y se les administró antibiótico IM, lincomicina a 10 mg/kg/día durante cinco días.

Para evitar que el perro pudiera dañar la conexión externa del clavo intramedular derecho al dispositivo exterior que genera la hipertermia, se colocó un collar sujeto con cadena hacia adelante y un arnés sujeto con cadenas hacia atrás de la jaula, de tal forma que el animal pudiera alimentarse, así como el pararse o acostarse. Al día siguiente de la operación se registró la temperatura del implante, la cual fue de 39 °C en promedio. Se programaron los controladores para aumentar y mantener la temperatura del implante a 44 °C, permaneciendo constante la del clavo intramedular derecho por seis semanas.

En todos los perros se obtuvieron radiografías de ambos fémures en proyecciones anteroposterior y lateral cada 2 semanas. Un radiólogo, ciego a las características del estudio, realizó las interpretaciones de las radiografías. La valoración tomó particular énfasis en la presencia o ausencia de osificación, el diámetro del callo de reparación de la fractura y la longitud del mismo, así mismo, en forma subjetiva, se evaluó la densidad ósea.

Durante el seguimiento se tomaron biopsias del tejido de reparación de la fractura. A los perros 5 y 6 se les tomó biopsia del lado derecho e izquierdo a las 2 semanas de producida la fractura y a los perros 1 y 4 a las cuatro semanas. A las seis semanas se sacrificaron todos los perros, enviándose los fémures completos al Departamento de Patología. En todas las biopsias se obtuvo tejido óseo un centímetro proximal y un centímetro distal del foco de fractura, incluyendo el callo óseo. Esto permitió obtener un rectángulo que incluía todo el espesor del hueso de 2 cm/3 mm.

Histológicamente se valoraron cinco parámetros: necrosis ósea, reabsorción, tejido de granulación, osteoide de reparación e islotes de cartílago. Cada uno se

graduó en forma subjetiva del 0 al 3, en donde el 0 equivalía a ausente, 1 a leve, 2 a moderado y 3 a abundante. Al tener las piezas completas, se realizaron cortes longitudinales y transversales de todo el fémur, logrando apreciar diferencias en la cortical interna y externa de los fémures sometidos o no a hipertermia, así como la osificación del callo cartilaginoso en los cortes transversales.

El equipo generador de hipertermia está constituido por un controlador de temperatura programable con salida de potencia de la marca Falcon^R, un modelo HED242T cuya función es mantener la temperatura constante en el implante a 44 °C. Además, una fuente de voltaje 120 VAC 9VCD que suministra la energía para el funcionamiento del equipo y un sensor de temperatura o termistor cuya función es variar su valor resistivo en función de la temperatura. Por último, una resistencia de alambre omicromo que convierte la energía eléctrica en calor.

Con el propósito de aislarlos y evitar el efecto de electrólisis, estos últimos dos elementos se encapsularon con resina poliéster dentro de un clavo intramedular de Küntscher^R. El cable consta de dos líneas procedentes del termistor que salen del interior del clavo hacia el controlador y de dos líneas procedentes del controlador y que entran al implante hacia la resistencia de omicromo. El controlador está programado para aumentar la temperatura del clavo hasta llegar a 44 °C y mantenerla. En caso de que el registro de la temperatura sea menor de lo programado, automáticamente se activa el dispositivo que incrementa la temperatura; al sobrepasar el límite superior programado de temperatura ocurre la desactivación. Todo esto se realiza cada segundo, manteniendo la temperatura constante a 44 °C durante todo el periodo de intervención experimental (6 semanas).

RESULTADOS

De los ocho perros con los que se inició el estudio, en dos de ellos se presentó una infección en el sitio de la herida quirúrgica que no se controló en siete días, con empeoramiento progresivo, motivo por el cual se excluyeron del proyecto. Otro perro se soltó de los sujetadores en múltiples ocasiones, mordiendo y cortando los cables del dispositivo, por lo que también tuvo que ser excluido del estudio. Por consecuencia, los resultados del estudio se reportan en cinco animales en los que fue posible realizar la valoración histológica y radiológica.

1. Valoración radiológica

En el perro número cuatro, la diferencia en la formación del callo óseo entre la fractura tratada con hipertermia y la tratada en forma convencional fue significativa desde el punto de vista radiológico a las cuatro semanas.

En el perro cinco, a las dos semanas de postoperatorio se observó radiográficamente la formación del callo óseo sobre la fractura tratada con hipertermia, mientras que en el lado que fue tratado sin ésta a las dos semanas todavía no se apreció ninguna formación (*Figura 1*). A las cuatro semanas, sobre el lado manejado con hipertermia, se observó un incremento en la extensión del callo cubriendo toda la fractura; en cambio, en el lado contralateral el callo fue pequeño (*Figura 2*).

2. Valoración histológica

A. Macroscópico

Durante la toma de la biopsia identificamos cambios macroscópicos muy notorios en los fémures sometidos a hipertermia continua; todos éstos presentaban un callo de mayor tamaño y consistencia, los tejidos blandos alrededor del hueso se encontraban mejor adheridos al fémur y mejor cicatrizados y al momento de extraer el fragmento óseo notamos la presencia de un tejido de granulación friable en la interfase implante-hueso. En contraste, en los fémures en los que no se aplicó la hipertermia se presentó una membrana de color blanco-opaco en la interfase implante-hueso, sin todos los otros hallazgos mencionados (*Figuras 3a y b*).

B. Microscópico

En los cortes histológicos de las biopsias tomadas en forma secuencial, se observó desde la segunda semana que había formación de hueso sobre la zona del periostio (*Figura 4*). En cambio, en la biopsia tomada en la fractura tratada en



Figura 1. Radiografía AP de ambos fémures a las dos semanas de PO. En el lado derecho se observa el cable que conecta al clavo y se puede apreciar el inicio de la formación del callo, mientras que en el lado contralateral aún está presente el trazo de fractura sin evidencia de callo.



Figura 2. A las cuatro semanas se puede observar en el fémur tratado con hipertermia un callo extenso que ha borrado el trazo de fractura; en cambio, en la osteotomía del lado opuesto aún se observa la zona de fractura.

forma convencional, a las 6 semanas, se observa el proceso normal de osificación endocondral (*Figura 5*).

Encontramos que los fémures sometidos a hipertermia constante presentaron una organización más rápida del callo fibroso que los tratados en forma convencional, con una formación temprana de osteoide y cartílago que dio como resultado una transición temprana del callo fibrocartilaginoso al callo fibroso. Así mismo, se reportó que la necrosis o reabsorción ósea del callo fue mayor. A las seis semanas encontramos un callo duro (óseo) en fémures sometidos a hipertermia. No sabemos su equivalencia en tiempo de consolidación de la fractura pero puede ser de 2 semanas por lo menos, por lo que equivale a una reducción en el tiempo de consolidación de 10 a 30% (*Figura 6*).

DISCUSIÓN

Como no hay suficientes reportes en la literatura mundial sobre el efecto de la hipertermia intramedular, fuimos cautelosos en la administración de la misma, ya que no deseábamos producir necrosis ósea. En el presente estudio, el registro de la temperatura del canal medular fue de 39 °C; el dispositivo se programó para que aumentara la temperatura del implante a 44 °C, con lo que el incremento de la temperatura en la cortical externa fue de 42 °C. La hipertermia se aplicó sin producir lesión ósea ni de tejidos blandos y se obtuvieron resultados que comprueban que el uso de la hipertermia en el tejido óseo puede ser realmente benéfico.

No obstante, se sabe que la hipertermia local puede inducir necrosis térmica causada por el daño endotelial y fuga microvascular. Histológicamente se ha reportado congestión, hemorragia y trombosis, y se cree que proviene de la lesión inicial de la pared vascular. En nuestro estudio no se reportaron tales cambios, lo cual indica que la temperatura ósea se mantuvo a un nivel seguro

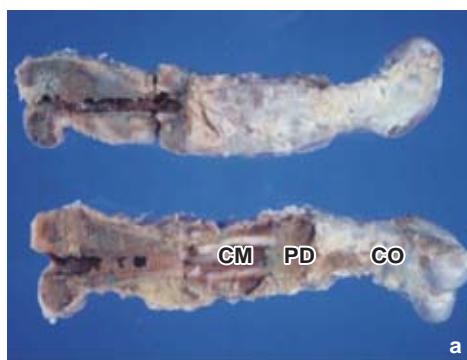


Figura 3a. Corte en anillo de la diáfisis, visto en sentido anteroposterior; obsérvese el canal medular CM, las paredes diafisarias PD y el crecimiento del callo óseo CO.



Figura 3b. Corte transversal de la diáfisis, vistacefalocaudal. En la figura de la izquierda se aprecia callo óseo adherido a la pared externa de la diáfisis CO.

en forma constante, los huesos de control mostraron menos osificación en muchas áreas del osteoide delgado.

Para mantener una buena función de la extremidad, la prevención del daño térmico en los tejidos blandos alrededor del hueso es importante. La respuesta inicial de vasodilatación y aumento de perfusión tiende a minimizar el aumento de temperatura; sin embargo, la circulación sanguínea en el hueso, comparada con la de los músculos, permitirá un calentamiento mayor en éste, lo que está en contraposición con reportes previos que señalan, que a pesar de la diferencia en irrigación, la temperatura en el hueso sometido a hipertermia y la temperatura en el músculo circundante sólo tiene 1 °C de diferencia. Con la temperatura a la que se aplicó para el tratamiento de las fracturas no se identificó daño térmico en el tejido óseo o en los músculos circundantes; tampoco se reportó daño neurovascular.

Nuestros resultados están de acuerdo con reportes previos, tanto *in vivo* como *in vitro*, de que el calor promueve el crecimiento y la proliferación celular. Es posible que la hipertermia acelere o incremente la liberación de factores de crecimiento locales, tales como el factor beta de transformación del crecimiento, el factor de crecimiento fibroblástico y factor de crecimiento derivado de plaquetas; todos éstos han sido aislados de la matriz ósea.

Una aplicación potencial de la hipertermia que no ha recibido la atención adecuada involucra el tratamiento de lesiones óseas. Indudablemente, la escasez de información de los efectos de la hipertermia en el hueso se debe a la relativa inaccesibilidad del hueso, así como a la gran dificultad de obtener termometría en relación con tejidos blandos. Debe enfatizarse que los efectos del flujo sanguíneo y termotoxicidad no se han evaluado en el tratamiento de hueso con hipertermia.

Otro factor que puede contribuir al efecto de la hipertermia sobre las fracturas es que produce vasodilatación con aumento de la irrigación y perfusión de los tejidos, incluyen-

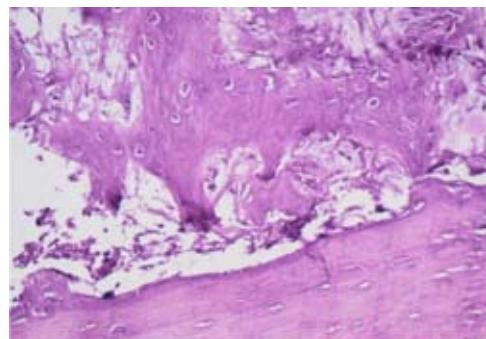


Figura 4. Corte histológico de la biopsia tomada a la 2^a semana al espécimen 5. Obsérvese la formación de hueso lamelar sobre la zona del periostio.



Figura 5. Osificación endocondral y formación trabecular.

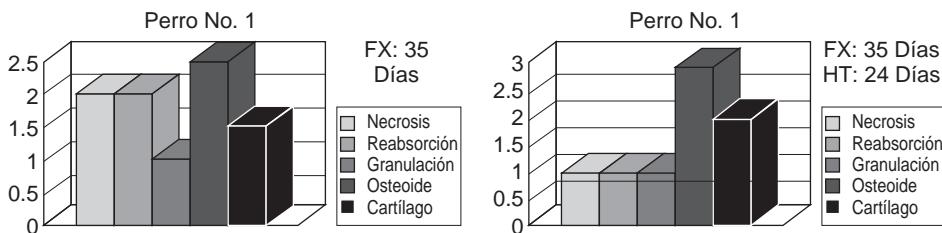


Figura 6. Perro 1. En la gráfica de la izquierda se muestran los cambios histológicos que ocurrieron a los 35 días en el foco de fractura que fue manejada sin hipertermia. En la gráfica de la derecha se muestran los cambios ocurridos en el mismo periodo en la fractura manejada con hipertermia. En forma comparativa, se puede apreciar que con la hipertermia sostenida, la necrosis y la reabsorción fueron menores, mientras que la formación de osteoide y cartílago fue mayor.

do el óseo; esto quizás permitirá una mayor concentración de oxígeno, glucosa, proteínas, sistema inmunológico y penetración de antibióticos y AINES, entre otros medicamentos.

En este estudio quedó demostrado el efecto benéfico de la hipertermia sobre la consolidación de las fracturas, ya que en las radiografías en proyecciones anteroposterior y lateral se encontró un aumento en el proceso de consolidación en el lado en que se aplicó este factor. El resultado que reportó el Departamento de Patología fue aún más convincente, ya que las biopsias del lado hipertermico mostraron un aumento en el proceso de consolidación debido al incremento en el metabolismo, en la matriz ósea y en el depósito de calcio, los cuales superan al doble el lado control. En el lado tratado con hipertermia no hubo infecciones ni en la herida quirúrgica, ni en el foco de fractura; en cambio, en el lado control se presentó dehiscencia de herida quirúrgica e infección ósea.

Sería interesante contar con marcadores inmunológicos aplicables a seres humanos y pequeñas especies que ayuden a evaluar el cambio resultante de la hipertermia en grupos separados, es decir, un grupo sometido a hipertermia y a otro control para apoyar más esta teoría. La hipertermia sola puede ser citotóxica para humanos, especialmente a temperaturas de 43 °C o mayores, tanto para tejidos blandos como para el hueso normal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ikenaga M, Ohura K, Kotoura Y, Yamamoto T, Nakamura T, Oka M, Hiraoka M, Abe M. Hyperthermic treatment of canine tibia through RF inductive heating of an intramedullary nail: a new approach to hyperthermia for metastatic bone tumors. *Int J Hyperthermia* 1994; 10: 507-16.
2. Leon SA, Asbell SO, Arastu HH, Edelstein G, Packel AJ, Sheehan S, Daskal I, Gutmann G, Santos I. Effects of hyperthermia on bone. II Heating of bone *in vivo* and stimulation of bone growth. *Int J Hyperthermia* 1993; 9: 77-87.
3. Tanzer M, Harvey E, Kay A, Morton P, Bobyn JD. Effect of noninvasive low intensity ultrasound on bone growth into porous-coated implants. *J Orthop Res* 1996; 14: 901-6.
4. Pilla AA, Mont MA, Nasser PR, Khan SA, Fugereido M, Kaufman JJ, Siffert RS. Non-invasive low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone healing in the rabbit. *J Orthop Trauma* 1990; 4: 246-53.

5. Hamanishi C, Kawabata T, Yoshii T, Tanaka S. Bone mineral density changes in distracted callus stimulated by pulsed direct electrical current. *Clin Orthop* 1995; 312: 247-52.
6. Weigert M, Werhahn C. The influence of electric potentials on plated bones. *Clin Orthop* 1977; 124: 20-30.
7. Comité Consultivo Nacional de Normalización de Protección Zoosanitaria. Dirección General de Salud Animal. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural. México. *Proyecto de Norma Oficial Mexicana para el Sacrificio Humanitario de los Animales de Laboratorio. Animales de Experimentación* 1996; 2: 10-18.
8. Lifshitz A. Fever: friend or foe? *Archives of Medical Research* 1994; 25: 283-6.
9. Akagi M, Tsuboyama T, Ikenaga M, Matsusue Y, Hiraoka M, Nakamura T. Anti-tumor effects of localized hyperthermia on an experimental bone tumour using an intramedullary nail. *Int J Hyperthermia* 1997; 13: 387-400.
10. Fan Q, Ma B, Guo A. Treatment of malignant or aggressive bone tumors with microwave induced hyperthermia. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih* 1997; 35: 484-7.