



11245 39
20j
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE TRAUMATOLOGIA Y ORTOPEDIA
" LOMAS VERDES "
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**EVALUACION DE LA CONSOLIDACION DE LAS FRACTURAS
DE TIBIA TRATADAS QUIRURGICAMENTE.**

**TRATAMIENTO COMPARATIVO: CALCITONINA
CONTRA CONTROL.
TRATAMIENTO A TRES MESES.
(Resultados Preliminares)**

TESIS CON
VALIA EN MEXICO

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIZACION EN ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. FRANCISCO MANUEL LOPEZ CORDERO**



MEXICO, D. F.

FEBRERO 1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION-----	Pag. 1.
ANTECEDENTES CIENTIFICOS-----	Pag. 4.
MARCO TEORICO-----	Pag. 9.
* Factores Sistémicos y Reparación de las Fracturas-----	Pag. 13.
* Reparación Esquelética a Nivel Celular y de la Matriz-----	Pag. 16.
* Las Calcitoninas-----	Pag. 18.
* Uso de la Calcitonina en la Reparación de las Fracturas-----	Pag. 22.
OBJETIVOS-----	Pag. 26.
HIPOTESIS-----	Pag. 27.
MATERIAL Y METODOS-----	Pag. 29.
RESULTADOS-----	Pag. 31.
DISCUSION-----	Pag. 37.
CONCLUSIONES-----	Pag. 38.
APENDICE 1-----	Pag. 39.
APENDICE 2-----	Pag. 41.
BIBLIOGRAFIA-----	Pag. 42.

INTRODUCCION

Los avances en el campo de la osteología han contribuido a mejorar el estudio de la consolidación de las fracturas. Diversas sustancias entre las que se encuentran las citoquinas, los factores de crecimiento y las prostaglandinas están siendo investigados para determinar y mejorar las condiciones de calidad y cualidad de los huesos y por ende la consolidación de las fracturas. Se sabe que el crecimiento longitudinal de los huesos ocurre durante los primeros 25 años de la vida, mientras se encuentran presentes las epífisis de crecimiento. Después del cierre de las mismas el crecimiento aposicional del hueso mediante el proceso de remodelación (resorción y neoformación) se mantiene y madura hasta una edad de 45 años aproximadamente, después de esta etapa el balance del remodelamiento se desequilibra en favor de la resorción, con lo que disminuye progresivamente éste proceso y consecuentemente la calidad de la masa ósea.

En la consolidación de las fracturas, la actividad vascular en la fase inflamatoria, la formación del callo óseo y el remodelamiento del mismo, están influenciados directamente por la actividad bioquímica de múltiples sustancias recientemente reconocidas, las cuales son interdependientes entre sí para que el proceso se realice adecuadamente.

Algunas hormonas tienen efectos calciotrópicos y modulan el metabolismo mineral, y así modifican las condiciones de la homeostasis esquelética y mineral en la consolidación de las fracturas, básicamente la vitamina D, la paratohormona y la calcitonina.

En el campo de la ortopedia, desde hace muchos años se ha tratado de encontrar factores que favorezcan el proceso de consolidación de las fracturas con la finalidad de evitar las complicaciones de éstas, que son: el retardo en la consolidación y la pseudoartrosis.

En la historia del tratamiento de las complicaciones se hace mención al uso de inyecciones de productos caseros o aplicaciones locales diversas (vino de Oporto, sales de cocina, sal marina o tintura de Cantáridas). También se sabe del uso de la acupuntura, electricidad a través de agujas de oro, campos electromagnéticos y calcio por vía parenteral, sin dejar de mencionar los recientes avances quirúrgicos, las técnicas de cultivos de tejidos y elongaciones óseas, con lo que se ha reconocido la actividad vascular y de neoformación ósea, también se ha iniciado el uso de la calcitonina con el fin de mejorar la consolidación de las fracturas, en base a la activación del remodelamiento óseo. Por tal motivo se inició una terapia para evaluar la consolidación de las fracturas de tibia tratadas quirúrgicamente, sin la

influencia de patologías sistémicas, en un grupo control y uno con tratamiento, para poder diferenciar las características del proceso desde el punto de vista clínico y radiológico.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El tratado más antiguo sobre enfermedades óseas que se conoce se encuentra en el Papiro de Edwin Smith, que data de hace 5000 años, en el que se menciona que las fracturas ya eran conocidas en el antiguo Egipto y su tratamiento consistía en el uso de férulas hechas con cortezas de árboles y vendas de lino sumergidas en caucho o asfalto, previa manipulación.(3)

Los Hindús en el año 1500 A. de C. tenían reputación de expertos cirujanos y utilizaban tallos de madera blanda que introducían en el canal medular de los huesos largos de las extremidades que habían presentado fracturas, esta medida terapéutica fue empleada también por los antiguos Mayas en la América precolombina. (3)

La aseveración de Hipócrates en la Grecia antigua de que "La guerra es la única escuela adecuada para los cirujanos", define con exactitud toda la experiencia ortopédica sobre el tratamiento de las fracturas abiertas de su época. Los griegos a través de este ilustre científico del siglo IV A. de C. Proporcionaron las primeras bases para el tratamiento de algunas lesiones en medicina, y concretamente para las fracturas abiertas utilizaban 5 medidas de manejo

para facilitar la cicatrización, utilizando para las maniobras de reducción de los fragmentos expuestos del hueso unas tenazas de herrero, describieron la utilización de la cera, almidón y arcilla en estas lesiones con el objeto de proporcionar rigidez alrededor de la herida; otro artificio usado por Hipócrates, tanto para el "enferulamiento" como para tracción constaba de lienzos de cuero envueltos alrededor de la extremidad inferior, por arriba y abajo del sitio de la fractura, que se mantenía distendido mediante 4 varillas elásticas de Sauce, colocadas entre dichos lazos.(3)

Posterior a la época de Hipócrates y durante todo el renacimiento, pocos progresos se lograron en la medicina y en la cirugía, debido principalmente a la creencia de fomentar la supuración de las heridas para favorecer la cicatrización. Dichas doctrinas establecidas por Galeno en el año 190 D. de C. se mantuvieron hasta que Teodorico de Salerno (1205-1295) se opuso a estas teorías apoyado por Henry de Mondeville (1260-1320) que establecen la curación temprana de las heridas.

Otro de los factores que retrasó el desarrollo de la Cirugía y de la Anatomía durante la Edad Media, fue la prohibición de la investigación en este ramo por parte de la religión. El estudio de la Anatomía estuvo restringido hasta el siglo XIV, reabriéndose los laboratorios de disección para hacer observaciones y dibujos sobre Anatomía comandados

principalmente por Leonardo Da Vinci en el siglo XV, culminando con los trabajos de Vesalio a mediados de ese siglo.(3)

El estudio científico del hueso como tejido y como órgano no comenzó hasta que Havers en 1691, describió los canales óseos que llevan su nombre. Después de este la contribución mas importante fue hecha por Stephan Hales (1727), cuando publicó el experimento con marcas óseas que demostraron que los huesos largos crecen en longitud solamente por sus extremos. (20)

Henry Duhamel de Morceau en 1742 postuló que el crecimiento de un hueso era similar al de un árbol y que la formación ósea dependía del periostio. En contra de la opinión de este autor, Albretch Von Haller y John Hunter en 1763 atribuyeron a la sangre un papel muy importante en el proceso de formación ósea; por desgracia, no lo demostraron experimentalmente.(23)

Mieschner en 1863 hizo la primera referencia importante de la osificación endocondral, sin embargo, hasta 1858 fue Müller quien publicó la primera relación completa del mecanismo básico de crecimiento en los vertebrados.(17)

Goodsir en 1845 hizo la primera referencia a las células formadoras de hueso y Virchow en 1853, de la matriz

osteóide, sustancia fundamental calcificable elaborada por las células osteogénicas, mismas que Gegenbauer en 1864, bautizó con el nombre de osteoblastos. El osteoclasto fue descrito por Kölliker en 1873. (20)

Delkeskamp (1906) publicó las primeras investigaciones en relación a los cambios vasculares que seguían a las osteotomías experimentales en perros, confirmadas en 1927 por Dax en un estudio semejante pero en conejos. Johnson en 1927 estudió la importancia relativa de cada uno de los sistemas arteriales del hueso, al rellenar cavidades corticales en la tibia del perro, confirmando que el proceso era muy activo cuando la arteria nutricia permanecía intacta. Landanyi y Hidvest en 1952 afirmaron que el endostio era el principal responsable de la formación de hueso nuevo. (20)

Danis (1949) demostró que si se fijaban con inmovilización absoluta los huesos fracturados, la fractura cicatrizaba sin callo visible. Trueta en 1955 por métodos modernos de microrradiografía y provocando isquemia en la parte interna de la cortical de los huesos largos, observó que la aposición de hueso nuevo correspondía exactamente a la zona de hipervascularidad creada por la proliferación secundaria a la isquemia.

Ham y Harris (1971) explican la formación de hueso y cartilago mediante la actividad de células osteogénicas preexistentes y determinadas embriológicamente, mientras que otros (Collins, McLean y Urist, 1968) argumentan que las células formadoras de hueso proceden en gran parte de otras células del tejido conectivo, mediante un proceso denominado inducción.(10)

Küntschner (1974) establece el concepto de que la formación de callo y que la reacción asociada de tejido blando es de naturaleza similar a una reacción inflamatoria aséptica. To y colaboradores en 1976, experimentalmente atrasan y alteran cuantitativamente la reparación de la fractura en ratas cuando administré dosis antiinflamatorio Indometacina, que es un inhibidor de las prostaglandinas. Raisz y Koolmans en 1974 refieren que la prostaglandina E2 inhibe la síntesis del colágeno óseo.(7)

Mas recientemente Canalis y Raisz en 1980, logran aislar un factor de crecimiento óseo de bajo peso molecular, así como Shen y colaboradores logran aislar el respectivo factor de crecimiento del cartilago.(11)

MARCO TEORICO.

Una fractura ocasiona una cascada de respuestas tisulares bien definidas que están diseñadas para efectuar la remodelación de los tejidos esfacelados y para restablecer el aporte vascular y producir nuevas matrices esqueléticas.(18)

Inicialmente la fractura rompe el aporte sanguíneo local, ocasionando hemorragia, anoxia y muerte celular, con lo que se despierta una respuesta inflamatoria aséptica. Esta es seguida por revascularización , reabsorción de tejido necrótico y por la diferenciación y proliferación de células osteoprogenitoras en el periostio, endostio y estroma medular.

La importancia de ésta etapa inicial descansa en la liberación de pirógenos angiogénicos del hueso necrótico y de los tejidos vasculares (kalicreinas). Durante las primeras horas de la lesión los vasos alcanzan con rapidez los tejidos blandos circulantes. El hematoma que se desarrolla como consecuencia de éstos cambios es invadido por elementos formadores de hueso, incluyendo macrófagos que reabsorben

fibrina y por un tejido de granulación rico en fibroblastos, que se forma cuando el coágulo es muy grande. Los osteoblastos también pueden invadir el coágulo cuando éste es muy pequeño. (17)

Desde una perspectiva celular, la curación de las fracturas requiere de la proliferación de células con potencial condrogénico, así como células con potencial osteogénico y osteoclastico. Estos elementos son originados a partir de células que se localizan alrededor del sitio de fractura, o bien como los osteoclastos con origen de células circulantes de la línea mononuclear-fagocitaria, probablemente diferenciándose de pro-monocitos. (2,9)

El primer requerimiento en la proliferación celular, es la proliferación de células osteoprogenitoras dentro del estrato de cambio del periostio y del endostio, incluyendo a los espacios medular y Haversiano. Esta fase comienza inmediatamente después de la lesión, quizá entre las 8 y las 12 horas, y es por lo que temporalmente se superpone a los cambios hiperémicos tempranos. Interesantemente, éste cambio es generalizado, mas allá del periostio del hueso afectado, y aún se extiende a los tejidos periósticos de otros huesos no afectados. Sin embargo, en los elementos fracturados, el vigor de la respuesta disminuye con la distancia a partir del sitio de la fractura. El efecto es engrosar el periostio. Si hay algún grado de movimiento entre las terminales óseas, la

población de células osteoprogenitoras se diferencian para formar cartilago hialino y un callo fibrocartilaginoso, el cual abraza el sitio de fractura. Para las tres semanas postfractura la condricación del callo es completa, y subsecuentemente a las cuatro semanas se calcifica y es reparado endocondralmente por hueso laminar/fibroso en una forma que es idéntica a la que ocurre en la conversión del tejido cartilaginoso del crecimiento epifisario normal a trabéculas óseas metafisarias.(18,19)

Esta etapa culmina cuando el tejido condrosteoide del callo fibrocartilaginoso está totalmente cubierto de hueso; y esto ocurre cuando los extremos óseos en la cortical se han unido.(19)

El callo fibrocartilaginoso retrocede, el camino óseo se extiende para cubrir la cavidad, dependiendo de la longitud y del área de superficie de la línea de fractura.(19)

Hay dos diferentes situaciones en las cuales las fracturas curan sin la formación de un tejido intermedio cartilaginoso o fibrocartilaginoso. La primera es aquella en que las fracturas son fijadas mediante placas de compresión, el segundo caso se refiere a la curación de las fracturas lineales de los huesos planos del cráneo en donde el movimiento es limitado por los elementos esqueléticos y el

hueso nuevo es generado directamente por la modulación de células osteoprogenitoras periosteales a osteoblastos.

Cambios recientes e importantes se han hecho en el entendimiento de los mecanismos biológicos que operan en cada etapa de la curación de las fracturas. Inclusive para los cambios postraumáticos en el aporte vascular esquelético, la historia natural, la cinética poblacional de las células que actúan en la curación y la secuencia de cambios bioquímicos asociados con la cascada de FIBROGENESIS/ CONDROGENESIS/ OSTEOGENESIS Y MINERALIZACION.

FACTORES SISTEMICOS Y REPARACION DE LAS FRACTURAS.

La reparación ósea representa una respuesta a una lesión, y como tal cae en la categoría de un fenómeno acelerado regionalmente (RAP). Así, la reparación debe considerarse como un efecto secundario a las alteraciones en los cambios locales en la tensión de oxígeno y en el balance endócrino-neuroendócrino. Walker y colaboradores establecieron una aproximación en el flujo sanguíneo óseo y la formación/mineralización ósea en el tejido del callo de fractura. Sin embargo, debe considerarse ésta asociación un efecto secundario, como parte de una cascada de cambios que ocurre como una respuesta a la hemorragia local.(21)

Los cambios locales incluyen una acidez elevada con cambios en la pO_2 y pCO_2 tisulares; debido a la anoxia, a la estasis vascular (hematoma) y la hemorragia. Si ésta última es muy abundante puede producir una hipocalcemia relativa, con lo que se podrá anticipar la respuesta paratiroidea, por elevación de los niveles circulantes de catecolaminas, lo cual aumenta el flujo sanguíneo paratiroideo y libera a la hormona paratiroidea.

Este cambio, así como la participación adrenal, pueden tener un efecto en la estimulación de la proliferación celular endóstica y perióstica. La hormona paratiroidea tiene, per se, un efecto vasodilatador en el hueso, y esto debe ser tomado en cuenta debido a que se contrapone al efecto vasoconstrictor a corto plazo de la hemorragia y que sucede dentro de las primeras horas después de la lesión. Aunque éstos efectos pueden ser de corta duración (menos de 24 horas) y siguen a una fractura mayor, pueden jugar un papel importante en la aparición de las primeras etapas de la reparación de las fracturas manejadas con tornillos, lesiones que también curarán con la formación de un callo endóstico y perióstico, ya que la desperiostización no puede remover todas las células osteogénicas.

La PTH estimula el metabolismo del cartílago epifisario y el remodelamiento óseo, esto último aumentará la cantidad de osteoclastos. En términos de remodelamiento óseo dentro del callo de fractura, los osteoclastos requieren de la presencia de osteoblastos para funcionar adecuadamente, lo que ha sido demostrado en estudios in vitro. (4)

Finalmente, un número de otros tantos factores influyen la reparación de las fracturas, y caen dentro de la definición de un RAP, pudiendo persistir por diferentes periodos de tiempo; éstos incluyen intervenciones

intencionales o no intencionales, como el daño neurológico, o como consecuencia del daño periósteo cuando la fractura es tratada con métodos de fijación interna, con lo que se retrasa de 5 a 10 días la formación del callo.

REPARACION ESQUELETICA A NIVEL CELULAR Y DE LA MATRIZ

Hasta hace poco tiempo, los estudios en el ambiente de las fracturas y las interacciones célula-célula y matriz-célula han comenzado a revelar información que podrá contribuir al entendimiento de los factores que generan la secuencia de los tipos celulares que aparecen en el sitio de la fractura, y como pueden contribuir a la reparación de la misma (13,17,18). Incluyen factores extrínsecos al hueso en sí mismo, como lo es el cambio en la tensión de oxígeno. Y propiedades intrínsecas de algunas de las células del hueso y la matriz. Tanto la respuesta de reparación proliferativa y de algunas células óseas en el periostio, endostio y médula; y la producción de matrices específicas de callo fibrocartilaginoso/ cartilaginoso y fibro/ óseo; que pueden ser conceptualizados como el resultado de las interacciones entre célula-célula y célula-matriz.

En términos de interacciones célula-célula, se han identificado y caracterizado polipéptidos específicos que son producidos por la mayoría de las células en el suero (FACTORES DE CRECIMIENTO); sabemos que muchos de éstos péptidos mitogénicos son producidos por muchas de las células que pueblan el sitio de fractura. Estos mensajeros químicos reguladores han sido definidos como: Autócrinos cuando la

elaboración y la célula blanco es la misma; Parácrino cuando el péptido producido viaja a la célula blanco por difusión; O Endócrino cuando el torrente circulatorio es necesario para transportar el péptido a las células blanco distantes.

Ya sean producidos local o circulatoriamente, éstos péptidos estimulan la proliferación de células mesenquimatosas; que bajo condiciones apropiadas pueden diferenciarse para formar condroblastos y osteoblastos.(10)

Desde su descubrimiento, la Calcitonina ha sido investigada exhaustivamente tanto en animales como en seres humanos. No obstante, los hallazgos no han sido consistentes, siendo de esperar que continúe la investigación conduciendo posiblemente al descubrimiento de nuevas posibilidades terapéuticas de ésta hormona y, casi con toda certeza, a un mayor conocimiento de la fisiología y patología del hueso.(1)

En la actualidad, las principales indicaciones para el uso terapéutico de la calcitonina son los trastornos en los que existe hipercalcemia, la enfermedad de Paget del hueso, pancreatitis aguda, osteoporosis con elevado remodelamiento óseo, dolor asociado a osteoporosis o a metástasis óseas o artrofia de Sudeck. (1,6)

LAS CALCITONINAS.

La calcitonina es un regulador endógeno de la homeostasis del calcio que actúa principalmente sobre el hueso. Posee una acción directa sobre los riñones y sobre la actividad secretora gastrointestinal, así como efectos directos e indirectos sobre el sistema nervioso central.

La primera referencia a la posible existencia de una substancia como la calcitonina la hizo probablemente Baber en 1876 en su artículo "Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of dog" en Londres. La segunda se hubiera producido en 1925 si se hubiera publicado la comunicación de Zondek y Ucko en la Klinische Wochenschrift, que fue publicada hasta el año de 1966. Otra de las primeras referencias es el artículo publicado por Nonidez en 1932 en the American Journal of Anatomy, titulado "The origin of the parafollicular cell, a second epithelial component of the thyroid gland of the dog". Aunque no fue sino hasta 1961 cuando Copp, en Canadá, demostró formalmente la existencia de un segundo factor regulador del calcio, además de la hormona paratiroidea.

Entonces Copp creía que éste factor hipocalcemiante, al que dió el nombre de calcitonina, era secretado por las glándulas paratiroides. El descubrimiento de la calcitonina

fue confirmado por el grupo de Mc Intyre en Gran Bretaña en 1963, aunque al año siguiente Hirsch y colaboradores describieron en los Estados Unidos que la glándula tiroides, y no las paratiroides secretaban una substancia hipocalcemiante; en consecuencia a ésta substancia le dieron el nombre de tirocalcitonina. En el mismo año, el equipo de Foster y Mc Intyre confirmaron que el factor hipocalcemiante recién descubierto era secretado por la glándula tiroides y que la calcitonina de Copp era idéntica a la tirocalcitonina de Hirsch y Munson. Pearse en 1966, confirmó que la calcitonina es producida y secretada por las células parafoliculares o células C de la glándula tiroides. Poco después, Pearse también demostró que en los vertebrados no mamíferos éstas células se encuentran en el cuerpo último branquial, que tiene un origen común con la glándula tiroides en las células postbranquiales de la faringe primitiva.

Hasta la fecha se han encontrado calcitoninas - o substancias semejantes a la calcitonina - en más de 15 especies de mamíferos, aves, anfibios, peces e incluso en organismos unicelulares tales como la *Escherichia coli*, *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*, en los que se ha detectado una calcitonina inmunorreactiva semejante a la humana usando una combinación de radioinmunoanálisis y cromatografía líquida de alta presión.

Las calcitoninas son hormonas peptídicas con pesos moleculares de aproximadamente 3500. La molécula está compuesta de una cadena de 32 residuos aminoácidos con las siguientes características:

-- Un puente disulfuro entre los residuos cisteína de las posiciones 1 y 7, formando un anillo de 7 residuos aminoácidos en el N terminal, que tiene un grupo amino libre.

-- Un grupo prolina amida en el C terminal.

Estas características son idénticas en todas las calcitoninas y son esenciales para su actividad biológica.

La calcitonina es una sustancia única: Es una hormona, es un marcador tumoral y también es un fármaco. Ejerce profundos efectos sobre el metabolismo mineral y el esqueleto, aunque también influye en otros sistemas del organismo. Es una de las tres principales hormonas esquetotrópicas que interactúan en la regulación del metabolismo mineral.

El principal efecto de la calcitonina como fármaco consiste en la inhibición de la resorción ósea, y es ésta acción lo que la hace clínicamente útil en diversas osteopatías caracterizadas por una resorción ósea aumentada.

No obstante, el efecto inhibitor de la calcitonina sobre la resorción ósea, ésta ejerce efectos paralelos sobre otros sistemas del organismo, como por ejemplo: Su acción analgésica y su efecto antiulcerogénico comprobados clínicamente. De acuerdo con lo anterior, la calcitonina es utilizada en la enfermedad de Paget del hueso, en la osteopatía hiperresortiva asociada con frecuencia a procesos malignos y es de gran utilidad en el control de la osteoporosis.

EL USO DE LA CALCITONINA EN LA REPARACION DE LAS FRACTURAS.

Delling, Schafer y Zigler, encontraron experimentalmente, nueva formación ósea perióstica en atrofia ósea por inmovilización con el tratamiento con Calcitonina y también en la regeneración de pérdidas óseas en tibias de ratas. Reportaron en 1970 efectos positivos de la calcitonina en la curación de las fracturas y en la formación de hueso ectópico en ratas, encontrando después de 42 días de fractura aún visible el trazo de fractura en su grupo de control mientras que su grupo tratado con calcitonina presentaba consolidación completa de la lesión, proponiendo a la calcitonina como un agente terapéutico en el tratamiento de las fracturas en el hombre. (6)

En 1981, Weiss y colaboradores en Estados Unidos, reportaron que la calcitonina estimula la formación ósea cuando se administra en las primeras fases de la osteogénesis, estudio efectuado en cultivo de tejido óseo de rata, con una acción muy favorable en la condrogénesis y en la proliferación de precursores de células óseas, y que si ésta es administrada después de que se ha iniciado el proceso de formación ósea, la formación ósea subsecuente es suprimida. (25)

Torri y colaboradores, hacia 1983 en Italia estudiaron microscópicamente los efectos de la calcitonina en la reparación de las fracturas experimentales en ratas, refiriendo que no se pueden valorar los cambios en la primera fase de la reparación ósea, pero después de los 31 días encontraron una buena organización y maduración del callo óseo reparador ya que se asocia a un menor número de lagunas de resorción. (23)

Sin embargo, existen otros estudios donde no se ha demostrado algún efecto de éste medicamento, como el de Fuxeddu y colaboradores, también en 1983, en donde no se demostraron modificaciones de la osteogénesis en ratas, después de insertar una esponja de gelatina en la región paravertebral lumbar, y estableciendo que la calcitonina actúa solo en el tejido en el cual la estructura ósea está en proceso de calcificación o en hueso desmineralizado. (16)

Existen pocos estudios clínicos del uso de la calcitonina en la reparación de las fracturas, sin embargo, Melanotte y Cairra en Italia, reportaron en 1985 un estudio preliminar del uso del producto en fracturas de fémur en pacientes ancianos, en donde han encontrado una reducción del tiempo de curación de la fractura comparándolo con un grupo control. (12). Estos hallazgos han llevado a la recomendación del uso de la calcitonina en el tratamiento de las fracturas

en los seres humanos, si bien ésta aplicación no es aceptada de forma generalizada.

Así, en 1990 Paz Jiménez y colaboradores en España realizaron un estudio de valoración del efecto de la calcitonina en la consolidación de la fractura de Colles, no encontrando diferencias en la velocidad de la consolidación de las fracturas en los diversos grupos de tratamiento, únicamente menores secuelas dolorosas en aquellos tratados con calcitonina más calcio.(15)

La cuestión del efecto de la calcitonina sobre la formación ósea es compleja y requiere de una investigación más detallada. En realidad, todavía no se ha confirmado que ejerza dicho efecto, si bien existen evidencias experimentales de un efecto estimulante sobre los osteoblastos, la matriz protéica y la mineralización, y por lo tanto, sobre la formación ósea. (22)

Los estudios de los efectos a largo plazo de la calcitonina sobre el remodelamiento óseo sugieren que ésta hormona alarga la fase de formación a expensas de la inversión entre la resorción y la formación. Esto podría ser debido a un efecto indirecto mediado por los osteoclastos o a un efecto directo mediado por los osteoblastos. De hecho, dado que al parecer los dos tipos de células están interrelacionados muy estrechamente por factores locales (citoquinas y factores de crecimiento), la calcitonina puede

actuar incluso indirectamente sobre cualquiera de ellos a través de dichos factores locales.

OBJETIVOS.

Comparar clínica y radiológicamente el grado de consolidación y las modificaciones que se pueden alcanzar en este proceso con el uso de calcitonina sintética de salmón mas calcio en los pacientes con fractura de tibia tratados quirúrgicamente.

Buscar un método que disminuya el tiempo del proceso de consolidación ósea por medio de la calcitonina sintética de salmón.

Evaluar el tiempo de consolidación comparativamente entre ambos tipos de tratamiento.

Difundir éstos resultados para estudios posteriores.

HIPOTESIS.

La calcitonina sintética de salmón como inhibidor de la resorción ósea y, secundariamente, como facilitador de la formación ósea; favorecerá la consolidación de las fracturas.

HIPOTESIS DE NULIDAD.

La consolidación de una fractura ocurre en promedio a las 12 semanas. No se mejora la consolidación con el uso de inhibidores de la resorción ósea.

MATERIAL Y METODOS.

Para la realización del siguiente estudio se ideó la evaluación clínica y radiológica de un total de 60 pacientes de ambos sexos, quienes acudieron al H.T.O.L.V. a partir del mes de noviembre de 1991 a Febrero 1992, con edades comprendidas entre los 40 y 60 años, y que presentaron una fractura de tibia reciente y cerrada, manejada quirúrgicamente en el servicio de Miembro pélvico Ib mediante osteosíntesis estable con:

- A) Clavo Centromedular.
- B) Placa.
- C) Tornillos.

Se excluyeron de éste estudio todos los pacientes con antecedentes de enfermedades metabólicas como Diabetes mellitus, renales y tiroideas, o neoplásicas primarias o metastásicas de hueso, además de los pacientes que presentaron fracturas expuestas e hipersensibilidad a la calcitonina sintética de salmón.

Se planeará un estudio comparativo mediante la creación de dos grupos de pacientes: El primero, de 30 pacientes bajo tratamiento médico, quienes recibirán medicación una vez habiéndose realizado su procedimiento quirúrgico, mediante 100 U.I. intramusculares diarias por 20 días de calcitonina sintética de salmón y 500 mg. de calcio

por vía oral 30 minutos después de la aplicación de la calcitonina por un periodo de 30 días, llevándose a cabo éste tratamiento por un lapso de 2 a 3 meses. Se formará además un grupo de control de 30 pacientes quienes únicamente serán tratados quirúrgicamente mediante osteosíntesis estable.

Mensualmente se llevará a cabo la evaluación clínica y radiológica de ambos grupos de pacientes solicitándose para tal efecto: Controles radiográficos en proyecciones Antero-posterior y Lateral de la pierna afectada y la determinación por laboratorio de: Fosfatasa Alcalina, Calcio y Fósforo séricos, además del índice de depuración de Calcio/creatinina urinarios en orina de 24 hrs.

Se realizará además la toma al azar de biopsias del callo óseo entre ambos grupos para la evaluación anatomopatológica comparativa entre ambos tipos de tratamiento.

Dado el corto tiempo de captación de pacientes y por no contarse previamente con el medicamento antes mencionado, al no completarse el número de pacientes preestablecido para ambos grupos, se presenta el reporte de resultados preliminares, para en un futuro obtener resultados y conclusiones finales, una vez completo nuestro universo de trabajo.

RESULTADOS.

Se captó un total de 20 pacientes en el periodo comprendido entre los meses de noviembre de 1991 a febrero de 1992, correspondiendo estos a 13 pacientes que recibieron tratamiento médico postquirúrgico consistente en 100 U.I. intramusculares diarias por 20 días de calcitonina sintética de salmón, más 500 mg diarios de calcio soluble vía oral por un periodo de 30 días, habiendo completado éste tratamiento por 3 ciclos seguidos únicamente 3 pacientes, y llevando hasta el momento 2 meses de tratamiento 1 solo paciente. Además, se captaron 7 pacientes postoperados de tibia con osteosíntesis estable quienes formaron el grupo de control, quedando integrados los grupos en relación con el sexo de la siguiente manera:

TABLA 1.

DISTRIBUCION POR SEXOS.

	HOMBRES.	MUJERES.	TOTAL.
GRUPO BAJO TRATAMIENTO CON CALCITONINA MAS CALCIO.	9	4	13
GRUPO CONTROL.	6	1	7

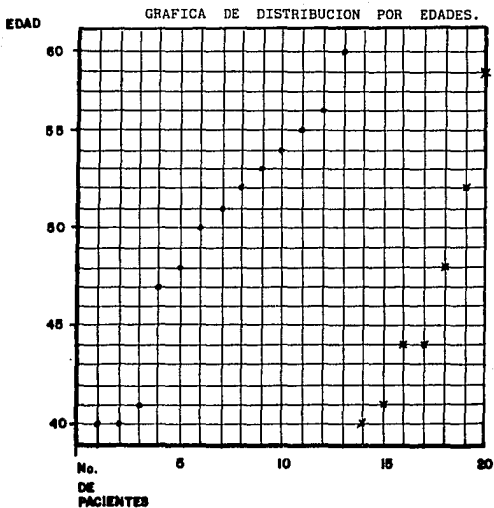
Los pacientes estudiados entre ambos grupos tuvieron una distribución por edades correspondiente a:

TABLA 2.

40 A 50 AÑOS----- 11 PACIENTES.

51 A 60 AÑOS----- 7 PACIENTES.

Los pacientes se distribuyeron de acuerdo con la siguiente gráfica:



SIGNOLOGÍA: ● Calcitonina + Calcio.

× Control.

Se obtuvo la siguiente relación de acuerdo con los tipos de lesiones que presentaron los pacientes de ambos grupos de estudio, agrupándose éstas mediante la clasificación para las fracturas de tibia de la AO/ASIF. Las cuales se encuentran referidas en el APENDICE 1.

TABLA 3.

DISTRIBUCION POR TIPOS DE LESION.

TIPO DE FRACTURA.	NUMERO DE PACIENTES.
42.A1	3 PACIENTES.
42.A2	6 PACIENTES.
42.A3	4 PACIENTES.
42.B1	1 PACIENTE.
42.B2	1 PACIENTE.
42.B3	1 PACIENTE.
42.C1	2 PACIENTES.
42.C2	2 PACIENTES.
42.C3	0 PACIENTES.
TOTAL:	20 PACIENTES.

Los pacientes fueron manejados quirúrgicamente de sus lesiones óseas tanto en el grupo bajo tratamiento médico como en el grupo control, obteniéndose la siguiente correlación de acuerdo a los procedimientos quirúrgicos de osteosíntesis realizados:

TABLA 4.

IMPLANTES UTILIZADOS EN LOS TRATAMIENTOS QUIRURGICOS

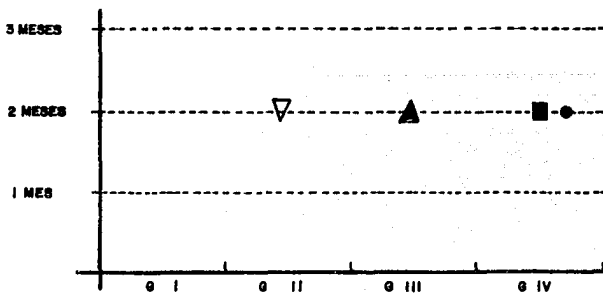
PROCEDIMIENTO	IMPLANTES	PACIENTES	
		TRATAMIENTO	CONTROL
ENCLAVADO CENTROMEDULAR:	Müller	2	3
	Müller + Cerclaje	1	1
	Müller + C. Herzog	1	0
	Müller + Fij. Ext.	1	1
	Clavo Colchero	0	1
	Clavo Universal	2	0
FIJACION CON FLACAS:	Placas de Compresión Dinámica.	6	1
	TOTAL:	13	7

De los casos que recibieron tratamiento médico, únicamente 3 pacientes completaron el tratamiento por 3 ciclos y 1 paciente sólo completó 2 ciclos.

El grado de consolidación de los pacientes de ambos grupos fue valorado radiográficamente de acuerdo con los estadios de consolidación de la clasificación de Braden y Brinker APENDICE 2.

Los cuatro pacientes bajo tratamiento médico mostraron una consolidación grado IV al término de 2 meses de tratamiento, mientras que en el grupo de control sólo 2 pacientes mostraron éste grado de consolidación al término de este mismo periodo. Cuatro pacientes más del grupo control mostraron una consolidación grado III al finalizar 2 meses de tratamiento y uno presentó una consolidación grado II.

GRADO DE CONSOLIDACION



SIMBOLOGIA:

- 4 PACIENTES (CALEITONINA + CALCIO)
- 2 PACIENTES CONTROL
- ▲ 4 PACIENTES CONTROL
- ▽ 1 PACIENTE CONTROL

Los trece pacientes del grupo bajo tratamiento médico refirieron una considerable disminución de la sintomatología dolorosa una vez iniciada la administración de la calcitonina sintética de salmón.

Hasta el momento actual no se han reportado reacciones adversas secundarias al uso de la calcitonina sintética de salmón ni al calcio en el grupo bajo tratamiento médico.

Los tres pacientes que completaron los 3 ciclos con calcitonina más calcio refirieron su tratamiento como "Muy Satisfactorio" y altamente determinante en su proceso de curación.

Se continuará la captación de pacientes de ambos grupos para ofrecer resultados finales y una evaluación estadística mas objetiva, además de realizar el reporte de resultados de laboratorio y biopsias óseas.

DISCUSION.

No obstante contar hasta el momento con un reducido número de casos en ambos grupos de estudio, y no poder realizar un análisis estadístico completo, es posible mediante la observación inferir situaciones diversas.

Una vez habiéndose conseguido una fijación estable en ambos grupos de estudio, el proceso natural de consolidación ósea se vio favorecido en el grupo bajo tratamiento con Calcitonina + Calcio sobre el grupo de control, como se demostró por el mayor número de pacientes con consolidación total alcanzada en un menor periodo de tiempo.

Afortunadamente para el estudio, hasta el momento no se han observado reacciones adversas al uso de la Calcitonina sintética de salmón mas Calcio.

Además se observó una disminución en la sintomatología dolorosa postquirúrgica una vez iniciado el tratamiento con Calcitonina más Calcio.

La evaluación favorable del tratamiento por los pacientes alienta a continuar el estudio y obtener datos de significancia estadística y clínica a futuro.

CONCLUSIONES.

1.- Los resultados preliminares de nuestro estudio confirman hasta el momento nuestra hipótesis de trabajo, de que la Calcitonina sintética de salmón como inhibidor de la resorción ósea y, secundariamente, como facilitador de la formación ósea, favorece la consolidación de las fracturas.

2.- El tiempo de consolidación se vio acortado en el grupo tratado con Calcitonina sintética de salmón.

3.- No se observaron modificaciones radiográficas aparentes en el resultado final entre ambos grupos.

4.- El tratamiento con calcitonina mas calcio fue bien tolerado por los pacientes.

APENDICE 1.

CLASIFICACION AO/ASIF PARA LAS FRACTURAS DE TIBIA.



A



A1



A2



$\geq 30^\circ$



A3



$< 30^\circ$



B



B1



B2



B3



C



C1



C2



C3

CLASIFICACION AO/ASIF.

42.- FRACTURAS DE TIBIA/FIBULA.

A = FRACTURA SIMPLE.

A1 FRACTURA SIMPLE, ESPIRAL.

- .1 FIBULA INTACTA.
- .2 FIBULA FRACTURADA A OTRO NIVEL.
- .3 FIBULA FRACTURADA AL MISMO NIVEL.

A2 FRACTURA SIMPLE, OBLICUA (>- A 30 GRADOS).

- .1 FIBULA INTACTA.
- .2 FIBULA FRACTURADA A OTRO NIVEL.
- .3 FIBULA FRACTURADA AL MISMO NIVEL.

A3 FRACTURA SIMPLE, TRANSVERSA (<30 GRADOS).

- .1 FIBULA INTACTA.
- .2 FIBULA FRACTURADA A OTRO NIVEL.
- .3 FIBULA FRACTURADA AL MISMO NIVEL.

B = FRACTURA EN CUÑA.

B1 FRACTURA EN CUÑA, POR TORCION.

- .1 FIBULA INTACTA.
- .2 FIBULA FRACTURADA A OTRO NIVEL.
- .3 FIBULA FRACTURADA AL MISMO NIVEL.

B2 FRACTURA EN CUÑA, POR FLEXION.

- .1 FIBULA INTACTA.
- .2 FIBULA FRACTURADA A OTRO NIVEL.
- .3 FIBULA FRACTURADA AL MISMO NIVEL.

B3 FRACTURA EN CUÑA, CON FRACTURA DE LA CUÑA.

- .1 FIBULA INTACTA.
- .2 FIBULA FRACTURADA A OTRO NIVEL.
- .3 FIBULA FRACTURADA AL MISMO NIVEL.

C = FRACTURAS COMPLEJAS.

C1 FRACTURA COMPLEJA, EN ESPIRAL.

- .1 CON DOS FRAGMENTOS INTERMEDIOS.
- .2 CON TRES FRAGMENTOS INTERMEDIOS.
- .3 CON MAS DE TRES FRAGMENTOS INTERMEDIOS.

C2 FRACTURA COMPLEJA, SEGMENTARIA.

- .1 CON UN FRAGMENTO SEGMENTARIO INTERMEDIO.
- .2 CON UN FRAGMENTO SEGMENTARIO INTERMEDIO Y OTRO EN CUÑA ADICIONAL.
- .3 CON DOS FRAGMENTOS SEGMENTARIOS INTERMEDIOS.

C3 FRACTURA COMPLEJA, IRREGULAR.

- .1 CON DOS O TRES FRAGMENTOS INTERMEDIOS.
- .2 CON MULTIFRAGMENTACION LIMITADA (< 4 CM).
- .3 CON MULTIFRAGMENTACION EXTENSA (>- 4 CM).

APENDICE 2.

GRADOS DE CONSOLIDACION DE BRADEN Y BRINKER.

- GRADO I: Sin signos positivos.
- GRADO II: Reacción perióstica.
- GRADO III= Callo externo con borramiento
de la línea de fractura.
- GRADO IV: Hueso normal.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Azria, M.: The Calcitonin, Physiology & Pharmacology. Edit. Karger. pp. 219 Switzerland. 1989.
- 2.- Burger EH., van der Meer JWM., van de Gevel H., Gribnau JC., Thesingh CW., Van Furth R.: In vitro Formation of Osteoclast from long-term cultures of bone marrow mononuclear phagocytes. J. Exp. Med. 156; 1604-8, 1982.
- 3.- Burri C.: Osteitis postraumática, Revisión Histórica. Editorial Toray-Masson. Barcelona. pp 1-8. 1977.
- 4.- Chambers TJ., Athanasou NA., Fuller K.: Effect of Parathyroid hormone & Calcitonin on the cytoplasmic spreading of isolated osteoclast. J. Endocrinol. Vol.102; 281-4, 1984.
- 5.- Deftos, L.J.: Calcitonina exógena en: The Calcitonin, M. Azria, Physiology & Pharmacology. Edit. Karger. pp 2-19.
- 6.- Delling G., Schafer A., & Ziegler R: The Effect of Calcitonin on Fracture Healing & Ectopic Bone Formation in the Rat. Physiology. Part one. pp. 175-181, 1970.
- 7.- Ecland AM., Undertal T.: Effects of salmon calcitonin on mechanical propeties of healing & intact bone & skin rats. Acta Orthop. Scand. Vol. 54. pp. 462, 1983.
- 8.- Feldman RS., Krieger NS., Tashjian AH.: Effects of parathyroid hormone & calcitonin on osteoclast formation in vitro. Endocrinology. 107: pp. 1137, 1980.
- 9.- Fleckwell PA.: Anesthesia en especies comunes en ratas. Laboratory Animal Anesthetics. Academic Press: pp. 91-93, 1987.
- 10.- Hanaoka H., Yabe H., Bun H.: The origin of the osteoclast. Clin. Orthop. Vol. 239; pp.286-298. 1989.
- 11.- James R., Bradshaw RA: Polypeptide growth factors. Ann. Rev. Biochem. Vol. 53; pp. 259. 1984.
- 12.- Malanotte FL., Cairra S: Salmon calcitonin effect on proximal femur fracture repaire in elderly patients. Preliminary Clinical Study. Curr. Ther. Res. Vol. 39; pp. 449-454. 1986.
- 13.- Meller Y., Kesterbaum RS., Mozes M., Mozes G., Yaguil R., Shany S: Mineral & endocrine metabolism during fracture healing in dogs. Clin. Orthop.& Rel. Res. Vol.187; pp. 289-95. 1984.

- 14.- Nakahara H., Takaoka K., Koesuka M., Sugamoto K., Tsuda T., Ono K.: Periosteal Bone Formation Elicited by Partially Purified Bone Morphogenetic Protein. Clin. Orthop. Vol 239; pp. 299-305. 1989.
- 15.- Paz Jiménez., et al. valoración del Efecto de la Calcitonina en la Consolidación de la Fractura de Colles. Rev. Esp. Ciruj. Ost. Vol. 25; pp. 195-209. 1990.
- 16.- Posner AS.: The Mineral of Bone. Clinical Orthopaedics. Vol. 200; pp. 87-99. 1985.
- 17.- Fuxeddu L., Feluffo G., Montaldo C., Valdes E: Azione Locale della calcitonina sulla osteogenesi. Studio Sperimentale. Ressegna Medica Sarda. Vol 87; pp.521-528. 1984.
- 18.- Rhinelander FW., Phillips RS., Steer WM., Bear JC.: Microangiography in Bone Healing II. Displaced closed fractures. J. Bone & Joint Surgery. Vol. 50-A; pp. 643. 1968.
- 19.- Sevitt S.: Reparación de las fracturas en el hombre. Fundamentos Científicos de la Ortopedia y Traumatología. Owen R., et al. Editorial Salvat. pp. 264-275. 1984.
- 20.- Simmons D.: Fractures Healing Perspectives. Clin. Orthop. & Rel. Res. Vol. 200; pp. 100-113. 1985.
- 21.- Smith R.: Efectos metabólicos del traumatismo. Fundamentos Científicos de la Ortopedia y Traumatología. Owen R., et al. Editorial Salvat. pp. 264-275. 1984.
- 22.- Toccafondi R., et al. Biological Effects of Salmon Calcitonin in Osteoblast like-cells. Calcitonin: Chemistry, Physiology, Pharmacology & Chemical Aspects. Proc. int. Symp. Milan. 1984. Ed. Pecile A. Excerpta Medica 1985, Int. Cong. Ser. Vol. 663; pp. 197-204.
- 23.- Trueta J.: La osteogénesis reparadora: La Estructura del Cuerpo Humano. Editorial Labor. Vol. 29; pp. 240-251. 1984.
- 24.- Walker WV., Rusell JE., Simmons DJ., Scheving LE., Cornelissen G., Halberg F.: Effect of an adrenocorticotropin analogue, ACTH 1-17, on DNA syntesis on murine metaphyseal bone. Biochem. Pharmacol. Vol. 34; pp. 1191. 1985.
- 25.- Weiss RE., Singer FR., Gorn AH., Hofer DP., Nimmi ME.: Calcitonin stimulates bone formation when administered prior to initiation of osteogenesis. J. Clin. Invest. Vol.68; pp. 815-818. 1981.