

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
Y ZOOTECNIA

ASPECTOS BIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE LA
CONSOLIDACIÓN ÓSEA EN EL PERRO
(*Canis familiaris*): Estudio recapitulativo

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA

RAFAEL MÁRQUEZ ORTEGA

Asesores:

MVZ Isidro Castro Mendoza
MVZ María de Lourdes Juárez Mosqueda

México, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

DEDICATORIA

A todos mis seres queridos quienes de una u otra forma me han apoyado a lo largo de mi vida, ya que eso me ha permitido llegar hasta donde estoy.

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores MVZ Ma. de Lourdes Juárez Mosqueda y MVZ Isidro Castro Mendoza por haberme guiado durante la elaboración de esta tesis y por la disposición y empeño que mostraron desde el inicio de esta.

A Ivette Escocia Martínez Reyes por su ayuda y compañía especialmente en momentos difíciles.

A José Alfredo Rojas N. por una amistad sincera e incondicional.

A Luis jorge Méndez Borjas por demostrarme que puedo contar con un amigo solidario y leal.

A Humberto Campos Sánchez por todo el apoyo que me ha brindado.

A “el tigre” y a todas sus “rayitas” por su amistad, por ayudarme siempre que lo he requerido y por haber despertado en mí el interés por la ortopedia y traumatología.

CONTENIDO

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

PROCEDIMIENTO

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Organización macroscópica del hueso

Histología del hueso

Definición de fractura y clasificación

Seguimiento radiográfico e histológico durante la reparación de una fractura

Eventos celulares y moleculares durante la reparación de una fractura

Complicaciones en la consolidación de una fractura

REFERENCIAS

RESUMEN

MÁRQUEZ ORTEGA RAFAEL. Aspectos biológicos y clínicos de la consolidación ósea en el perro (*Canis familiaris*): estudio recapitulativo (bajo la dirección de: MVZ Isidro Castro Mendoza y MVZ María de Lourdes Juárez Mosqueda)

El hueso es un órgano que provee de soporte, un sistema de palancas para el movimiento y balance mineral al cuerpo de un individuo, su estructura y forma se ajusta constantemente para proporcionar un armazón. Sin embargo, a pesar de su dureza y resistencia este puede sufrir una fractura, y cuando esto sucede hay cuatro tipos celulares que llevan a cabo la reparación local, resorción y mantenimiento del hueso (condrocitos, osteoblastos, osteoclastos y osteocitos). Estas células se encuentran bajo la influencia de reguladores moleculares como los de la superfamilia del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β). Estos en conjunto con las células antes mencionadas participan durante las cuatro etapas de la reparación de una fractura (inflamación, diferenciación del callo, osificación y remodelación). Existe una gran cantidad de estudios y trabajos realizados referentes a la consolidación ósea, en donde se abordan ya sea aspectos clínicos, histológicos o moleculares. Sin embargo en la mayoría de ellos solo integran entre sí dos de estos aspectos; no encontrándose trabajo alguno en donde estén presentes los tres aspectos. El objetivo principal de este trabajo es proporcionar una fuente de información en donde se integren los tres aspectos fundamentales de la consolidación ósea, y que pueda servir para un mejor entendimiento de ésta.

INTRODUCCIÓN

El hueso es un órgano del aparato locomotor que está constituido por tejido vivo y dinámico cuya composición y forma se ajusta continuamente para proporcionar un armazón estructural. Un esqueleto rígido es importante para soportar el peso de un animal y asegurar la protección de algunos órganos. Además, en el canal medular de huesos largos y en espacios interóseos de otros tipos de huesos, se lleva a cabo la hematopoyesis. El hueso también participa en el mantenimiento del metabolismo mineral y es considerado un componente importante del sistema inmune (1). A pesar de su dureza y resistencia, el hueso es completamente flexible y su dureza es relativa ya que se encuentra en actividad metabólica y cambio constante (2).

El tejido óseo está formado por una fracción orgánica, (constituida por células y una matriz extracelular) y una fracción inorgánica (sales minerales calcificadas) (3). Las células de los huesos responden a diversos estímulos; por ejemplo el metabolismo del calcio se regula por actividad hormonal (parathormona y calcitonina). Otras hormonas como: estrógeno, testosterona, glucocorticoides, hormona del crecimiento e insulina, influyen directamente en la actividad celular del hueso e indirectamente en la matriz ósea. El hueso también responde a estímulos mecánicos, tales como la presión que se ejerce sobre el movimiento que tiene el centro epifisiario, o la tracción ejercida por las inserciones muscular (4).

Aún después de que el desarrollo y el crecimiento longitudinal del hueso se han completado, éste retiene la habilidad para cambiar su estructura interna por la remoción del hueso viejo (osteoclasia) y su reemplazo con hueso recién formado (osteogénesis), proceso llamado remodelación ósea (4). La remodelación ósea es una propiedad fundamental del hueso, que le permite la adaptación a cambios mecánicos; en donde porciones pequeñas de tejido óseo son removidas donde el daño mecánico del hueso es

poco y tejido óseo nuevo es formado en aquellos sitios donde la tensión mecánica es detectada repetidamente (4).

La remodelación ósea también permite la restauración del microdaño causado por fatiga y shock, este cuidado constante de la matriz ósea previene su prematuro deterioro y mantiene su fuerza; la remodelación es un proceso complejo llevado a cabo por la actividad coordinada de las células óseas: osteoclastos y osteoblastos (1). El primer tipo de células destruyen la matriz ósea envejecida, mientras que las segundas depositan matriz ósea nueva. Este mecanismo posibilita una continua renovación y sustitución de la matriz en el interior del hueso (1).

La formación de hueso se da únicamente mediante dos procesos; la osificación intracartilaginosa (endocondral) y la osificación intramembranosa (desmal) (4).

Durante la vida adulta el individuo va perdiendo su capacidad de remodelación, por lo que el hueso perderá su masa, por lo tanto, en esta etapa la resorción ósea estará un poco más allá de la formación ósea (1).

Como se mencionó en párrafos anteriores, el hueso es un tejido que tiene la facultad de poder comprimirse, doblarse, elongarse o torcerse, sin embargo, cuando al hueso se le aplica una fuerza o una carga que exceda los límites de resistencia, se producirá una fractura, la cual se define como la pérdida de continuidad del tejido óseo ocasionada por un exceso de las fuerzas que sobre él se ejercen (5,6).

Las fracturas en el perro ocasionadas por accidentes automovilísticos, caídas, etc. son un acontecimiento relativamente común dentro de la práctica del Médico Veterinario. Siendo las del esqueleto apendicular las más frecuentes además no es raro que presenten complicaciones durante o después del proceso de reparación (7).

La reparación de un hueso fracturado repite en un animal adulto varios de los pasos vistos durante el desarrollo embrionario de los huesos largos por osificación

endocondral. Durante ésta, se llevarán a cabo una cascada de eventos celulares altamente coordinados (8).

La consolidación ósea constituye una oportunidad única para investigar la morfogénesis ósea en un ambiente controlado. El entendimiento de cómo es que se lleva a cabo la consolidación normal en un animal, puede servir para desarrollar estrategias clínicas para una mejor y más rápida consolidación de fracturas y este entendimiento es el motivo de la presente revisión bibliográfica, que integra los aspectos histológicos, moleculares y un enfoque clínico de la consolidación ósea, así como las principales complicaciones que en ésta pueden surgir.

PROCEDIMIENTO

La información contenida en este estudio recapitulativo incluye las referencias publicadas desde el año de 1971 al 2005 (34 años) y fue obtenida de libros tanto del acervo de la Biblioteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, como de la Biblioteca Central de la Universidad Nacional Autónoma de México, así como de tesis, artículos y monografías en formato electrónico, memorias de congresos, literatura de diplomados y en su gran mayoría de artículos de revistas científicas. Se contó con el apoyo del Departamento de Medicina, Cirugía y Zootecnia para Pequeñas Especies y el Departamento de Morfología de la FMVZ. Toda la información referente a la consolidación ósea fue seleccionada de acuerdo a tres aspectos generales: los aspectos histológicos, los aspectos moleculares y los aspectos clínicos. Posteriormente se realizó una selección más específica cubriendo los siguientes puntos: organización macroscópica del hueso, histología del hueso, definición de fractura y clasificación, seguimiento radiográfico e histológico durante la reparación de una fractura, eventos celulares y moleculares durante la reparación de una fractura y complicaciones en la consolidación de una fractura. Con esta información se realizó un escrito detallado del tema comenzando con los diferentes tipos de hueso, de tejido óseo y como se clasifican; una descripción histológica incluyendo cuales son los diferentes tipos de células y estructuras presentes en el tejido óseo y su función; las señales por las que el hueso consolida y los elementos celulares que se encuentran involucrados; cómo se produce una fractura y cómo se clasifica; de manera importante se realizó una comparación radiográfica-histológica en las diferentes etapas de reparación, así como los diferentes factores celulares que migran o se producen en el sitio de fractura y cómo es que

intervienen en la consolidación ósea y finalmente se concluyeron las principales complicaciones que se pueden presentar durante el proceso de la consolidación ósea.

ORGANIZACIÓN MACROSCÓPICA DEL HUESO

Por la localización anatómica de los huesos el esqueleto se divide en: 1) esqueleto axial, formado por cráneo, columna vertebral, costillas y esternón; 2) esqueleto apendicular, formado por los huesos de los miembros torácicos y pélvicos; 3) esqueleto esplácnico o visceral, formado por los huesos que se desarrollan normalmente dentro de los tejidos blandos y que son característicos de especie, por ejemplo el hueso peneano en el perro (1).

Desde el punto de vista macroscópico el tejido óseo, por la presencia o ausencia de espacios interóseos se clasifica en dos tipos diferentes: a) **tejido esponjoso** o hueso trabecular (50-90% de espacios) (Fig.1) compuesto por laminillas u hojas (las trabéculas) que se entrecruzan en distintas direcciones y forman un reticulado esponjoso que delimita un sistema laberíntico de espacios intercomunicados ocupados por la médula ósea (Fig.1 y 2), por lo general no contienen vasos sanguíneos en su interior. Por ello no poseen sistemas Haversianos sino simplemente un mosaico de piezas angulares de hueso laminar. Las células óseas se nutren por difusión a través de la superficie endóstica a través de los diminutos canalículos que interconectan las lagunas y que llegan hasta la superficie; b) **tejido compacto** o hueso cortical (5-10% de espacios) formado por una masa densa continua de tejido óseo, en la cual es casi imposible observar los espacios sin la ayuda de un microscopio (Fig.1 y 2) (2,3,4,5).

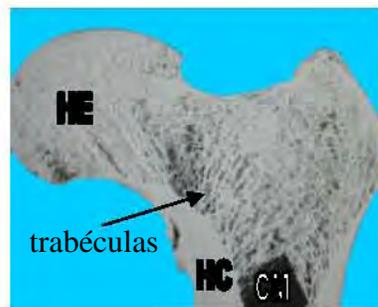


Fig. 1. Fotografía del hueso fémur donde se muestra el hueso esponjoso (HE) y el hueso compacto (HC). CM; cavidad medular .

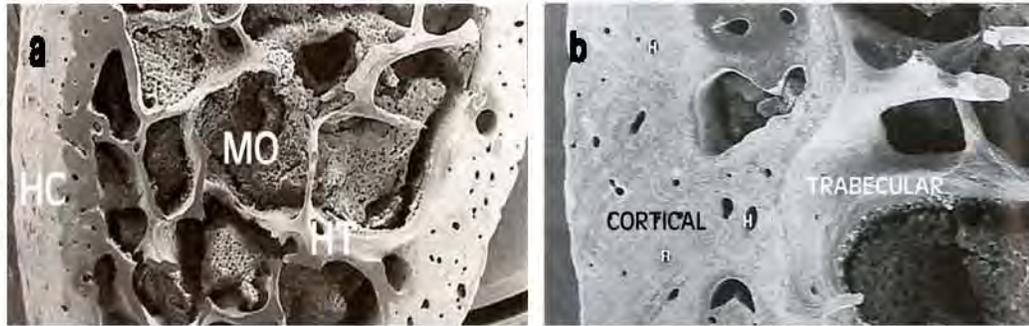


Fig. 2. Microfotografía de hueso donde se muestra la diferencia entre el hueso cortical y el hueso trabecular. (a) Se observa como el hueso cortical (HC) tiene una estructura densa y con poca cantidad de espacios y el hueso trabecular (HT) es menos denso y los espacios entre este hueso están ocupados por la médula ósea (MO). (b) Acercamiento en el que se aprecia la estructura tanto del hueso cortical como del trabecular y también se observan algunos sistemas de Havers (H).

De forma general, los huesos corticales consisten en una serie de estructuras cilíndricas conocidas como osteonas o sistemas Haversianos (Fig.3), las cuales presentan un diámetro aproximado de $200\mu\text{m}$ y se encuentran formados por laminillas cilíndricas que rodean a uno de los dos canales vasculares, los canales de Havers (Fig.3) los cuales son los poros vasculares más grandes ($22-110\mu\text{m}$ de diámetro), y se encuentran alineados con el eje longitudinal del hueso, los otros canales vasculares son los conductos de Volkmann que forman canales transversos conectados con los canales Haversianos (Fig.3) (5).

El límite entre una osteona y el hueso que lo rodea se conoce como línea de cemento (5).

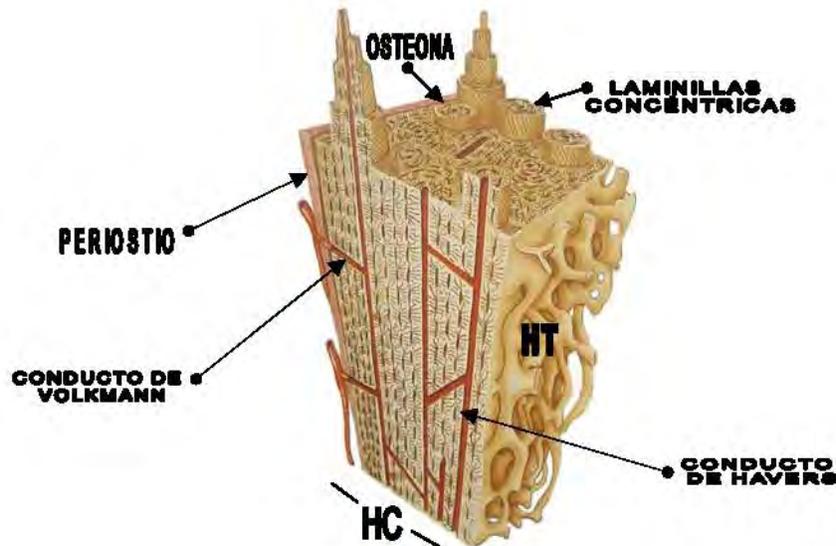


Fig. 3. Dibujo de hueso compacto. Se pueden visualizar las laminillas concéntricas que rodean a los canales de Havers formando las osteonas. Los conductos de Havers se encuentran interconectados gracias a los conductos de Volkmann. En la parte derecha de la figura se encuentra representado el hueso trabecular (HT), en el extremo izquierdo se encuentra el periostio, adyacente al hueso cortical (HC).

Los huesos en su mayoría se componen de tejido óseo cortical y trabecular, en cantidad y distribución muy variable, donde las dos formas de hueso se continúan una con otra sin un límite nítido que las separe (Fig.3). Por ejemplo, en los huesos largos típicos como el fémur o el húmero (Fig.4a), la diáfisis (parte cilíndrica) está compuesta casi en su totalidad por tejido óseo compacto que, al igual que un tubo de paredes gruesas, rodea el espacio medular. Por el contrario, los extremos o epífisis se componen casi exclusivamente de tejido óseo esponjoso, y solo en la parte más externa es recubierta por una corteza delgada de tejido óseo compacto. Adicionalmente, el espacio medular de la diáfisis se comunica con los espacios de la sustancia esponjosa de las epífisis. Por otra parte la superficie de los huesos está rodeada por una capa de tejido conectivo denso, el periostio, y el espacio medular y los espacios de la sustancia esponjosa son cubiertos por una delgada capa de tejido conectivo rico en células, el endostio. En los huesos planos, que constituyen la bóveda craneana, existen dos capas de hueso compacto: la tabla interna y la externa, separadas por hueso esponjoso que en esta localización recibe el nombre de diploë. (3,4,6).

Tomando en consideración la configuración general y la función de los huesos, estos se clasifican en: largos, planos, cortos e irregulares. Los huesos **largos** son típicamente elongados, de forma geométrica cilíndrica, con extremidades ensanchadas, en ellos predomina la longitud sobre el ancho y el grosor (Fig.4a). Por ello actúan como columnas de soporte y palanca. Poseen una gran cavidad en la parte cilíndrica que contiene la médula ósea. Los huesos **planos** son laminares, en los cuales predomina la anchura sobre el largo y el grosor (Fig.4b), presentando una superficie suficiente para la inserción de músculos y protegen a algunos órganos. Los huesos **cortos** presentan dimensiones semejantes en longitud, anchura y grosor, sin predominancia de alguna de ellas. Los huesos cortos tienen el centro esponjoso, estando recubiertos en toda su superficie por una capa compacta. Su

función es amortiguar los impactos (Fig.4c). Los huesos **irregulares** presentan grandes variantes en su superficie, son huesos impares y están situados en el plano mediano; sus funciones son diversas y sin especialización. Los huesos sesamoideos pueden ubicarse en uno o más grupos (Fig.4d) (2,7).

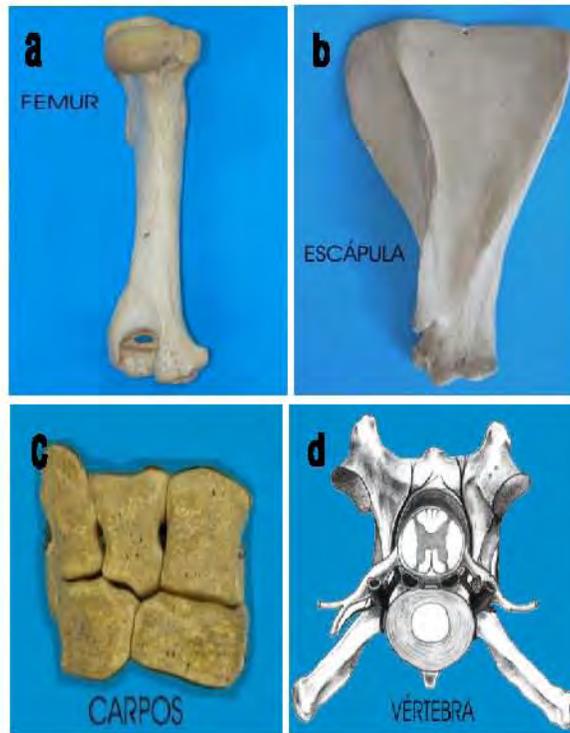


Fig. 4. Fotografías de la clasificación de los diferentes tipos de hueso. (a) Hueso largo representado por un fémur; (b) escápula, la cual corresponde a un hueso plano; (c) se muestran huesos carpales, los cuales son clasificados como huesos cortos y; (d) vértebra como ejemplo de hueso irregular, en donde se puede apreciar las variantes en su superficie.

HISTOLOGÍA DEL HUESO

El hueso está formado por una variedad de tejido conjuntivo especializado de sostén muy denso (Fig.5), debido a que su matriz es una mezcla predominante de fibras fuertes (colágena tipo I) y partículas sólidas (fosfato de calcio en la forma de cristales de hidroxiapatita), es que resisten las fuerzas de estiramiento y de compresión respectivamente (Fig.6) (8).

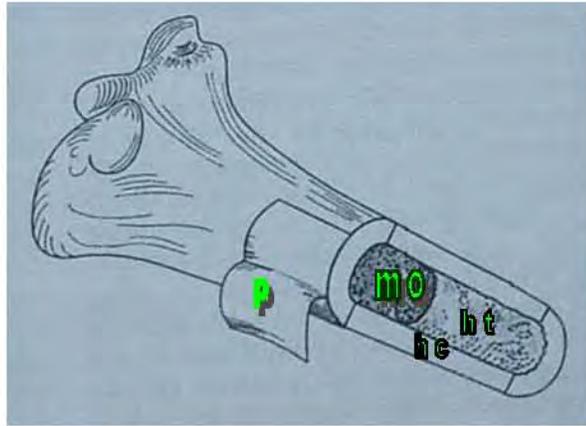


Fig. 5. Representación esquemática de un hueso en donde se muestran sus diferentes partes: el periostio (p), la médula ósea (mo), el hueso cortical (hc), hueso trabecular (ht).

A pesar de su rigidez, el tejido óseo no es permanente, ni inmutable. Corriendo a través de la dura matriz extracelular los canales y cavidades, que son ocupados por células vivas, las cuales representan el 15% del total del peso del hueso compacto (Fig.6) (8). La matriz ósea contiene también espacios para los vasos sanguíneos. Por otra parte además de dar protección y soporte a algunos órganos y alojamiento al tejido hematopoyético (Fig. 5 y 6) el tejido óseo sirve como una fuente de depósito mineral, así como también participa en su homeostasis (1,9,10).



Fig. 6. Microfotografía que muestra la histología del hueso compacto. Matriz ósea (estrella) con algunos Sistemas de Havers (flechas negras). En la matriz ósea se pueden distinguir numerosos osteocitos (puntas de flecha), y entre sus trabéculas el tejido hematopoyético (flechas blancas)

La composición del hueso varía con la edad, localización anatómica y estado nutricional: en un hueso adulto el 50-69% es mineral, 20-40% es matriz orgánica, 5-10% es agua y de 1-5% son lípidos (10).

CÉLULAS DEL HUESO

Como se mencionó anteriormente, a pesar de que el hueso es una estructura rígida, éste no es un tejido inerte, ya que tiene la capacidad de repararse así mismo sin dejar tejido de cicatrización, de remover rápidamente y reponer almacenes de minerales de acuerdo a las demandas metabólicas y de remodelarse estructuralmente ante un estímulo mecánico. Cuatro tipos celulares llevan a cabo la reparación local, resorción y mantenimiento del hueso: condrocitos, osteoblastos, osteoclastos, osteocitos (10).

Osteoblastos: los osteoblastos son las células formadoras de hueso, es decir, son responsables de sintetizar y secretar la matriz ósea orgánica (Fig.7a) (colágena tipo I, proteoglicanos, proteínas implicadas en la adhesión celular, factores de crecimiento y moléculas pequeñas como osteocalcina, osteonectina y osteopontina), participan además en la organización y mineralización de la matriz (Fig.7b) (3,11). Los osteoblastos se disponen en las superficies óseas, lado a lado, en una disposición que recuerda un epitelio simple (Fig.7a) (6).

Cuando están en intensa actividad sintética, su forma es cuboide, con un citoplasma muy basófilo y presentan una reacción histoquímica intensa para la fosfatasa alcalina (Fig.8a) (6,10, 12) (la cual podría estar participando en la deposición de mineral y su subsecuente cristalización). En estado poco activo se vuelven de forma aplanada y la basofilia

citoplasmática disminuye (6,10). El núcleo suele estar localizado en la porción de la célula contraria al hueso recién formado (Fig.8b) (3).

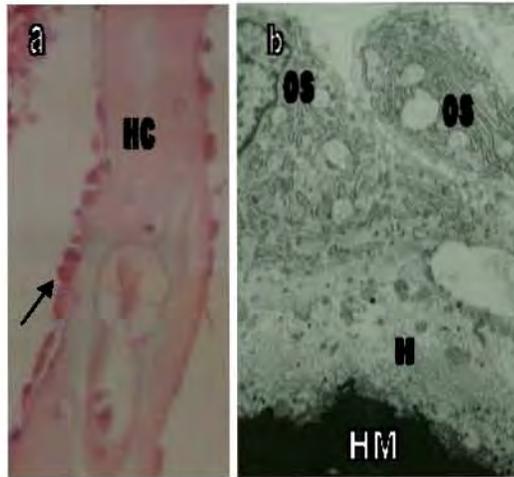


Fig. 7. Osteoblastos. (a) Microfotografía donde se observa una línea de osteoblastos (flecha) adyacente al hueso compacto (HC). (b) Microscopia electrónica de osteoblastos (OS) adyacentes al hueso de reciente formación, además se distingue una zona osteoide (H) entre el osteoblasto y el hueso viejo mineralizado (HM).

El material secretado es depositado alrededor de los cuerpos celulares de los osteoblastos y de sus prolongaciones citoplasmáticas, lo que da como resultado la formación de conductillos (canalículos) y lagunas (Fig.9) (13). Los osteoblastos pasan sucesivamente por tres estadios funcionales: 1) proliferación celular y síntesis de los componentes orgánicos de la matriz ósea, 2) maduración de la matriz ósea y 3) depósito de mineral. Una vez que el osteoblasto es aprisionado por la matriz recién sintetizada, el osteoblasto pasa a ser llamado osteocito. (6,9).

Los osteoblastos en fase de síntesis muestran las características ultraestructurales de las células productoras de proteínas de secreción, con un retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi muy desarrollados. Son células polarizadas, cuya secreción se elimina por la extremidad de la célula en contacto con el hueso. La matriz ósea adyacente a los osteoblastos activos que no está aún calcificada, recibe el nombre de sustancia osteoide o preósea (Fig.7b) (6).



Fig. 8. Fotografías para mostrar la actividad osteoblastica. (a) Se muestra un área de color café en la superficie perióstica correspondiente a la reacción histoquímica para la fosfatasa alcalina de los osteoblastos (flecha); (b) microscopia electrónica donde se observa la matriz ósea (MO) adyacente a un osteoblasto (flecha), en este último su núcleo (N) se encuentra orientado al lado opuesto a la matriz depositada.

La función de los osteoblastos está influenciada por mediadores endocrinos y citocinas. Los osteoblastos presentan receptores de superficie para la hormona paratiroidea, prostaglandinas, estrógenos, $1,25(\text{OH})_2$ Vitamina D_3 y algunas citocinas. Adicionalmente, expresan el factor estimulante de colonias, ligando NF_κB y osteopogerina, los cuales participan activamente en la regulación de los osteoclastos y la resorción ósea. Los osteoblastos derivan de células progenitoras locales que a menudo proliferan previo a su diferenciación (10).

Osteocitos: son las células maduras existentes en el interior de la matriz ósea, formando lagunas de las cuales parten canalículos formados por sus numerosas prolongaciones citoplasmáticas (Fig.9y10a) (6). Los osteocitos son un poco más pequeños y basófilos (Fig.10b) que los osteoblastos, y al igual que los osteoblastos han perdido la capacidad de dividirse (9,13). El osteocito es la verdadera célula ósea, se originan a partir de los osteoblastos que quedan atrapados en la matriz ósea recién formada (Fig.10a). La transformación se caracteriza por una degradación paulatina del retículo endoplásmico rugoso y del aparato de Golgi (3) (Fig.10a).

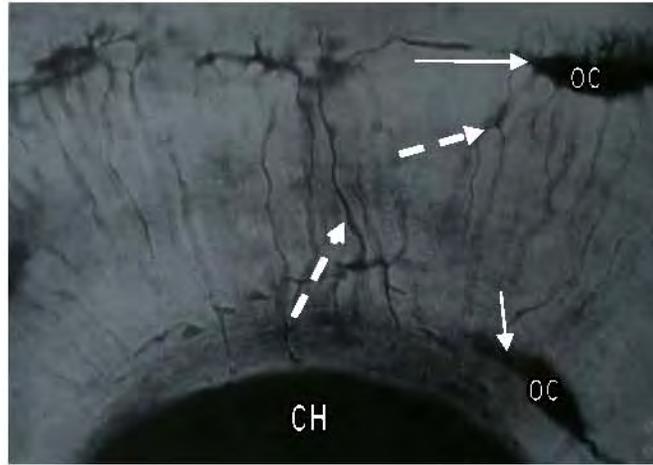


Fig. 9. Fotografía de un sistema de Havers. Se muestra como el canal de Havers (CH) se encuentra en comunicación con los osteocitos (OC) contenidos en sus lagunas (flechas) a través de canaliculos (flechas punteadas).

Los osteocitos tienen capacidad para registrar campos piezoeléctricos, es decir, diferencias de potencial eléctrico que se generan en relación con la deformación mecánica del hueso (3). Su función es mantener las actividades celulares del tejido óseo como el intercambio de nutrientes y productos de desecho (9). Como no existe difusión de sustancias a través de la matriz calcificada del hueso, la nutrición y oxigenación de los osteocitos depende de los canaliculos que existen en la matriz (6). Estos conductos llenos de líquido interconectan a las lagunas de los osteocitos y las vinculan directa o indirectamente con las superficies del hueso bañadas constantemente por líquido intersticial proveniente de los capilares (Fig.9) (13). Además los osteocitos participan en la regulación de la homeostasis mineral y podrían también estar sirviendo como sensores mecánicos o de daño para iniciar el remodelamiento óseo o su reparación (10).

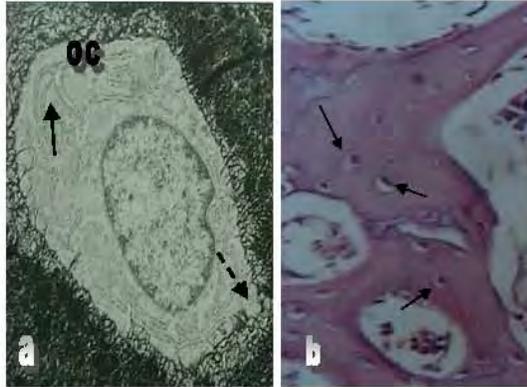


Fig. 10. Osteocitos. (a) Microscopía electrónica que muestra un osteocito (OC) en donde se observa parte del retículo endoplásmico rugoso (flecha), en la esquina inferior derecha de la fotografía se visualiza el origen de una de sus proyecciones citoplasmáticas (flecha punteada). (b) Tinción de Hematoxilina-Eosina donde se observan varios osteocitos atrapados en una laguna en el hueso compacto (flechas).

Osteoclastos: son células globosas gigantes de 20-100 μ m de diámetro, móviles, que contienen de seis a cincuenta núcleos o más, aparecen en las superficies óseas cuando hay resorción del tejido (Fig.11) (6). Algunos osteoclastos se localizan en pequeñas depresiones poco profundas de la superficie del hueso, las lagunas de Howship o bahías de resorción, resultantes de la resorción que llevan a cabo estas células (Fig.12a) (4,13). Tienen citoplasma granuloso, algunas veces con vacuolas, débilmente basófilo en los osteoclastos jóvenes y acidófilo en los maduros. Los osteoclastos contienen numerosos lisosomas, dando por tanto, una reacción histoquímica positiva para la fosfatasa ácida (Fig.12b) (6).

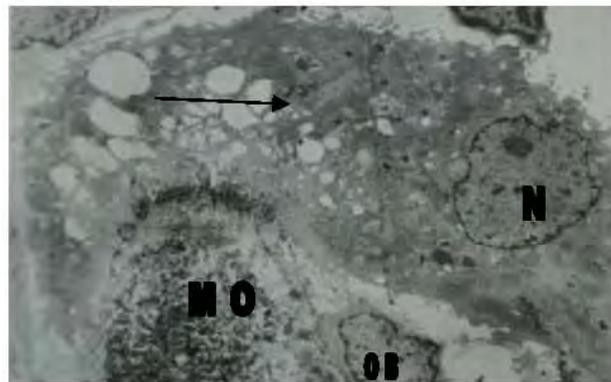


Fig. 11. Microscopía electrónica de un osteoclasto (flecha) con su núcleo (N); el osteoclasto se encuentra adyacente a matriz ósea (MO) y a un osteoblasto (OB)

Las superficies de los osteoclastos en contacto con la matriz ósea presentan prolongaciones vellosas irregulares. La mayoría de estas prolongaciones tiene la forma de hojas o pliegues que se subdividen. Estas proyecciones además de aumentar la superficie del osteoclasto, forman escotaduras donde pequeñas partículas pueden quedar retenidas con facilidad (6).

La parte de un osteoclasto que se encarga directamente de la resorción ósea es una estructura transitoria y sumamente móvil, se llama borde arrugado, el cual es una especialización de la membrana plasmática (13). Durante la degradación del tejido óseo, los osteoclastos son capaces de fagocitar a los osteocitos, la colágena y el mineral. Tras la finalización de la resorción se cierra la superficie ósea libre con una línea de cemento que se forma inmediatamente después, y el osteoclasto con movimiento activo se desplaza con rapidez sobre la superficie del hueso para comenzar una posible nueva resorción (3).

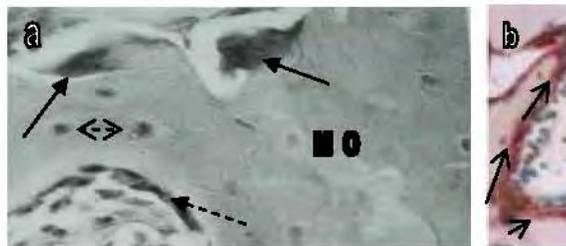


Fig. 12. Osteoclastos. (a) Osteoclastos en las lagunas de Howship (flechas) rodeados por la matriz ósea (MO); algunos osteocitos se observan atrapados en la matriz (flecha doble cabeza), y también se observan osteoblastos en una deposición que recuerda a un epitelio simple (flecha punteada). (b) Reacción positiva para fosfatasa ácida, el color rojo corresponde a los osteoclastos que dieron positivos a la reacción (flechas).

Los osteoclastos se forman a partir de la fusión de células progenitoras mononucleadas de la familia de los monocitos/macrófagos, distinta de la línea de las osteoprogenitoras (los osteoblastos y los osteocitos). Estas células progenitoras son capaces de circular a través de la red vascular y llegar al tejido óseo donde se diferencian a preosteoclastos, que aún son mononucleados. Los preosteoclastos se fusionan y forman osteoclastos multinucleados maduros. Los preosteoclastos también tienen capacidad de resorción ósea aunque en menor

grado que los osteoclastos maduros y, al igual que ellos expresan receptores para la hormona inhibidora de la resorción (calcitonina). La diferenciación y fusión final con formación de osteoclastos y desarrollo del borde arrugado, son estimuladas por varias moléculas de señalización secretadas por los osteoblastos. Además de la estimulación por medio de moléculas de señalización es necesario el contacto directo célula a célula entre las células progenitoras de osteoclastos y los osteoblastos. El proceso que induce a los osteoclastos a comenzar la resorción de una superficie ósea se conoce como “activación”. Para el contacto entre los osteoclastos y la superficie ósea la activina y las integrinas juegan un papel importante. Durante la remodelación normal del hueso el sitio de resorción pasa a ser un sitio de formación, proceso llamado “fase reversa”. La formación del hueso comienza en la superficie de resorción recién formada (10). Tras finalizar el proceso de resorción el osteoclasto puede volver a su estado inactivo o morir por apoptosis (3).

La formación, la actividad y la apoptosis de los osteoclastos están reguladas por diversos factores. Los efectores endocrinos, incluyen a la hormona paratiroidea (PTH), un péptido relacionado a PTH, la calcitonina, los glucocorticoides, $1,25\text{ (OH)}_2$ Vitamina D_3 , prolactina, etc. Además existen numerosas citocinas y hormonas locales que parecen tener un papel en la regulación de las funciones de los osteoclastos y de la resorción ósea; estas incluyen al factor estimulador de colonias (CFS o H-CSF), interleucina-1, interleucina-6, el factor de necrosis tumoral, las prostaglandinas, el interferón gamma y algunos miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) (10).

Existe un quinto grupo de células que participan en la formación del tejido óseo llamadas **células osteoprogenitoras**; las cuales son células no especializadas, pequeñas, ahusadas (Fig.13), que se tiñen pálidamente y están presentes en toda la superficie del hueso vivo que no son destruidas y son componentes de dos membranas: 1) en la membrana que recubre la

superficie externa de cualquier hueso (periostio), y 2) en la membrana que reviste las superficies internas de todas las cavidades óseas incluyendo todos los conductos de Havers (endostio) (9,13). Las células osteoprogenitoras se originan de células mesenquimatosas primitivas (célula madre mesenquimatosas pluripotente), que también tiene capacidad de diferenciarse a fibroblastos, condrocitos, adipocitos, células musculares y células endoteliales y se denominan unidades formadoras de colonias de fibroblastos (CFU-F por sus siglas en inglés: fibroblast colony forming unit) (Fig.13). Durante la formación del hueso las células osteoprogenitoras se dividen y diferencian a células formadoras de hueso u osteoblastos (Fig.13). Esto ocurre sobre todo durante la vida fetal y en la etapa de crecimiento, pero en la edad adulta se relaciona con la reparación de una fractura (3).

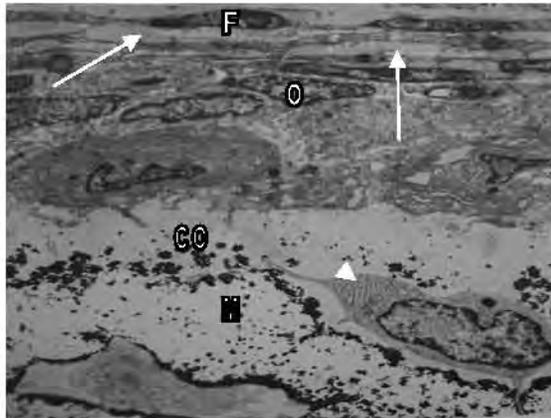


Fig. 13. Microscopía electrónica donde se observan los núcleos de las células osteoprogenitoras (O) y los núcleos de los fibroblastos (F), ambos tipos de células se encuentran entre fibras de colágena (flechas). En la parte media de la fotografía se encuentra una capa osteoide (CO) adyacente a matriz ósea ya mineralizada (M); rodeado de matriz, se encuentra un osteoblasto (punta de flecha) en proceso de diferenciación a osteocito.

RECUBRIMIENTO DEL HUESO: Células de revestimiento óseo (osteocitos de superficie):

Las células de revestimiento óseo se originan a partir de los osteoblastos que han finalizado la formación de hueso (3), y que por lo tanto han detenido su producción de matriz ósea; estas células recubren como una capa de epitelio plano simple todas las superficies óseas internas y externas (endostio y periostio) en las que no hay actividad de osteoblastos u

osteoclastos (3,14). Estas células conservan la capacidad de diferenciarse a osteoblastos funcionales pasando por varias etapas antes de su diferenciación final. Durante estas etapas están conectados a los osteoblastos por procesos celulares; cuando se transforma en un osteoblasto activo, se mantiene en comunicación con otras células de revestimiento óseo en una dirección y en la contraria con osteocitos (14). Morfológicamente, las células de revestimiento son aplanadas con un núcleo muy aplanado y con pocos organelos en el citoplasma (10).

Esta lámina de células inactivas tiene gran importancia, porque descansa sobre una capa muy delgada de osteoide. La resorción ósea nunca ocurre sobre superficies recubiertas por osteoide, por lo que es necesario eliminar esta capa antes de que los osteoclastos entren en contacto directo con el tejido óseo mineralizado y comiencen la resorción (3). La eliminación de la capa tiene lugar cuando las células de revestimiento óseo se activan para dar paso a la remodelación ósea (3,14) y secretan la enzima colagenasa necesaria para eliminar la capa superficial osteoide. Una vez degradado el osteoide de la superficie estas células se retraen y dan paso a los osteoclastos (3). Otro papel en el que se les ha involucrado a las células de revestimiento óseo es en la compartimentalización de los fluidos al separar el fluido óseo del fluido intersticial, lo cual es importante en la regulación de los niveles de calcio plasmático y en el soporte nutricional y metabólico de los osteocitos (10).

El **periostio** es una capa de tejido conectivo grueso y vascularizada, que cubre la superficie externa del hueso, con excepción de las superficies articulares. Su región externa, comparativamente gruesa, se llama capa fibrosa porque consiste de un tejido conectivo denso irregular, mientras que la capa interna menos definida se llama capa osteógena, ya que se forma de células homónimas (osteógenas). Cuando el tejido óseo está inactivo, es

decir que no tiene lugar el crecimiento por aposición ni resorción ósea, ésta capa se denomina periostio en reposo (4,13).

El periostio presenta variaciones dependiendo de su estado funcional. Durante el desarrollo embrionario y el crecimiento postnatal, existe una capa interna de células formadoras de hueso, los osteoblastos, en contacto directo con el hueso. En el adulto, los osteoblastos asumen una forma de reposo (células de revestimiento óseo) (Fig.14) y no se distinguen de otras células fusiformes (4). La capa externa del periostio es un tejido conjuntivo denso y relativamente acelular, y contiene vasos sanguíneos. Algunas ramas de estos vasos atraviesan la capa profunda y entran en los canales de Volkmann, contribuyendo a mantener la fijación del periostio al hueso subyacente. Por otra parte, haces gruesos de fibras colágenas de la capa externa del periostio desvían su trayectoria y penetran en las laminillas circunferenciales externas o en los sistemas intersticiales del hueso. A estas fibras se les llama fibras de Sharpey o fibras perforantes (Fig.16); y varían en número según las diferentes regiones de los huesos. Son particularmente numerosas en algunos huesos del cráneo, en los sitios de inserción de músculos y tendones en los huesos largos (4).

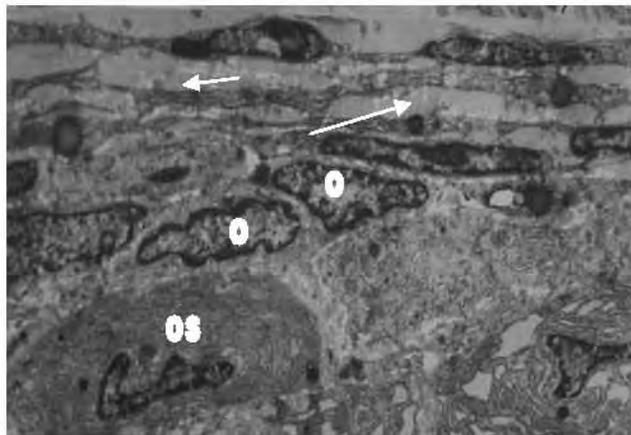


Fig. 14. Microscopía electrónica del periostio de un hueso. Véase las fibras de colágena (flechas), los osteoblastos (OS) y las células de revestimiento óseo (O).

El **endostio** reviste las paredes de las cavidades del hueso que alojan la medula ósea, y está formado por una capa de células osteógenas planas (células de revestimiento óseo) que carecen de componente fibroso. Las células de esta capa junto con las del periostio participan en la reparación de fracturas (13).

Cuando exista una demanda de células osteógenas, estas células dan origen a osteoblastos en las regiones ampliamente vascularizadas. Además, algunas de sus descendientes se reproducen sin diferenciarse totalmente, lo que garantiza la permanencia de un fondo de células osteógenas (4).

Todas las cavidades del hueso, incluidos los canales Haversianos y los espacios medulares del hueso esponjoso, están revestidos por el endostio (4).

TIPOS DE TEJIDO ÓSEO

Tejido óseo primario; durante el desarrollo es el primero que se forma en cada pieza ósea, siendo sustituido gradualmente por el tejido óseo secundario. En los adultos solo persiste en las proximidades de las suturas de los huesos del cráneo, en los alvéolos dentarios y en los puntos de inserción de los tendones (4).

El tejido óseo primario presenta fibras colágenas sin una organización definida, tiene una menor cantidad de minerales y un mayor porcentaje de osteocitos (4).

Tejido óseo secundario; generalmente se encuentra en el animal adulto, presenta los mismos componentes del tejido óseo primario, pero su principal característica es que las fibras de colágena están organizadas en forma paralela unas a otras o dispuestas en capas concéntricas, formando laminas de 3 a 7 μm de espesor (4).

Este tipo de hueso presenta lagunas o cavidades lenticulares, ocupadas cada una por un osteocito; en general estas se encuentran situadas entre las laminillas óseas y se comunican

entre sí por canalículos, los cuales son unos conductillos extremadamente delgados y ramificados que penetran en la sustancia intersticial de las laminillas y se unen con los canalículos de las lagunas vecinas. A través de estos canalículos hay transporte de líquidos que sirven de comunicación entre el hueso y los líquidos corporales; de este modo aunque las lagunas estén separadas por distancias apreciables, constituyen en realidad un sistema continuo de cavidades interconectadas a través de estos diminutos canales (Fig.15) (4).

Las laminillas en el hueso compacto se disponen de tres formas diferentes; pero la gran mayoría se disponen concéntricamente en torno a un canal vascular del interior del hueso, formando unas unidades estructurales cilíndricas llamadas sistemas de Havers u osteonas, cuyo tamaño es variable (200µm aproximadamente). Cada sistema de Havers es hueco, irregular, y a veces bifurcado, paralelo a la diáfisis y puede estar compuesto por un número de laminillas que puede ir de cuatro a veinte (Fig.15). Entre los sistemas de Havers hay fragmentos angulosos de hueso laminar que tienen forma y tamaño irregular, son los sistemas intersticiales. Los límites entre los sistemas de Havers y los intersticiales están claramente marcados por unas líneas refringentes que se forman por la acumulación de proteoglicanos que reciben el nombre de líneas de cemento o sustancia cementante (3,10).

En la superficie externa del hueso cortical, inmediatamente por debajo del periostio, y sobre la superficie interna por debajo del endostio hay varias laminillas que se extienden de modo ininterrumpido en torno a la mayor parte de la circunferencia del tallo, formando las laminillas circunferenciales externas, internas y las intersticiales, respectivamente (Fig.16) (3,10).

En el hueso compacto, en razón de su orientación y de su relación con la estructura laminar del hueso vecino, se distinguen dos categorías de canales vasculares. Los canales longitudinales que ocupan el centro de los sistemas de Havers se llaman canales

Haversianos o conducto de Havers. Estos tienen de 22-110 μm de diámetro y contienen nervios, y uno o dos vasos sanguíneos rodeados de una vaina de tejido conjuntivo laxo.

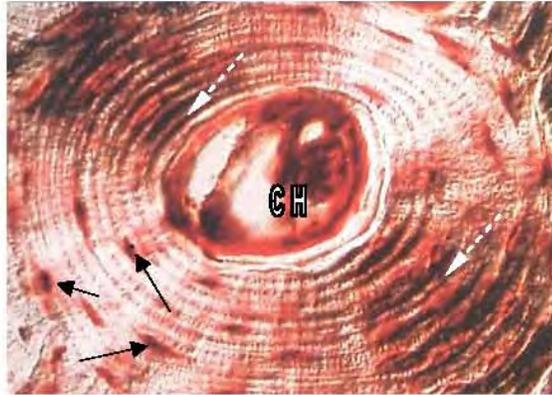


Fig. 15. Laminillas circunferenciales en los sistemas de Havers de un hueso compacto. Rodeando al canal de Havers (CH) se observan las laminillas circunferenciales (flechas punteadas). También se observan algunos osteocitos, cada uno dentro de una laguna (flechas).

Los conductos de Havers se comunican entre sí con la cavidad medular y con la superficie externa del hueso, por medio de canales transversales u oblicuos, los conductos de Volkmann. Estos últimos pueden distinguirse por que atraviesan el hueso en una dirección perpendicular u oblicua a las laminillas. Los vasos sanguíneos comunican, desde el endostio y, en menor medida desde el periostio, con los de los sistemas haversianos a través de los canales de Volkmann (Fig.16) (3,10).

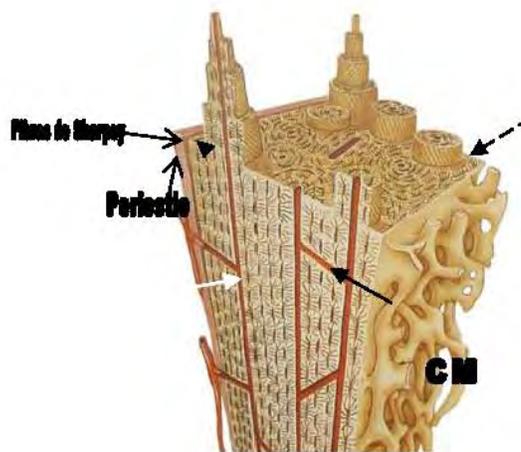


Fig. 16. Irrigación del hueso compacto. Los canales de Havers corren longitudinalmente al hueso (flecha blanca) y se comunican entre sí, con la cavidad medular (CM) y con la superficie externa del hueso por medio de los canales de Volkmann (flecha negra); en los extremos se encuentran las laminillas circunferenciales internas (flecha punteada) y las laminillas externas (cabeza de flecha), estas últimas se fijan al periostio a través de las fibras de Sharpey.

Matriz ósea: La matriz ósea extracelular se compone de una matriz orgánica y de sales inorgánicas. Alrededor del 90% de la matriz orgánica del hueso está constituida por colágena tipo I; la colágena es sintetizada por los osteoblastos y depositada en capas en el hueso maduro conocidas como laminillas, que se encuentran incluidas en la sustancia fundamental (3,10). La dureza y la resistencia a la compresión del tejido óseo se deben al contenido de sales inorgánicas, mientras que sus propiedades elásticas y de resistencia se deben a la tracción proporcionada por la colágena (3).

Sustancia Fundamental: compuesta por carbohidratos especialmente por proteoglicanos, principalmente formados por condroitinsulfato, queratán sulfato y pequeñas cantidades de hialuronidato (3,4). También hay varias moléculas pequeñas relacionadas con el mecanismo de la calcificación. Una de ellas, la osteocalcina (BGP por sus siglas en inglés bone growth protein) es la proteína no colágena más abundante en el tejido óseo adulto. La osteocalcina es producida por los osteoblastos y su síntesis depende de la Vitamina “K”. Esta proteína se une a la hidroxiapatita, por lo que tiene un papel importante en el proceso de calcificación. Los osteoblastos también secretan osteonectina, una glucoproteína de adhesión del mismo tipo que la fibronectina y la condronectina. La osteonectina une a la superficie de las células con los componentes de la matriz, en especial con la hidroxiapatita lo que le da la fuerza, rigidez y resistencia al hueso (3.10).

Colágena: las fibras de colágena del tejido óseo se componen fundamentalmente por colágena tipo I (Fig.13y14) (3). Son sintetizadas por los osteoblastos y depositadas en capas en el hueso maduro conocidas como laminillas. Dichas fibras tiene un diámetro de 50-69nm, las que se encuentran dentro de cada laminilla de un sistema Haversiano son paralelas en su orientación (Fig.15). Pero cambian de orientación en las de las laminillas vecinas. Este cambio de orientación de las fibras es la causa de la alternancia de capas

brillantes y oscuras en los sistemas Haversianos (4). **Sales Minerales:** los componentes inorgánicos del tejido óseo representan en el animal adulto alrededor del 74% del peso seco y están compuestos en su mayor parte por depósitos de fosfato de calcio cristalino. Los cristales se disponen en paralelo y están en relación estrecha con las fibras de colágena (3,10).

Además del fosfato de calcio, el mineral de los huesos esta formado de numerosos iones diferentes, entre ellos magnesio, potasio, sodio, carbonato y citrato. Puede haber adsorción de iones en la superficie amorfa sobre la superficie de los cristales de apatita o sustitución de iones dentro de la estructura cristalina lo que es importante para la homeostasis. Una serie de iones tóxicos para el tejido óseo también son capaces de adsorberse o ser sustituidos en los cristales de apatita, por ejemplo, iones de plomo, oro y otros metales pesados (3,10). Durante el desarrollo y el crecimiento, la cantidad de material orgánico por unidad de volumen permanece relativamente constante, pero disminuye la cantidad de agua y aumenta la proporción de minerales del hueso que alcanza un máximo de alrededor de 65-100% del peso seco libre grasa en el tejido de los adultos (3).

Proceso de mineralización: el depósito de minerales en la matriz orgánica del tejido óseo se denomina mineralización o calcificación, dado que la mayor parte de los minerales depositados son compuestos de calcio (3). La dureza y la rigidez del hueso se deben a la presencia de sales minerales en la matriz osteoide. Estas sales son un complejo cristalino de hidróxidos de calcio y fosfato que se denomina hidroxiapatita (15).

Para que se produzca la mineralización, las concentraciones locales combinadas de iones Ca^{2+} y PO_4^{2-} deben estar por encima de un umbral, y esto se consigue mediante la participación de diversos componentes (15).

La glucoproteína osteocalcina del osteoide fija el Ca^{2+} extracelular, originando una concentración local elevada de este ión. La enzima fosfatasa alcalina, que es abundante en los osteoblastos, aumenta las concentraciones locales de Ca^{2+} y PO_4^{2-} . Los osteoblastos producen vesículas de matriz, que pueden acumular iones Ca^{2+} y PO_4^{2-} y que son ricas en fosfatasa alcalina y pirofosfatasa, las cuales pueden producir iones PO_4^{2-} tras degradar moléculas de hidroxapatita de mayor tamaño. Las vesículas de matriz son redondas, revestidas de membrana, que proceden de la membrana celular de los osteoblastos. Esto es debido a que durante la formación del osteoide se proyecta la membrana plasmática del osteoblasto hacia la matriz, constituyendo el núcleo para la precipitación inicial de hidroxapatita. Las vesículas de matriz originadas en los osteoblastos son uno de los factores más importantes que controlan la localización inicial del depósito mineral en el osteoide, mientras que la mineralización se va desplazando en ondas a través del nuevo osteoide (15). Otras células que producen vesículas de matriz son los condrocitos, lo que podría explicar la frecuente mineralización del cartílago (15).

Si las concentraciones locales de iones de Ca^{2+} y PO_4^{2-} son normales, la mineralización se produce poco después de haberse formado el nuevo osteoide (Fig.17). Sin embargo cuando el recambio óseo es elevado, los osteoblastos producen grandes cantidades de osteoide en un corto periodo de tiempo y la mineralización se retrasa. Durante un retraso de este tipo, pueden observarse capas definidas de osteoide no mineralizado entre la capa de osteoblastos activos y en el hueso mineralizado con anterioridad. Esto es evidente en la vida fetal en las fases de crecimiento rápido, y en la vida adulta durante los periodos de remodelado activo del hueso, por ejemplo después de una fractura o en determinados procesos patológicos (15).

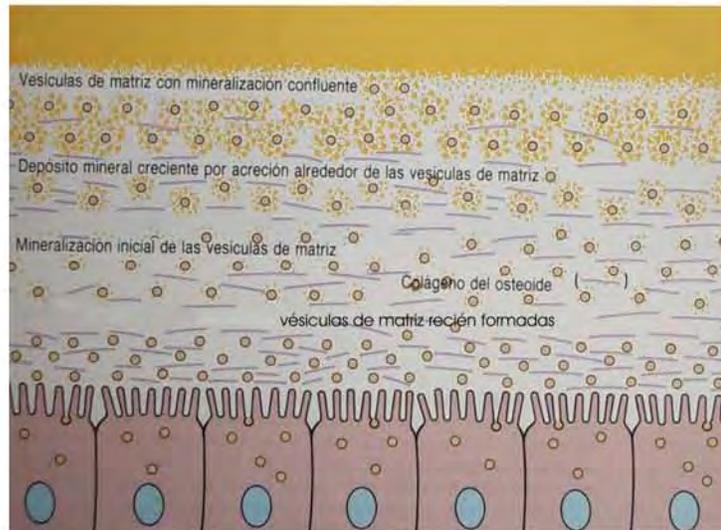


Fig. 17. Esquema representativo de la mineralización del hueso. Las vesículas de matriz recién formadas por los osteoblastos sirven como núcleo para la deposición de minerales, gradualmente se comienzan a acumular iones alrededor de las vesículas con la consecuente mineralización, la cual va cubriendo poco a poco el osteoide.

HISTIOGÉNESIS

El proceso de formación del hueso en el organismo se denomina osteogénesis u osificación.

La osteogénesis no tiene lugar sin vascularización. El tejido óseo no solo se reproduce durante la reparación de una fractura sino que también está sometida a un proceso de remodelación a lo largo de toda la vida (13).

Los términos intramembranosa y endocondral aplicados a la osificación se refieren al medio en el cual tiene lugar el proceso, no al tipo de hueso que se forma. Las únicas dos formas de hueso que se forma en condiciones normales son hueso inmaduro y hueso maduro (16).

La **osificación intramembranosa** comienza por la proliferación de células del mesénquima sobre una red capilar. Las células indiferenciadas en proliferación, se agrandan y se alinean regularmente, al mismo tiempo fibras colágena tipo I junto con otras moléculas de polisacáridos se unen con osteomucoide para constituir un armazón preliminar donde se depositarán posteriormente sales de calcio; a este armazón se le denomina oseína u

osteóide. El almacén de oseína suministrará fuerza cohesiva y elasticidad y las sales de calcio darán forma y rigidez. Las células en esta etapa se han vuelto osteoblastos y están envueltas por la formación del osteóide dentro del tejido colágeno (17). Los lugares donde primero aparecen los acúmulos de osteoblastos reciben el nombre de centro de osificación (16). La oseína poco coloreada es la porción orgánica recién depositada que aún no se ha impregnado de sales de calcio, fundamentalmente fosfatos y carbonatos, y que posteriormente se convierte en trabéculas de oseína. Esta sucesión representa la fase inicial del proceso de osificación que se vuelve más prominente y más extendido cuando la matriz osteóide sufre calcificación por el depósito de fosfato de calcio. Algunos osteoblastos en la superficie del osteóide y del tejido óseo quedan atrapados dentro de la sustancia de la matriz en un espacio llamado laguna. El osteoblasto se vuelve entonces un osteocito, y aunque se aísla respecto al tejido del mesénquima proliferante vecino, mantiene algún contacto con las células precursoras mandando procesos largos o proyecciones a través de canalículos que se extienden por la matriz. Los osteocitos incluidos están consagrados a mantener la integridad de la matriz circundante y no están involucrados directamente en la formación del hueso. A través de la transformación continua de células del mesénquima en osteoblastos, la elaboración de la matriz osteóide, y el atrapamiento de osteoblastos dentro de la matriz, el mesénquima primitivo se convierte en tejido óseo. Las características finales del tejido dependen de su situación dentro del hueso. En el caso de hueso esponjoso, las trabéculas de tejido óseo se interconectan para conformar una red de hueso esponjoso y los espacios entre las trabéculas se rellenan de médula ósea; en las áreas compactas de hueso, el tejido óseo se vuelve más condensado, formando masas cilíndricas que contienen un canal vascular central: el sistema haversiano. En las superficies externas e internas del

hueso compacto, se desarrollan capas fibrovasculares (periostio y endostio respectivamente) que contienen células que siguen siendo osteogénicas (17).

La osificación intramembranosa da origen a la formación de huesos planos, como los del cráneo, y contribuyen también a formar parte de hueso cortical de las diáfisis de los huesos largos (Fig.18) (16).

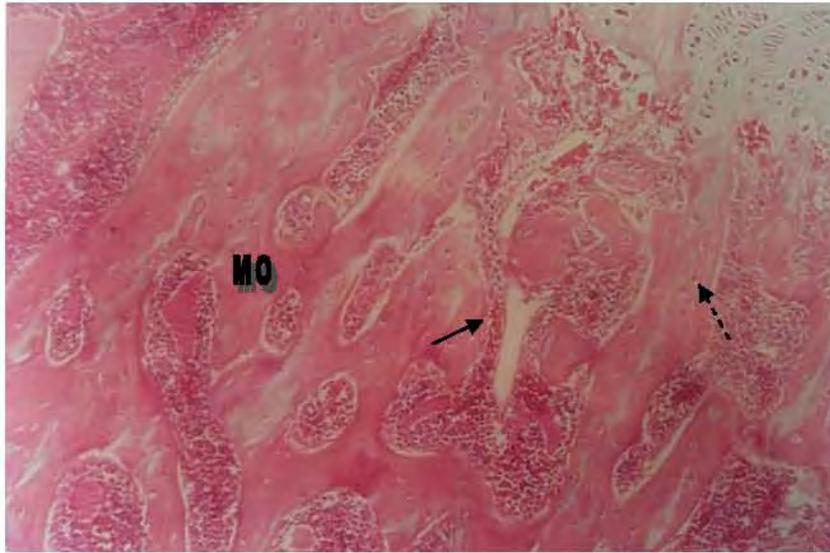


Fig. 18. Microfotografía de la osificación intramembranosa. La matriz ósea (MO) se encuentra rodeada por una capa continua de osteoblastos (flecha), por la actividad de estos el hueso aumenta de grosor formándose capas de matriz que se agregan por aposición. Los osteoblastos quedan incluidos en la matriz como osteocitos (flecha punteada)

La **osificación endocondral** (intracartilaginosa) se da en los huesos del esqueleto apendicular, el esqueleto axial, y en la base del cráneo. En este tipo de osificación el tejido cartilaginoso deriva del mesénquima como un molde que es reemplazado por hueso (17). En este proceso se deposita cartílago hialino con la forma adecuada del hueso requerido y posteriormente se transforma en hueso mediante mineralización (16). Los sitios iniciales de formación del hueso se llaman centros de osificación, y su situación precisa dentro del hueso es muy dependiente del hueso específico que se esté formando. En los huesos tubulares, el centro primario de osificación se localiza en la porción central del modelo

cartilaginoso, después aparecen centros de osificación secundarios en los extremos. El molde cartilaginoso es rodeado de mesénquima vascular o pericondrio, cuyas capas más profundas contienen células con potencial osteogénico (17). Cuando las células osteoprogenitoras proliferan y superan en número a las precursoras condroblásticas, esta capa se denomina periostio (16). Las placas de crecimiento localizadas en los extremos del molde cartilaginoso (cartílago hialino) serán las responsables de la elongación del hueso (10).

Como primer cambio en los centros primarios de osificación las células cartilaginosas comienzan a hipertrofiarse y a depositar sales de calcio. La matriz calcificada no permite el intercambio adecuado de oxígeno y de metabolitos entre los vasos sanguíneos y las células del cartílago, motivo por el cual las células mueren. La matriz se erosiona y el proceso de destrucción continua; mientras, el pericondrio de la zona de erosión prolifera y lleva consigo vasos sanguíneos que invaden el cartílago horadado. El tejido vascular además rompe las lagunas de células de cartílago, creando espacios que se llenan con médula ósea. Las células ahora osteoblastos se disponen a lo largo de los restos cartilaginosos a manera de un cordón y transforman los sitios de degeneración y a las células cartilaginosas agonizantes en focos de osificación y extienden al tejido osteoide por la matriz cartilaginosa. Los restos de cartílago sirven como guías de las trabéculas y el aumento de fusión de estas últimas origina un hueso esponjoso típico. Los osteoblastos atrapados dentro del hueso en vías de desarrollo se transforman en osteocitos (Fig.19) (13,16,17).



Fig. 19. Osificación endocondral. Las diferentes zonas que se forman en la osificación endocondral se muestra tanto de manera esquemática, como en un corte histológico. (a) Muestra un esquema de un centro de osificación epifisiario (o secundario). (b) Representación de la zona de reposo, la zona de proliferación, la zona de hipertrofia y el cartílago en osificación. (c) Corte histológico donde se pueden identificar las zonas anteriores. La zona de reposo del cartílago hialino (flecha negra) da origen a una zona de proliferación en donde las células del cartílago se alinean en hileras definidas (flecha punteada). En la parte inferior de esta zona hay hipertrofia y maduración de las células (flecha blanca), debajo hay una zona de osificación (cabeza de flecha), en donde la matriz ósea está siendo depositada por los osteoblastos.

Desde el centro del hueso tubular, la osificación avanza hacia los extremos. A través de un proceso de resorción de algunas trabéculas formadas, se crea un espacio medular, y a través de un proceso de deposición de hueso subperióstico, se forma una corteza que se espesa y se convierte en un sistema de hueso compacto que se dispone longitudinalmente rodeando los canales vasculares (sistemas haversianos). La frontera de osificación endocondral que crece hacia el extremo del hueso se convierte en una placa de actividad celular. Esta placa, que finalmente se localiza entre la epífisis y la diáfisis del hueso tubular, forma el cartílago de crecimiento (placa cartilaginosa o fisis), éste es el sitio predominante de crecimiento longitudinal del hueso. La fisis contiene tres zonas claramente demarcadas: una localizada en la superficie epifisaria de la placa constituida por células planas e inmaduras en reposo; otra localizada en la cara metafisaria constituida por células en proliferación e hipertrofia, y la tercera localizada en la superficie diafisaria donde se lleva a cabo una calcificación provisional y la osificación (Fig.19) (4,13,16,17).

DEFINICIÓN DE FRACTURA Y CLASIFICACIÓN

Una fractura es definida como la pérdida de la continuidad del tejido óseo ocasionada por un exceso de las fuerzas que sobre él se ejercen. Esta consiste en la ruptura de un hueso en dos o más fragmentos, causando daño y destrucción de la matriz ósea, muerte celular, desgarros en el periostio, endostio y posible desplazamiento de los fragmentos del hueso roto (Fig.20).

Como consecuencia inmediata de una fractura se produce una ruptura de los vasos sanguíneos produciéndose hemorragias focalizadas que dan lugar a la formación de un coágulo sanguíneo en el sitio de la lesión (18). La magnitud de la hemorragia resultante de la lesión depende del tamaño del hueso y la distancia que se separen sus fragmentos; puede haber hemorragias masivas en las cuales el coágulo por ser grande, puede persistir en el sitio de la fractura durante una o dos semanas (11,18).



Fig. 20. Radiografía donde se observa un hueso fracturado.

BIOMECÁNICA

Para entender la clasificación de las fracturas es necesario entender primero las fuerzas biomecánicas que actúan sobre los huesos (19).

La biomecánica es simplemente la aplicación de los principios de la ingeniería mecánica en los sistemas biológicos (20). Estos se refieren a la composición y al impacto intrínseco y

extrínseco de las fuerzas fisiológicas y no fisiológicas que al actuar en una estructura pueden modificar su forma y dirección generando estrés. Este último crea el patrón de una fractura (19); y en conjunto permiten predecir cuales huesos tienen una predisposición anatómica a fracturarse, y también conocer el tipo de principio mecánico adecuado para estabilizar la fractura durante el proceso de reparación (20).

Se entiende como carga a la fuerza que es aplicada sobre un hueso, que ocasiona un cambio en su forma, y que dependiendo de la intensidad de la misma corresponderá a una deformación temporal o permanente (fractura). Se puede decir que la carga es el resultado del cambio de longitud de un hueso ocasionado por una fuerza biomecánica (19).

Una carga que se aplique al hueso de manera perpendicular generará un estrés que al aumentar puede provocar una compresión, y disminución en su tamaño, ensanchándolo (Fig.21a). Si la fuerza se dirige hacia afuera de la estructura de manera perpendicular, se generará una tensión que provocará un alargamiento y adelgazamiento del hueso (Fig.21b). Si la carga se aplica paralela al hueso, una parte de este se desplazará con respecto de su adyacente generándose un estrés de deslizamiento (cizallamiento) (Fig.21c) (19).

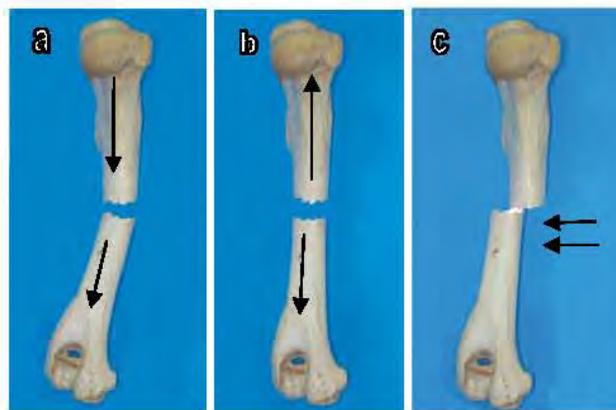


Fig. 21. Cargas que producen una fractura. (a) Carga de compresión; (b) carga de tensión y; (c) carga de deslizamiento.

Por ello, las fuerzas que actúan sobre un hueso son las que determinan de manera primordial el patrón de la fractura, además estas se encuentran en constante cambio. Las cargas fisiológicas normales (intrínsecas) son la combinación de las fuerzas estáticas y dinámicas provocadas por el apoyo normal, por la contracción muscular y por el efecto de los tendones y de los ligamentos en su sitio de inserción y de origen. Estas fuerzas provocan que los huesos se modifiquen y que se adapten dependiendo de la función y de la necesidad fisiológica demandada (19).

Los huesos con frecuencia soportan más o menos una carga constante por un periodo de tiempo que si se prolonga puede producir microdaños; si la frecuencia de carga resulta más rápida que la reparación por remodelación, esta puede aumentar la producción de microdaños y producir una fractura completa. Una fractura de este tipo se denomina **fractura patológica** (19,4).

El hueso es un órgano cuyo tejido tiene la facultad de poder comprimirse, doblarse, elongarse o torcerse (21). Este presenta diferentes periodos de resistencia a las cargas, pasando por un **periodo elástico** que es la propiedad que presenta el hueso de recuperar su forma de manera absoluta después de la alteración que se provocó al aplicarle la fuerza que generó la modificación de manera transitoria. Otro periodo de **no retorno** o de **deformación plástica**, que es la modificación permanente que se provoca en el hueso al final de ser sometido a una fuerza deformante, aún cuando esta ya no se encuentre presente; y finalmente un **punto de falla** o de **ruptura**, que se presenta cuando la fuerza aplicada sobrepasa el límite de la deformación plástica, es decir, se fractura (19).

Por otra parte, el tamaño y la forma de los huesos son los que determinan la distribución de una carga, siendo los huesos largos más resistentes que los huesos cortos ya que los primeros tienen una mejor capacidad para distribuir una carga (19). Adicionalmente, la

diáfisis, al ser tubular y no sólida, soporta menos la tensión y la flexión, lo que le permite ser más ancha y por lo tanto más resistente (19).

El término denominado **el momento de inercia**, es la medición cuantitativa de la distribución de la masa sobre el eje neutral o central de una estructura, es decir, es la fuerza que tiene su zona central dada por el diámetro externo; por ello en las zonas más delgadas de un hueso largo (istmo), el hueso cortical tiende a ser más grueso para equilibrar las fuerzas con respecto a la metáfisis normalmente más ancha. Por lo tanto, a mayor momento de inercia mayor resistencia a la torsión y a la flexión (19).

Igualmente, la **dureza** de una estructura se mide por la capacidad de esta para soportar una fuerza hasta que presenta el punto de falla, mientras que la **firmeza** se refiere a la fuerza que soporta una estructura antes de presentar una deformación permanente (19).

El sitio de localización de una fractura en un hueso (diáfisis, metáfisis o epífisis, y fisis en el caso de pacientes jóvenes) (Fig.22), y el patrón de la línea de fractura (espiral, transversa, oblicua, conminuta, etc.) están determinados por varios factores como la carga específica (compresión, tensión, torsión, flexión y cizallamiento), y por el comportamiento del material óseo, que depende del tipo de hueso, de la densidad, de la velocidad a la que se infringe la carga (rápida o lenta), de la orientación de la microestructura ósea con respecto a la carga, de la edad del paciente y del estado general de salud que presenta el mismo. Además del tamaño, la forma y presencia de deformaciones naturales o patológicas que pudieran influenciar en la respuesta biomecánica (19,22).



Fig. 22. Componentes de un hueso; diáfisis (1), metáfisis (2), epífisis (3), y en individuos jóvenes fisis (flecha)

Mecánicamente, el hueso esponjoso está diseñado para absorber una gran cantidad de energía y para distribuir el estrés, mientras que el cortical está diseñado para dar firmeza y dureza, combinación que le permite resistir el peso normal del individuo al desplazarse. Así, el hueso esponjoso es capaz de soportar cargas menores del 7%, mientras que el hueso cortical solo resiste el 2% antes de que presente una fractura, tomándose a la carga como una modificación de la longitud original (19).

Por otra parte, las diferencias entre la composición de un tipo de hueso y de otro, definen la porosidad y el comportamiento mecánico de un hueso (19). La **porosidad**, se refiere al volumen ocupado por el tejido óseo no mineralizado y tiene efecto sobre la densidad aparente, es decir entre mayor porosidad menor densidad y por lo tanto la densidad es menor en el hueso esponjoso (Fig.23). Por su parte la porción cortical de un hueso presenta más matriz inorgánica mineralizada por lo que tiene una baja porosidad, y por el contrario el hueso esponjoso puede presentar una porosidad del 30% hasta 90% (19).

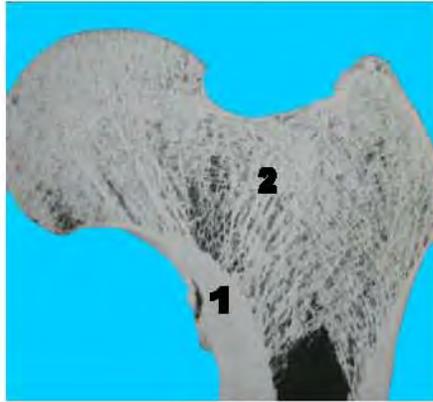


Fig. 23. Fotografía de fémur donde se muestra la diferencia de porosidad entre el hueso cortical (1) y el esponjoso (2).

La relación entre la densidad aparente de un hueso (porosidad) y su comportamiento biológico tiene implicaciones clínicas. Se necesita un cambio de un 30% a un 50% en la densidad de un hueso antes de que pueda ser observado en una placa radiográfica, lo que quiere decir que las alteraciones óseas entre estos parámetros podrían debilitar al hueso sin que se pueda diagnosticar radiográficamente que exista algún daño patológico (19).

Una fractura generalmente es el resultado de la aplicación de fuerzas de gran magnitud en forma rápida la cual puede presentar diversos patrones (23).

Un hueso sometido a una carga fuerte de manera rápida (deformación) genera más fuerza y absorbe más energía que uno sometido a la misma carga de manera lenta, capacidad que se conoce como **capacidad viscoelástica**. Esta característica le permite al hueso resistir cargas suprafisiológicas antes de que se fracture. Sin embargo, clínicamente la velocidad de la carga afecta al tejido blando circunvecino, ya que al recibir una carga el hueso la almacena en forma de energía cinética la cual libera al fracturarse, lo que provoca un daño a los tejidos blandos de la región. Los huesos sujetos a cargas más lentas pueden disipar de mejor forma la energía mientras generan fisuras, y al fracturarse generan poco daño al tejido circundante (19).

Las lesiones de poca energía pueden originarse en los perros que saltan de zonas bajas y pueden presentar, por ejemplo una fractura transversa (Fig.30ayb); las cargas de mayor energía se observan en accidentes automovilísticos donde se presentan fracturas conminutas (Fig.32ayb) con un ligero daño al tejido blando y, las cargas con mucho mayor energía son generadas en lesiones ocasionadas por disparo de armas de fuego y se acompañan de un gran daño tisular (19).

La orientación y el tipo de carga influyen en el patrón de la fractura; ya que la orientación del hueso cortical y la del esponjoso es diferente, el hueso cortical tiende a resistir mejor las cargas compresivas (Fig.21a), medianamente las cargas tensiles (Fig.21b) y muy poco las cargas de deslizamiento (Fig.21c), ello debido a que su microestructura se orienta paralelamente al eje longitudinal del hueso (19).

El hueso esponjoso tiene menor capacidad para absorber la energía de las cargas de tensión (Fig.21b) al contrario con la de las cargas de compresión (Fig.21a) (19).

Otro factor que afecta el comportamiento mecánico de los huesos es la edad del animal. Por ejemplo el contenido mineral de los huesos inmaduros, presentes en los animales jóvenes, es bajo, lo que afecta la dureza y la firmeza que se incrementa con la edad, si embargo los primeros pueden absorber más energía, tolerar más la deformación por ser más elásticos y presentar una menor dureza. Estos también presentan una zona más débil a nivel de la placa de crecimiento, en la región de hipertrofia del cartílago, que por lo tanto es una zona relativamente común de lesión (19). Al madurar el hueso, su grado de mineralización aumenta por lo que se convierte en un hueso que se puede fracturar más fácilmente por ser menos dúctil. Los pacientes de edad avanzada presentan un deterioro de todos los componentes óseos con cambios en la microestructura y en su composición, presentando por ello una menor fuerza y capacidad para absorber la energía debido a la mayor

porosidad, entrelazado de colágena y grado de mineralización. Además el hueso cortical será más delgado por la mayor porosidad de la superficie endostial, por lo que en los pacientes de edad avanzada se presentarán con mayor frecuencia las fisuras y fracturas conminutas (19).

Las enfermedades también alteran las propiedades óseas o a su geometría, y por lo tanto su comportamiento biomecánico. Por lo que cualquier alteración en la composición de minerales y colágena o en la calidad de ambos dará un fallo óseo (4,19).

FUERZAS BIODINÁMICAS QUE PRODUCEN UNA FRACTURA

La naturaleza de las fuerzas de carga que ocasiona una fractura pueden ser las siguientes: compresión, tensión, flexión, torsión, deslizamiento, o por una combinación entre ellas, sumando a estas la magnitud de las mismas, la estructura geométrica y las propiedades del hueso (4,19).

Compresión: La fuerza o la carga de compresión llamada compresión axial, es el resultado de cargas similares en forma opuesta a lo largo del eje longitudinal que se dirigen a la superficie de la estructura, provocando un acortamiento y un ensanchamiento del hueso (Fig.21a). Normalmente, al mismo tiempo se genera un estrés de deslizamiento que provoca además un desplazamiento en un ángulo máximo de 45° . Las fracturas transversas y oblicuas cortas en los huesos largos se presentan comúnmente como resultado de este tipo de fuerzas (Fig.30 a, b y c) (19).

Tensión: La carga de tensión resulta cuando cargas opuestas son aplicadas de manera contraria una a la otra, desde una superficie ósea o a lo largo de su eje longitudinal (Fig.21b). Se observan principalmente por una contractura muscular o por el efecto de

tensión de los ligamentos y tendones en su sitio de origen o inserción. De manera pura, una carga de este tipo solo se llega a producir en unos cuantos huesos donde se observa que los osteones se desprenden de su base provocando una fractura transversa perpendicular a la carga. El hueso esponjoso es más débil que el cortical a este tipo fuerza, y en los animales jóvenes se presentará en regiones como las apófisis. Las fracturas por avulsión en olécranon y calcáneo son provocadas por estas fuerzas (19).

Deslizamiento: La carga de deslizamiento ocurre al presentarse una carga paralela a la superficie ósea, provocando que esta se desplace sobre si misma (Fig.21c). El hueso se fractura en la sección de más estrés o en la zona donde soporta menos carga (este tipo de fractura es más común en regiones del hueso esponjoso, como en la zona metafisiaria de los huesos largos). Estas fracturas se presentan al mismo tiempo que la compresión axial, como por ejemplo en las caídas de gran altura (19).

Flexión: La carga de flexión ocurre cuando se dobla el hueso sobre su eje longitudinal, y se produzca secundariamente a las fuerzas suprafisiológicas extrínsecas, como un accidente vehicular. La tensión se genera en la zona convexa del hueso que se le conoce como la banda de superficie en tensión. La zona cóncava recibe cargas de compresión, y se le conoce como la banda de superficie en compresión. Existe un plano de neutralidad entre ambas fuerzas, en el cual no hay estrés axial. La mayoría de las fracturas que se generan bajo esta fuerza inician en la banda de superficie de tensión, ya que el hueso cortical es más débil en tensión y se propaga a la zona de compresión, resultando un deslizamiento interno. Si se generan dos líneas de fractura divergentes en la zona compresiva se producirá la

conocida fractura con esquirla de mariposa, y a mayor estrés de las cargas, mayor será la oblicuidad de la fractura (19).

Torsión: La carga de torsión ocurre al presentarse una rotación en el eje longitudinal, siendo el patrón más complejo puesto que se genera de fuerzas combinadas de tensión, compresión, deslizamiento o de flexión. Las cargas en tensión y compresión se orientan de manera perpendicular entre ellas, y en el plano diagonal en el eje neutral. La fractura inicia por un deslizamiento en la superficie ósea en la zona de mayor estrés paralelo al eje neutral longitudinal, se extiende después en la zona de tensión normalmente en un ángulo de 30° con respecto al eje longitudinal, cambiando de dirección y generando una espiral (19).

CLASIFICACIÓN DE LAS FRACTURAS

En medicina veterinaria no existe una clasificación estandarizada de las fracturas; por lo que en la siguiente clasificación, algunas de las fracturas pueden estar comprendidas en uno o más grupos, esto es debido a que una misma fractura puede ajustarse a los criterios de clasificación de los diferentes grupos. Por ello, en algunas ocasiones las fracturas podrán parecer repetitivas, sin embargo estas son analizadas desde diferentes puntos de vista, los cuales se describen a continuación.

Por su etiología, las fracturas se clasifican en predisponentes y en eficientes. Las causas predisponentes incluyen las afecciones en los huesos que debilitan la solidez del esqueleto, generando la posibilidad de que se presenten fracturas espontáneas secundarias ante una constante actividad normal. A su vez se clasifican en generales y en locales. Las causas generales se pueden originar de forma secundaria a problemas metabólicos y por cualquier otra alteración trófica ósea. Las causas locales más frecuentes son la presencia de tumores

óseos y algunas osteomielitis, las cuales modifican las propiedades mecánicas del hueso y producen estrés. La remoción de un tumor óseo, normalmente incrementa el riesgo de que se presente una fractura (4,19).

Dentro de las causas eficientes se consideran a las acciones violentas externas y a las contracciones musculares. A su vez estas se subdividen en fracturas directas cuando se lleva a cabo una pérdida de la continuidad ósea en el lugar anatómico del traumatismo (por golpeo, aplastamiento, o penetración), y en indirectas o por contragolpe, cuando suceden en un lugar distante al trauma (por tracción, flexión, rotación compresión vertical articular, carga axial-flexión, flexión-torsión-carga axial) (19).

Por la zona anatómica. De acuerdo al tipo de hueso: por ejemplo plano (escápula), huesos del cráneo, largo (fémur, humero, radio, tibia), etc. (Fig.24) (19).

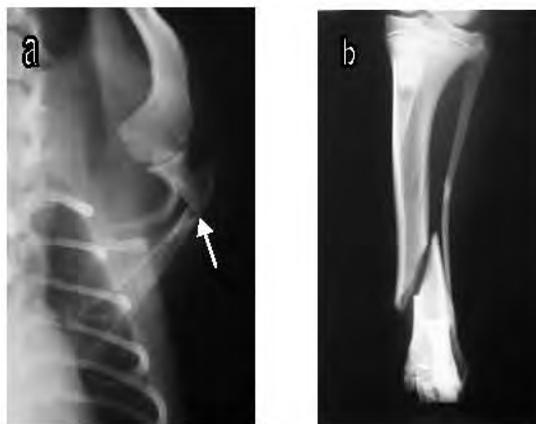


Fig. 24. Fractura en hueso plano y hueso largo. (a) Toma craneo-caudal donde se muestra una fractura en el cuello de la escápula (flecha); (b) fractura en tibia y fíbula (huesos largos).

Por su ubicación anatómica, las fracturas se clasifican en intra-articulares y en extra-articulares (Fig.25).



Fig. 25. Fractura extra e intraarticular. (a) Toma medio-lateral de miembro anterior donde se observa una fractura intraarticular (flecha); (b) toma medio-lateral de miembro posterior mostrando una fractura extra articular (flecha).

A su vez las fracturas articulares se clasifican en:

- Lineales (Fig.26a)
- Conminutas (Fig.26b)
- Impactadas (Fig.26c)
- Con pérdida ósea (Fig.26d)

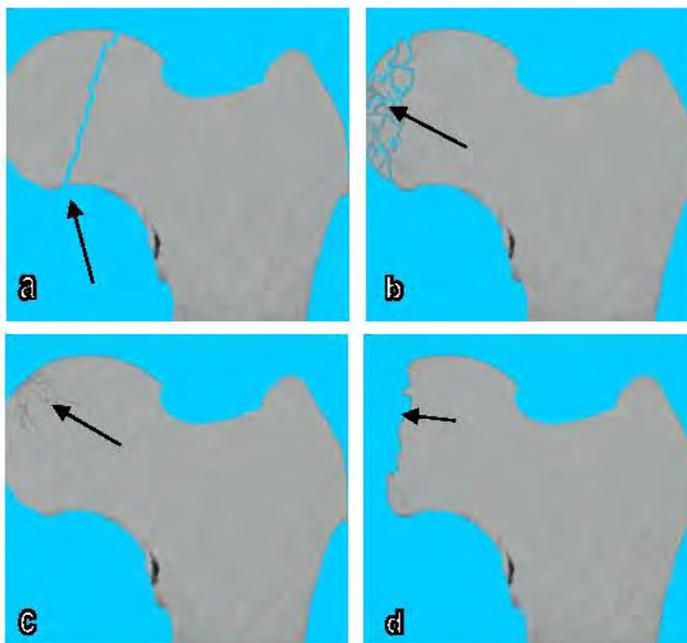


Fig. 26. Fotografías de fémur con fracturas articulares. (a) Cabeza de fémur con una fractura articular lineal (flecha); (b) cabeza de fémur con fractura articular conminuta (flecha); (c) cabeza de fémur con fractura articular impactada (flecha); (d) cabeza de fémur con fractura articular con pérdida ósea (flecha).

Las fracturas extra articulares se dividen en:

- Metafisarias (proximales o distales) (Fig.27a)

- Diafisarias (del tercio proximal, medio y distal) (Fig.27b)



Fig. 27. Fracturas extraarticulares en huesos largos. (a) Toma medio-lateral de miembro anterior con fractura extra articular metafisiaria distal (flecha); (b) toma craneo-caudal de miembro posterior con fractura extra articular en la diáfisis media (flecha).

- Fisiarias.

Según Salter-Harris las fracturas fisiarias solo se presentan en pacientes jóvenes en los que no haya cerrado los núcleos de crecimiento y estas pueden ser de varios tipos. Las fracturas **tipo I** consisten en la separación completa de la epífisis sin que exista radiográficamente una fractura visible a través del hueso, las células de la placa fisiaria en crecimiento permanecen en la epífisis y por lo general son secundarias a un deslizamiento (Fig.28a). Las fracturas **tipo II** son más frecuentes, en esta la línea de fractura y de separación se extiende a lo largo de la placa fisiaria y hacia afuera a través de la metáfisis originando un fragmento metafisiario triangular; las células en crecimiento permanecen en la epífisis. Este tipo de fractura se presenta secundariamente a las fuerzas de deslizamiento y de flexión que se aplican sobre un hueso, donde el periostio se desgarrar del lado convexo a la angulación en el lado contrario al fragmento metafisiario (Fig.28b). Las fracturas **tipo III** son intra-articulares, y se extienden desde la superficie articular hasta la placa profunda de la placa fisiaria y a lo largo de su periferia. Son menos frecuentes, y se producen secundariamente a un deslizamiento intra-articular (Fig.28c). Las fracturas **tipo IV** son también intra-

articulares y se extienden desde la superficie articular a través de la epífisis, atravesando todo el grosor de la placa fisiaria y parte de la metáfisis (Fig.28d). Las fracturas **tipo V** se producen como consecuencia de la aplicación de una fuerza de aplastamiento o de compresión intensa a través de la epífisis en una zona de la placa fisiaria (Fig.28e). Las fracturas **tipo VI** son una categoría añadida por *Rang*, se originan por lesiones en el anillo pericondral periférico, también llamada zona de Ranvier que rodea la placa; se presenta secundariamente a una contusión directa y de manera más común por un mecanismo de rebanado por un objeto cortante. (Fig.28f) (19,24).

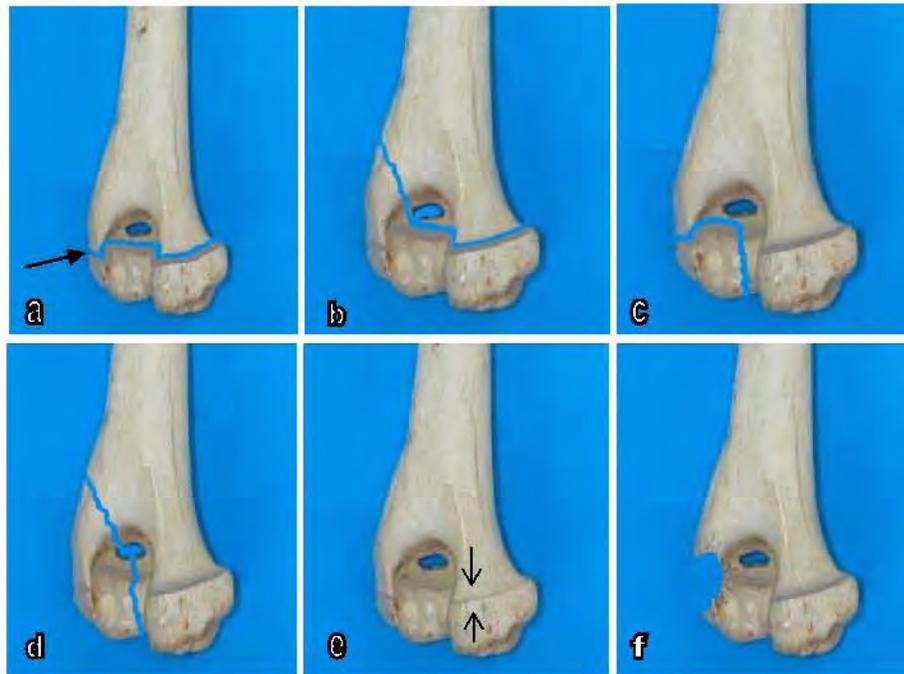


Fig. 28. Fotografías de fracturas fisiarias; (a) Fractura fisiaria Salter Harris tipo I (flecha); (b) fractura fisiaria Salter Harris tipo II; (c) fractura fisiaria Salter Harris tipo III; (d) fractura fisiaria Salter Harris tipo IV; (e) fractura fisiaria Salter Harris tipo V, (f) fractura fisiaria Salter Harris tipo VI.

Por la forma de las fracturas, estas se clasifican en completas e incompletas. Las fracturas incompletas se refieren a las lesiones donde la línea de fractura no atraviesa todo el hueso, y la separación de los radios óseos es parcial (Fig.29). Las fracturas completas son aquellas en donde la línea de fractura atraviesa todo el hueso, y hay separación total de los

fragmentos óseos; se clasifican principalmente por la dirección de la línea de fractura (configuración), por el número y por el volumen de los fragmentos (19,24).



Fig. 29. Fractura incompleta. Toma craneo-caudal de miembro anterior con fractura incompleta (flechas).

Según el trazo de fractura pueden ser **lineales** cuando se presenta un solo trazo de forma paralela al eje transversal del hueso. Pueden ser **transversas** cuando son perpendiculares al eje mayor pudiendo presentar superficies limpias o dentadas (Fig.30ayb). Pueden ser **oblicuas** cuando la línea es mayor a un ángulo de 45° , llamada también **en pico de flauta** cuando su ángulo es más agudo (Fig.30c). Pueden ser largas o cortas. Otra forma de presentación son las **espiraladas** o **helicoidales**, en cuña, hélice o paso de rosca, en las cuales la pérdida de la continuidad rodea al cuerpo del hueso, es una espiral más o menos alargada que parte del ángulo inferior de una ruptura en “V” (Fig.30d) (19,24).



Fig. 30. Fracturas según su trazo. (a) Toma medio-lateral de miembro anterior con fractura transversa limpia; (b) toma craneo-caudal de miembro posterior con fractura transversa dentada; (c) toma medio-lateral de miembro posterior con fractura oblicua; (d) toma medio-lateral de miembro posterior con fractura espiralada .

Por el número de las líneas de fracturas y por el número y volumen de los fragmentos;

se distinguen fracturas únicas con 2 fragmentos y una sola línea de fractura; fracturas dobles cuando hay dos líneas de fractura y tres fragmentos (Fig.31a); fracturas triples donde se distinguen tres líneas de fractura y cuatro fragmentos; fractura múltiple cuando rebasa los cuatro fragmentos en un solo hueso (múltiples cuando hay fracturas en diferentes huesos) (Fig.31b) y; fracturas conminutas cuando el hueso se ha fracturado en más pedazos que no se pueden clasificar ni contar. Cuando estas piezas óseas no comprenden todo el espesor y la anchura del hueso se denominan **esquirlas**, y se conocen como **fragmentos** cuando el segmento óseo involucra a toda la longitud o a toda la anchura del hueso (19,24).



Fig. 31. Fractura doble y múltiple. (a) Fractura doble (flechas) en miembro anterior, (b) fracturas múltiples en carpos (flecha).

Las fracturas conminutas se dividen en:

- Conminutas con fragmento en mariposa con menos del 50% del diámetro óseo (Fig.32a).
- Conminutas con fragmento en mariposa con más del 50% del diámetro óseo (Fig.32b).
- Conminutas con menos del 50% del diámetro.
- Conminutas con más del 50% del diámetro (19).



Fig. 32. Fracturas conminutas. (a) fractura conminuta con fragmento en mariposa con menos del 50% del diámetro óseo (flecha) en miembro anterior; (b) fractura conminuta con fragmento en mariposa con más del 50% del diámetro óseo en fémur (flecha).

Por los segmentos o los fragmentos involucrados las fracturas pueden ser:

- Doble: dos piezas óseas.
- Triple: tres o más piezas óseas.
- Fisura con fragmentos intramedulares.
- Conminuta con fragmentos intramedulares (fig33a) (19).



Fig. 33. Fractura conminuta con segmentos intramedulares.

Por la cantidad de pérdida ósea estas pueden ser:

- De menos del 50%.
- De más del 50%.
- Pérdida de un segmento (19).

Por su alineación las fracturas se clasifican en: **a) no desplazadas**, donde exista una línea de fractura sin que se presente un desplazamiento de los fragmentos (Fig.34a); **b) desplazadas**, donde se presente una desviación de los fragmentos; si el deslizamiento se llevó a cabo por una fuerza primaria este tipo de fracturas se conoce como desviación primaria, o secundaria cuando es ocasionada por el movimiento del paciente lesionado (Fig.34b). Adicionalmente, la desviación puede ser de **espesor** cuando las dos superficies solo se corresponden parcialmente; de **dirección** cuando los fragmentos tienen una disposición angular y; de **longitud**, que puede ser por cabalgamiento o por penetración de los extremos (19).



Fig. 34. Fractura desplazada y no desplazada. (a) Fractura no desplazada en miembro anterior (flecha), (b) fractura desplazada en miembro anterior (flecha).

Por la relación de los fragmentos entre si las fracturas se clasifican en:

- Cabalgadas (Fig.35).
- No cabalgadas (19).



Fig. 35. Radiografía craneo-caudal de fémur con fractura cabalgada (flecha).

Por su exposición al medio ambiente las fracturas pueden ser:

- Cerradas: cuando los tegumentos que recubren los huesos y articulaciones, como músculos y piel, están íntegros sin presentar solución de continuidad (19,24).
- Expuestas: Cuando los tegumentos que recubren estas mismas estructuras presentan una solución de continuidad, por la cual existe comunicación del hueso con el medio

ambiente. A su vez estas pueden ser clasificadas en tres grados de acuerdo a la extensión y a la permanencia o no de la comunicación (19,24). Como fracturas **grado I**, se clasifican aquellas que presenten un tejido lacerado menor a 1cm; se presentan relativamente limpias ya que el hueso sale por la piel pero se retrae posteriormente por la tensión de la masa muscular. La herida se produce de dentro hacia fuera y hay poco daño al tejido blando. Como fracturas **grado II** (Fig.36a), se encontrarán aquellas en las que las laceraciones sean mayores a 1cm; por lo general se producen por una mayor energía y producen una lesión media al tejido blando circundante sin ocasionar avulsiones, pero sí una mayor contaminación. La herida se produce desde el exterior. Las fracturas **grado III A**, se presentan, cuando exista pérdida importante de tejido muscular y de piel, pero el tejido blando puede ser suficiente para cubrir la lesión. La herida también se produce desde el exterior. Se clasifican como **grado III B** (Fig.36b), cuando exista una pérdida extensa de tejido blando, de periostio y tejido óseo. La herida se produce desde el exterior. Como **grado III C**, cuando la fractura es abierta y existe daño a las arterias que irrigan la zona distal a ella y una lesión a la inervación. La herida se produce desde el exterior (19).

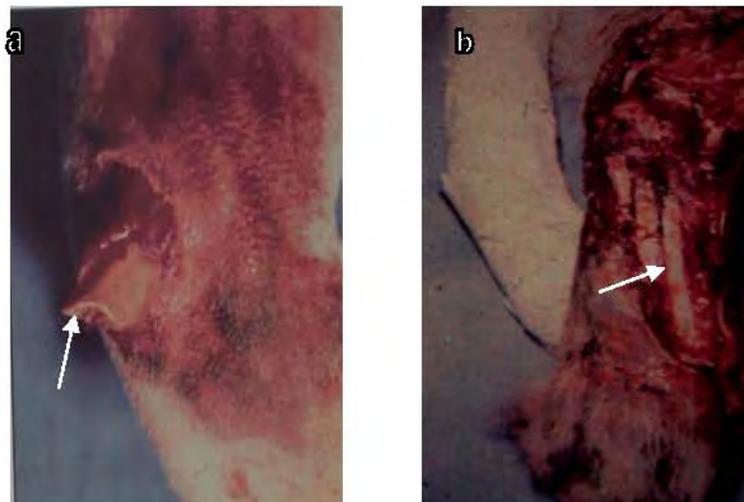


Fig. 36. Fracturas expuestas. (a) Fractura expuesta grado II; (b) fractura expuesta grado III B.

SEGUIMIENTO RADIOGRÁFICO E HISTOLÓGICO DURANTE LA REPARACIÓN DE UNA FRACTURA

Durante la reparación de una fractura están involucrados los dos tipos de osificación, la osificación intramembranosa que es la recapitulación de la formación del hueso durante el desarrollo embrionario en los huesos planos (25,26,27,28), y la osificación endocondral que es la recapitulación de la formación de los huesos ocurrida en las placas de crecimiento durante el desarrollo embrionario de los huesos largos, en donde el cartílago es reemplazado por hueso (25,26,27,28,29,30).

En el hueso fracturado se puede presentar una reparación ósea primaria o una reparación ósea secundaria (31).

La reparación primaria se da únicamente en las fracturas donde existe un insignificante tamaño del hueco de fractura, y en estas la unión ósea se da por un crecimiento directo de los sistemas de Havers a través de la fractura. Requiere como tratamiento una fijación interna perfecta (por ejemplo la aplicación de una placa de compresión), o si la lesión no es muy grande solo una fijación rígida (por ejemplo la aplicación de férulas) (4,32, 33). En este tipo de reparación la formación de un callo interno es mínima o puede no apreciarse. El suministro sanguíneo cercano a las osteonas existentes en el sitio de lesión de la fractura se mantiene, lo que estimula una intensa actividad en los sistemas haversianos del área. Los osteoblastos forman puntas de lanza en los extremos de los canales haversianos cerca del área de fractura y aumentan de tamaño como preparación a la formación de un nuevo sistema. Las puntas de lanza osteoblásticas (conos cortantes) avanzan produciendo canales haversianos aumentados de tamaño que cruzan desde un fragmento al otro. La reparación se produce cuando se desarrollan nuevas osteonas que cruzan el área de la fractura para

sustituir a las primeras que murieron debido a la falta de suministro sanguíneo local. Como se mencionó anteriormente, para que este tipo de reparación se produzca, no debe haber espacios entre los fragmentos, y la inmovilización debe ser rígida y perfecta. (32, 33).

La reparación secundaria es el tipo de reparación que se da comúnmente cuando la estabilización de la fractura no es perfecta o no existe una excelente aposición entre los fragmentos y el hueco de la fractura es apreciable (4,34).

Conceptualmente la reparación de una fractura secundaria es dividida en cuatro etapas: 1) inflamación, 2) diferenciación del callo 3) osificación y 4) remodelación. (35).

1) Inflamación; comienza inmediatamente después de la fractura y permanece durante dos o tres semanas (36). En el sitio de la lesión hay ruptura de los vasos sanguíneos emanando sangre que ocasiona una hemorragia que durante los dos días siguientes llenará el hueco de la fractura (11,26). La circulación de los vasos de Havers se interrumpe, desde la línea de fractura hasta el sitio en que se anastomosan con otros similares (o con otro tipo de vasos) (Fig.37a), esto provoca que el tejido óseo adyacente al sitio de lesión se vea privado de oxígeno y nutrientes. Esto a su vez, origina la muerte de los osteocitos en una distancia variable respecto de la línea antes mencionada (11,14). Debido a la vascularización de la médula ósea y del periostio el sitio inicial de lesión no crece de manera significativa (Fig.37a) (18). Posteriormente con la liberación de enzimas lisosomales por parte de los osteoclastos se dispara la destrucción de la matriz orgánica, dando paso a un severo proceso inflamatorio (4,14,25,26,35,37). La formación del hematoma provee la primera fuente de células para la zona de lesión (Fig.37b) (4,25,26,35,37), estas incluyen granulocitos, macrófagos, linfocitos y mastocitos. Los macrófagos remueven tejido muerto y generan el tejido de granulación inicial para la migración de las células mesenquimales no diferenciadas (4,25,35,37), las cuales pueden ser observadas migrando a la zona de lesión

entre la primera y segunda semana después de la fractura (29); sin embargo la formación inicial del callo solo puede empezar a distinguirse a partir de la segunda semana (Fig.37c). (25).

Inicialmente, la imagen radiográfica obtenida durante esta etapa da una buena definición de las líneas de fractura (33), no siendo visible la inflamación ni el callo en formación por lo que la imagen obtenida es radiolúcida (Fig.37d) (38). Sin embargo, después de 8 a 10 días de producida la fractura radiográficamente los márgenes ya no podrán ser distinguidos con tanta claridad debido a que se inició la reacción inflamatoria perióstica en los extremos fracturados (Fig.39b) (33).

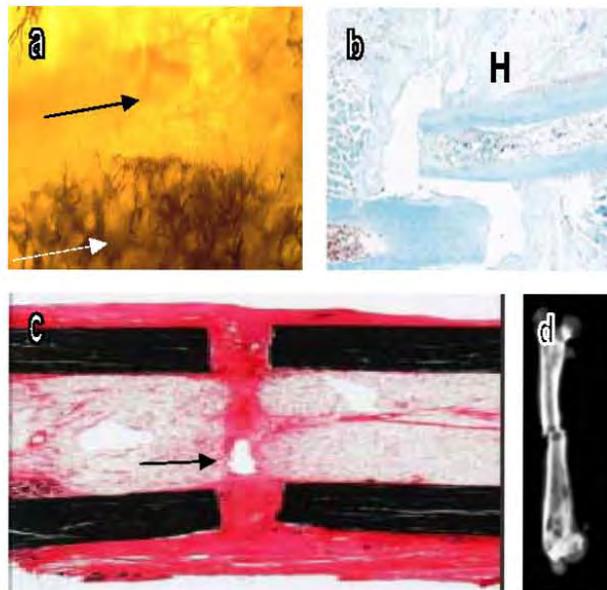


Fig. 37. Eventos histológicos y radiográficos durante la inflamación. (a) Microfotografía de un hueso profundida con caucho y posteriormente aclarada en aceite de madera de pino; la zona más clara es una zona avascular y corresponde al daño vascular provocado por la fractura (flecha), sin embargo quedan zonas vascularizadas que impiden que el sitio de lesión crezca en forma excesiva (flecha punteada); (b) Tinción con safranina en donde se muestra la región en donde comienza a formarse el hematoma (H); (c) tinción con safranina O. Von Kosa donde se observa el inicio de la formación del callo a la segunda semana, se observa una pequeña zona de cartílago en el hueco de la fractura (flecha); (d) toma medio-lateral de radiografía a la primera semana de la fractura del hueso en donde aún no es posible observar la formación del callo, debido a que la formación de cartílago no es apreciable radiográficamente, por lo tanto los extremos de la fractura se observan muy bien delineados.

2) Diferenciación del callo, en esta fase el hematoma comienza a organizarse por la deposición de fibrina y plaquetas. Las células osteoprogenitoras también aumentan su

migración al sitio de fractura a partir del endostio, la cavidad medular y el periostio (5,39). El coágulo sanguíneo todavía es reconocible entre las cavidades medulares de los fragmentos y entre los fragmentos mismos. Los signos iniciales de que está por iniciarse la osteogénesis son la invasión celular y vascularización del callo (Fig.38). La transición de la fase inflamatoria inicial a la de reparación de la fractura generalmente va anunciada por la resorción gradual del coágulo sanguíneo, dependiente de fagocitosis, posteriormente el tejido mesenquimal poco a poco reemplaza al hematoma (11,40,41,42,43,44).

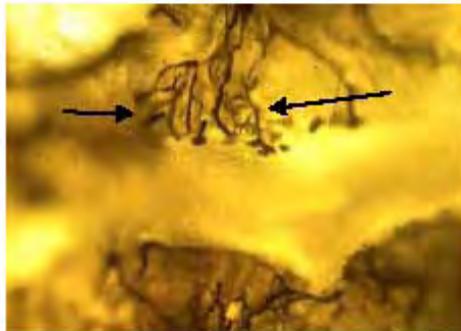


Fig. 38. Formación de vasos sanguíneos. Microfotografía de un hueso perfundido con caucho y posteriormente aclarado en aceite de madera de pino. Los vasos sanguíneos pequeños comienzan a ramificarse (flecha), y a vascularizar el área de la fractura.

Junto con los fibroblastos, macrófagos y capilares, las células osteoprogenitoras forman el callo óseo externo (perióstico o de fijación), que es el tejido de reparación óseo que se forma alrededor de los fragmentos para estabilizarlos. El callo interno (medular, endóstico o de unión) es aquel que se forma entre los fragmentos, a la manera de un puente que une los extremos de sus superficies medulares (11,25,39,44,45). A corta distancia de cada extremo de la fractura (callo externo), el periostio engruesa notablemente por la proliferación acelerada de sus células osteógenas (Fig.39cyd), esta reacción perióstica se puede observar radiográficamente como un área radiopaca que envuelve a la fractura entre las 2 ó 3 semanas postfractura (Fig.39b) (33). También, durante este tiempo el osteoide del callo comienza a mineralizarse aumentando su densidad, y por lo tanto ya pueden

distinguirse algunas zonas de este en las imágenes radiográficas (38), observándose en estas como la línea de fractura se encuentra entre un puente de tejido óseo (Fig.39b) (33). Más adelante, los dos tipos de callos tienen un rápido crecimiento durante la tercera y cuarta semana posteriores a la fractura (Fig.39a) (25). Lo anterior se inicia con un engrosamiento continuo del periostio que origina la formación de un manguito de células osteógenas que rodean a cada fragmento. La proliferación de estas células es más rápido que el crecimiento acompañante de los capilares periósticos, de modo que, solo las situadas en las capas más profundas del callo externo (es decir, las más cercanas a la superficie externa original del fragmento óseo) poseen un riego capilar abundante (11,18,25,39,45).

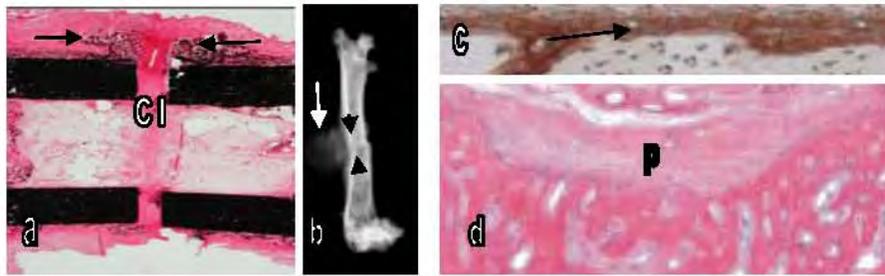


Fig. 39. Diferenciación del callo óseo. (a) Tinción con safranina O. Von Kosa donde se aprecia el callo externo que se forma alrededor de los fragmentos para estabilizarlos (flechas), mientras que el callo interno se forma entre los fragmentos (CI); (b) radiografía medio-lateral de fémur donde se observa el crecimiento del callo debido la reacción perióstica (flecha), observe como los extremos de la fractura ya no están claramente definidos (cabezas de flecha); (c) corte histológico con doble tinción para marcar la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP) y la fosfatasa ácido-resistente al tartrato (TRAP), el color café en la superficie perióstica corresponde a la reacción positiva para ALP en los osteoblastos debido a su intensa actividad (flecha), la tinción rosa ligera corresponde a la actividad positiva de TRAP en los osteoclastos; (d) tinción de Hematoxilina-Eosina mostrando el periostio (p) engrosado por la actividad celular.

Algunas de estas células se diferencian en osteoblastos y empiezan a depositar matriz ósea sobre la superficie externa del propio fragmento. Las nuevas capas de trabéculas óseas que se forman quedan cimentadas firmemente a la matriz del fragmento, incluso en los sitios en donde existe tejido óseo necrótico. Sin embargo, en las capas más superficiales del callo en crecimiento, las células osteoprogenitoras se encuentran en un medio casi avascular, expuestas a una tensión más baja de oxígeno (11,18,25,39,45.) por lo que dichas células se transforman en condrogénicas, que dan lugar a condroblastos que forman cartílago en las

partes externas del collar (11,18,25,39,45,46). Tal formación de cartílago puede aumentar de manera notable con la movilidad excesiva del sitio de fractura durante la consolidación (11,18,39). Por consiguiente, el collar muestra tres zonas que se mezclan entre sí: una capa de hueso recién formado adherido al hueso del fragmento, una capa intermedia de cartílago y, una capa osteogénica superficial en proliferación (Fig.40a) (11,18,44,39). La proliferación y diferenciación de las células osteógenas (Fig.40c), así como el crecimiento intersticial subsecuente de cartílago hacen que los dos collares crezcan uno hacia el otro hasta que se fusionan para formar un solo collar, posteriormente comienza el depósito de colágena y la aparición de hidroxapatita en la matriz, lo cual estabiliza la unión de los fragmentos (Fig.40a) (11,18,39,26, 29). Entre este tiempo y hasta las 8 semanas postfractura, radiográficamente la línea de fractura ya no se distingue, debido a que está invadida por el callo óseo, siendo este de gran tamaño (Fig.40b) (33). Dicha estabilidad favorece el reestablecimiento del flujo sanguíneo (11,18,26,29,39,47), incluso algunos vasos se observan atravesando totalmente el sitio de lesión. Un callo fibrocartilaginoso en donde es posible observar condrocitos hipertróficos (Fig.40c) (11,18,26,29,39,46,48) suple al cartílago previamente formado en el sitio de fractura (11,18,39,44).

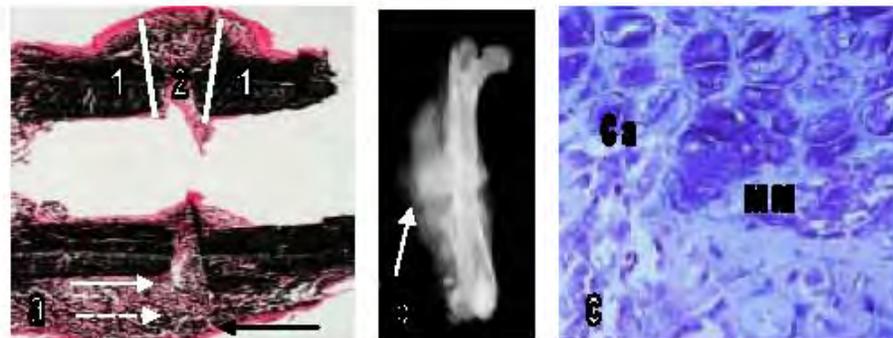


Fig. 40. Diferenciación de callo. (a) Tinción con safranina O. Von Kosa en la que se observa que en el callo se forma una especie de “V” en donde los extremos (1) son hueso de reciente formación adherido al hueso fragmentado (flecha) mientras que el centro de la fractura es cartilaginoso (2 y flecha punteada) y superficialmente la capa osteogénica (flecha negra). (b) Radiografía medio-lateral de fémur donde se observa que la reacción perióstica va en aumento, así como la deposición de gran cantidad de minerales por lo que el callo es de gran tamaño (flecha). (c) Tinción con hematoxilina en donde se observa el cartílago hipertrofiado (Ca) en el callo fibrocartilaginoso y como la matriz de cartílago comienza a mineralizarse (MM).

Por otra parte la posición del callo podría variar con la edad. En los animales jóvenes el callo tiende a alejarse del hueso, mientras que en los adultos se forma junto al hueso. Esto se debe a que en los primeros al desprenderse el periostio se eleva y se lleva consigo a las células osteogénicas. En los adultos el periostio no se desprende si no que se rasga, y por lo tanto, las células osteogénicas quedan adheridas a la corteza (38).

3) Osificación, en esta etapa el cartílago se diferencia en hueso inmaduro (11,44). Al igual que en el desarrollo prenatal de los huesos largos, la formación de cartílago en los callos interno o externo tiene importancia meramente transitoria, ya que lo sustituye hueso en su totalidad mediante un proceso de osificación endocondral (Fig.41a) (11).

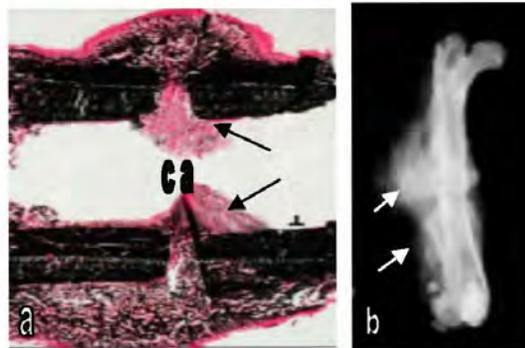


Fig. 41. osificación del callo óseo. (a) Tinción con safranina O. Von Kosa en donde se observa como comienza la sustitución del cartílago (ca) por hueso (flechas); (b) radiografía medio-lateral de fémur donde el callo óseo aún es de gran tamaño (flechas), pero el cartílago que lo forma comienza a osificarse.

La osificación endocondral involucra una secuencia compleja de eventos celulares junto con la maduración del cartílago, degradación, vascularización y osteogénesis. Antes del reemplazamiento endocondral los condrocitos presentan una hipertrofia y un proceso de maduración; posteriormente cesan su proliferación y, como un aspecto de la diferenciación terminal, ellos promueven la calcificación de la matriz extracelular cartilaginosa (11,35). Esta calcificación se convierte en el primer paso para la subsecuente formación ósea. Los condrocitos sufren apoptosis y los vasos sanguíneos crecen en el espacio donde se

encontraban los condrocitos. La angiogénesis ocurre paralela a la osificación endocondral, principalmente en la erosión del cartílago mineralizado y en la deposición de hueso de nueva formación (27,49,50,51). Las células osteoprogenitoras se asocian con estos vasos diferenciándose en osteoblastos activos, se colocan bajo el hueso en cartílago con matriz calcificada y estos osteoblastos presentan una reacción histoquímica intensa para la fosfatasa alcalina debido a su intensa actividad (Fig.39c) (12,25,26,35). Una vez que los osteoblastos se colocan alrededor uno del otro en el hueso son removidos por apoptosis o se convierten en osteocitos o células de revestimiento óseo (14,25,35). La osificación endocondral continua mientras todo el cartílago esta siendo reemplazado por hueso (este reemplazo no parece ser un proceso rápido) y todo esto forma un puente que reestablece la continuidad ósea y que finalmente cubre el defecto de la fractura (Fig.42). Radiográficamente aún se observa un callo de gran tamaño, aunque hay una ligera disminución con respecto a la etapa de diferenciación esto es debido a que la reacción perióstica va en decremento y la osificación del callo en aumento (Fig.41b) (25,35).

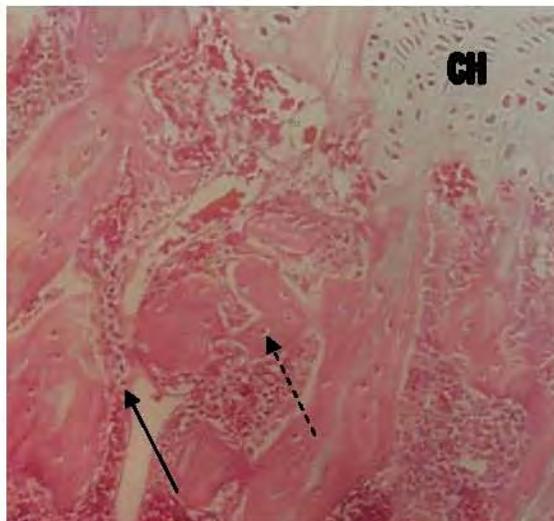


Fig. 42. Osificación endocondral. Tinción de Hematoxilina-eosina en la esquina superior derecha se observa el cartílago hipertrofiado (CH), los osteoblastos ya diferenciados se encuentran en la matriz del cartílago mineralizada (flecha) y cuando son rodeados en su totalidad por matriz ósea se diferencian a osteocitos (flecha punteada).

En los cortes longitudinales de los sitios de fractura en reparación, el frente de osificación es una línea en forma de “V”. Al avanzar este frente, envuelve la masa cuneiforme de cartílago, con lo que se cierra el ángulo del propio frente hasta culminar en la sustitución total del cartílago por trabéculas nuevas de hueso esponjoso, estas trabéculas en ocasiones tienen residuos de cartílago calcificado en su centro (11).

4) Remodelación, esta comienza una vez que el espacio entre la fractura se ha osificado y termina con la restauración de la forma original del hueso. Las trabéculas óseas formadas en primer término, que unen a los fragmentos de la fractura, se cementan al tejido óseo vivo y muerto. Sin embargo el hueso necrótico es resorbido posteriormente por osteoclastos que llegan provenientes de tejidos blandos y de espacios que hay entre las trabéculas. Debido a este acoplamiento, la resorción del hueso muerto constituye el antecedente para que los osteoblastos migren al área y los sustituyan con tejido cortical isotrópico transversal (11,35). En esta etapa, el callo es una masa ahusada de hueso esponjoso, que se divide en callo interno y externo. Debido a su posición central, el callo interno no aporta mucha resistencia a la unión, aunque si participa de manera considerable en el proceso de reparación. Este callo surge de dos fuentes. En primer término, aparecen nuevas trabéculas óseas en la cavidad medular de cada fragmento, y su formación corresponde a células osteógenas del endostio de la médula ósea. Las trabéculas que crecen en cada fragmento se conectan con las del otro extremo. La segunda aportación al callo interno es un grupo similar de nuevas trabéculas óseas que se constituyen entre los fragmentos del hueso. De tal manera que se forman trabéculas de hueso esponjoso en número suficiente en el callo interno, para constituir un puente interno entre los fragmentos en oposición (Fig.43a). Una parte considerable del callo óseo interno se forma solo si el riego sanguíneo medular permanece prácticamente intacto. En caso de que se vea interrumpido por el

desplazamiento relativo de los fragmentos, la formación de este callo se retrasa y la aportación del callo externo adquiere importancia primordial en la reparación (11).

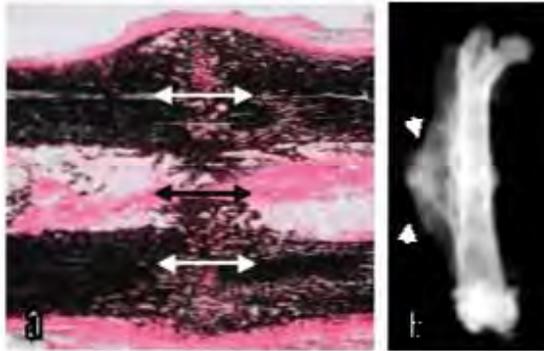


Fig. 43. Remodelación del callo (a) Tinción con safranina O. Von Kosa en donde el callo formó un puente entre los fragmentos (flechas dobles), lo cual le da estabilidad a la fractura y el hueso puede reestablecer su riego sanguíneo; (b) radiografía medio-lateral de fémur en donde se observa como el callo comienza a remodelarse y disminuye la cantidad de este (cabezas de flecha).

La remodelación posterior, convierte el hueso esponjoso recién formado en hueso cortical denso y, con ello, aumenta la fuerza de la unión ósea entre los fragmentos (6,11,25,35, 44,52,), y se dice que el callo ha madurado (38). Cuando ya no se requiere el sostén complementario de las trabéculas en la periferia del callo, tiene lugar su resorción (6,11,25,35,44,52,) y, con esto, se reestablece la arquitectura y función original del hueso, radiográficamente el hueso se observa íntegro como si no se hubiera fracturado, ya que la línea de fractura no es visible en esta etapa (Fig.44ayb). Con el retorno gradual del hueso a sus actividades, las tracciones normales a que está sujeto vuelven a actuar y determinan la remodelación de este callo (6,11,25,35,52), este se remodela y organiza aproximadamente de las 8 a las 12 semanas, incorporándose a la estructura normal ósea. Hay una disminución de la cantidad del callo visible (Fig.43b) (33). El proceso de lograr la forma original del hueso es lento y guiado por estímulos piezoeléctricos (6,11,25,35,52,).

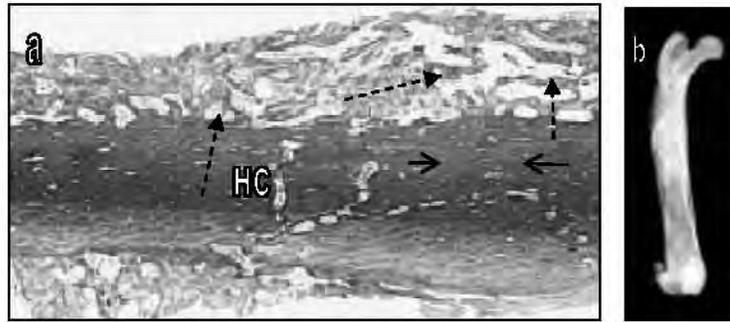


Fig. 44. Remodelación del callo. (a) Corte histológico donde se observa que el hueso esponjoso es reemplazado por hueso cortical (HC); a medida que esto pasa las trabéculas ya no son necesarias y tiene lugar su resorción (flechas punteadas). Las flechas señalan la unión cortical. (b) Radiografía medio-lateral de fémur donde se observa que la remodelación del callo reestablece lentamente la arquitectura original del hueso (nótese que ya no es visible ni la línea de fractura ni el callo).

EVENTOS CELULARES Y MOLECULARES DURANTE LA REPARACIÓN DE UNA FRACTURA

La reparación de una fractura es un proceso natural que puede no sólo reconstituir al hueso dañado sino recuperar su función y forma original. Este es un proceso muy complejo que involucra la migración, la diferenciación y la proliferación coordinada de diversos tipos celulares (células inflamatorias, angioblastos, fibroblastos, condroblastos y osteoblastos), los cuales sintetizan y liberan sustancias bioactivas o componentes de la matriz extracelular (por ejemplo, diferentes tipos de colágena y factores de crecimiento) responsables de regular la actividad celular durante la morfogénesis del tejido óseo (5). Además, para disparar los efectos locales, se requiere de una reacción sistémica, ya que un aporte sistémico inadecuado de factores de crecimiento puede conducir a la pérdida de sustancias óseas y a una reducción de la diferenciación de los osteoblastos. (53)

Aunque más de 50 citocinas, morfógenos, proteasas y factores angiogénicos, juegan un papel importante en la reparación de una fractura, su modo de acción, las vías de señalización y mecanismo de regulación para muchos de ellos aún permanecen

desconocidos. Sin embargo, la ausencia o alteración de la expresión de alguno de ellos conducirá a aberraciones drásticas en la consolidación de una fractura (35).

En un inicio, la sangre que emana de los vasos sanguíneos dañados llena el espacio dejado por la fractura del hueso produciéndose una inflamación o tejido de granulación. Las plaquetas presentes en ese sitio producen una serie de factores de crecimiento que inducen la producción de fibrina y la liberación de múltiples factores angiogénicos y de señalización como: la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-1 (IL-1), los factores de crecimiento transformantes- β s (TGF- β s), el factor de crecimiento semejante a insulina (IGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), proteínas morfogénicas de hueso (BMPs) y los factores de crecimiento fibroblásticos (FGFs). Todas las moléculas anteriores son sintetizadas de forma temporal por diferentes tipos de células y conjuntamente estarán regulando actividades celulares como la migración, proliferación y diferenciación celular (35). Por otra parte, la expresión de los genes involucrados en la inmunidad innata disminuye, principalmente la actividad de C3a (54).

Adicionalmente, el factor de transcripción Prx-2, involucrado en los procesos de cicatrización, también incrementa su expresión durante la reparación de una fractura, al igual que sus genes blanco, tenascina-C y la proteasa nexina 1 (un inhibidor de la plasmina). También, el factor de transcripción Meox-2, involucrado en la regulación de la adhesión y migración celular, se ve incrementado durante el proceso, al igual que la expresión del factor de crecimiento para mastocitos, y la proteína quimiotáctica para monocitos (54).

La reparación comienza cuando de la vecindad del tejido dañado (medula ósea, periostio e inclusive tejido blando) migran las células mesenquimatosas indiferenciadas y se

condensan en el sitio de fractura para inicialmente producir tejido conectivo alrededor del sitio de fractura y formar un callo estabilizador inicial (35). Este proceso de condensación involucra la activación de factores de transcripción como *Hoxa4*, *Cart1*, *factor de unión central 1* (*cbfal* del inglés core binding factor 1), y *Sox9*, que definen a las poblaciones celulares que participan en la condensación. Subsecuentemente, varias proteínas estructurales como sindecan-3, tenascina y versican son producidas por las células que se han agregado y que conllevan al establecimiento del esqueleto cartilaginoso. En un comienzo, la agregación de las células mesenquimatosas en el sitio de la herida es en respuesta a los factores de crecimiento y citocinas que son producidas por las células inflamatorias (30). Además, este periodo se caracteriza por una elevación significativa de la concentración de TGF- β 1 en suero (53). El TGF- β es un factor de crecimiento que se almacena en la matriz ósea, por lo que inmediatamente después del daño se encuentra presente en el hematoma. Durante la reparación de una fractura el TGF- β es primeramente expresado por las células mesenquimatosas del tejido de granulación, mientras que el TGF- β 1 por los osteoblastos y los condrocitos. (35)

La superfamilia de TGF- β consiste de más de 30 miembros que han sido implicados en la regulación de la proliferación celular, quimiotaxis y la producción de matriz extracelular. La superfamilia incluye a los TGF- β s, activinas, inhibinas, BMPs y factores de diferenciación y crecimiento. En los mamíferos, existen tres isoformas de TGF- β (TGF- β 1, - β 2, - β 3) que pueden iniciar una gran variedad de señalizaciones intracelulares vía dos receptores cinasas en serina-treonina (T β RI y T β RII). El receptor tipo II al unir a su ligando transfosforila al receptor tipo I que es el que inicia las cascadas de señalización intracelular. Los TGF β s estimulan la proliferación de los osteoblastos e inducen la síntesis de colágena,

osteocalcina y otras proteínas de matriz extracelular. El TGF- β también induce la formación endocondral del hueso. (30,35,55). En adición, los TGF- β s también pueden inhibir la degradación de la matriz extracelular al inhibir la actividad de los osteoclastos y disminuir la expresión de metaloproteinasas de tejido (55).

Por otra parte, se ha postulado que la interrupción de la irrigación vascular, secundaria a la fractura, crea en la herida un gradiente hipóxico de daño dejando al centro con una tensión de oxígeno muy baja y que este microambiente induce la transcripción de genes específicos conducentes a incrementar la síntesis de la matriz extracelular, la quimiotaxis y la angiogénesis para reparar la fractura (30). A este respecto se ha reportado que la hipoxia estabiliza y activa la transcripción del factor inducido por hipoxia-1 α (HIF-1 α) el cual conduce a la expresión de los genes del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés), de la sintetasa inducida del óxido nítrico (iNOS) y de la hemo-oxigenasa-1 (HO-1). El HIF-1 α se expresa tanto en condrocitos, osteocitos y osteoblastos; su expresión en los condrocitos se focaliza al callo periosteal y en los osteoblastos en el tejido óseo de reciente formación. La expresión de iNOS se lleva a cabo por los condrocitos y osteoblastos en las regiones de osificación endocondral e intramembranal y es un generador potente de óxido nítrico (NO), el cual modula los efectos angiogénicos del VEGF. La otra proteína inducida por HIF-1 α , la HO-1, tiene como función degradar el grupo hemo en biliverdina para producir bilirrubina, Co y ferritina, que actúan como antioxidantes y tienen además efectos anti-inflamatorios, anti-apoptóticos y anti-proliferativos. La expresión máxima de esta última proteína se da durante los primeros días postfractura, en los cuales es importante su efecto anti-inflamatorio (56).

También durante las primeras horas de hipoxia se incrementa la expresión del TGF- β 1 por parte de los osteoblastos. Se menciona que durante este estado inicial de hipoxia el TGF- β 1 podría actuar como un quimiotáctico e inductor de la proliferación y diferenciación de las células troncales mesenquimatosas y de esta manera ayudar a incrementar la poza de preosteoblastos y de osteoblastos al igual que la síntesis de la matriz ósea. También, el TGF- β y la hipoxia pueden simultáneamente estimular la expresión de VEGF, el cual estimula la formación de vasos sanguíneos y dirige a los osteoblastos al frente de osificación. Hay que recordar que si no hay angiogénesis la formación del hueso no procede. (30,35; 55).

Adicionalmente, a las seis horas después de la hipoxia la expresión del T β RI aumenta y sigue un patrón de incremento similar al expresado por el TGF- β . También en este tiempo la expresión de la colágena tipo I y de la tipo III se incrementa, con lo que posiblemente se conduce a la formación de una matriz de andamiaje o de soporte para facilitar la migración de los osteoblastos y también proporcionar un soporte para los vasos sanguíneos nacientes. Estos últimos proporcionarán el aporte de oxígeno necesario para la hidroxilación y entrecruzamiento de las fibras de colágena (55).

Por otra parte, el TGF- β 2 incrementa la proliferación de los precursores osteoblásticos y la expresión de colágena tipo I, mientras que el TGF- β 3 es uno de los mitógenos más potentes para los osteoblastos y estimula en un mayor grado la expresión de colágena tipo III que la de otras isoformas.

El TGF- β 1 es una de las moléculas de señalización río debajo de Ihh, y tanto BMP-4 y la proteína relacionada a la hormona paratiroidea (PTHrP por sus siglas en inglés) modulan la

expresión de *Ihh* en las células de la médula ósea en el estado inicial de la reparación de la fractura (57)

La proteína *Ihh* (del inglés Indian hedgehog) es otra proteína importante en la reparación ósea, la cual es secretada por los condrocitos prehipertróficos (condrocitos en transición entre los estados de proliferación e hipertróficos) y actúa como un activador de PTHrP, la cual regula negativamente la velocidad de diferenciación de los condrocitos. Los genes blanco de la *Ihh*, para que produzca y secrete la PTHrP, son el gen *Ptc* (del inglés patched) y el gen *Gli*. Por otra parte, los genes *Ptc* y *Gli* son expresados por los condrocitos adyacentes menos diferenciados. Por lo tanto, la *Ihh* potencialmente regula la diferenciación de los condrocitos y la osificación durante la reparación de una fractura (58).

Durante el estadio inicial de la reparación de una fractura, *Ptc* es expresado por las células de la médula ósea, mientras que *Ihh* es expresado por las células de la médula ósea de la cavidad medular en vecindad al sitio de fractura. Poco después de la fractura ambos son expresados por los condrocitos en el callo suave cartilaginoso (57). *Ihh* es expresado predominantemente por los condrocitos menos diferenciados (prehipertróficos comprometidos al fenotipo hipertrófico) y actúa bloqueando la diferenciación de los condrocitos hipertróficos y retrasa o previene la osificación. Por lo tanto, la diferenciación de los condrocitos en proliferación es bloqueada por *Ihh* antes de que se diferencien a células que expresen *Ihh*. También *Ihh* directamente estimula a las células pericondriales a la producción de PTHrP, la cual actúa en las células que expresan tempranamente el receptor PTHrP (previo a que se comprometan a fenotipo hipertrófico) para retrasar su diferenciación y mantener su estado proliferativo. Lo anterior ocasiona una reducción en la

secreción de *Ihh* y produce una retroalimentación negativa en la cual *Ihh* y PTHrP mantienen la proliferación de los condrocitos y retrasan la diferenciación hipertrófica (59).

Otra proteína esencial para la osteogénesis es el factor de transcripción conocido como *cbfa1* (del inglés core binding factor 1). La proteína *Cbfa1* juega un papel esencial coordinando la maduración de los condrocitos, la remodelación de la matriz extracelular y la angiogénesis. *Cbfa1* es requerido para la maduración de los condrocitos, quizá a través de la regulación de la expresión de un número de genes relacionados con los osteoblastos incluyendo el de la osteocalcina y el de la osteopontina. Aunque es típicamente referido como osteoblasto-específico, este gen es expresado de manera abundante en los condrocitos hipertróficos y en los terminalmente diferenciados. Una de las funciones de la osteopontina es mediar la unión de las células a la matriz extracelular. Inicialmente, en el día 3 postfractura los genes para *cbfa1*, osteocalcina y colágena tipo II (*col2*), son expresados en el hematoma de la fractura por las células mesenquimatosas. Durante el estadio intermedio de la reparación (6-10 días), en el callo suave el gen *col2* es expresado en los condrocitos al igual que *cbfa1* e *Ihh*. También, en esta etapa una pequeña subpoblación de condrocitos hipertrofiados expresan colágena tipo X (*col10*), VEGF y osteocalcina. Durante la fase de callo duro de la reparación (aproximadamente a los 10-14 días postfractura) la expresión de *cbfa1* coincide con la de *col2* e *Ihh*, en los condorcitos, y de osteocalcina en el tejido óseo (30). La colágena tipo X (*Col-X*) es expresada también a los 7 días del proceso de reparación en la porción cartilaginosa del callo (58). Después de los 14 días de reparación ambos genes son otra vez fuertemente expresados en las regiones del callo que contienen cartílago. A este tiempo la mayor parte del cartílago ha sido reemplazado por hueso (callo duro). Después de las tres semanas, cuando el cartílago ha sido completamente reemplazado por hueso, ni *Ihh* ni *Col-X* son expresados (58).

Los estadios finales de la osificación endocondral dependen de la acción de metaloproteinasas de matriz (MMPs, por sus siglas en inglés) las cuales degradan la matriz cartilaginosa y permiten la invasión de los vasos sanguíneos. Al menos dos proteasas están involucradas en este proceso, la metaloproteinasa de matriz 13 (MMP13) la cual regula la remodelación de la matriz de cartílago hipertrófico y la gelatinasa B (MMP9) la cual juega un papel en la vascularización. La expresión de MMP es máxima en el cartílago hipertrófico al frente de mineralización. MMP9 se expresa más fuertemente en el frente de neovascularización y en las células semejantes a osteoclastos. Un regulador angiogénico clave durante la formación del hueso es VEGF, el cual parece ser activado por la degradación de la matriz cartilaginosa mediada por MMP (30). VEGF es expresado de manera abundante en los condrocitos hipertróficos también como en el pericondrio. Una interrupción en la angiogénesis en el estadio de sustitución de cartílago por hueso puede ocasionar que el hueso no se repare, lo cual es típicamente referido como una unión retrasada o una no unión. Es posible que las no-uniones hipertóxicas representen un arresto de la remodelación mediada por las metaloproteinasas de matriz de la matriz extracelular y/o un defecto en el funcionamiento de VEGF (30). *Cbfa1* también es esencial para la remodelación de la matriz extracelular, ya que regula directamente el gen *mmp13*. (55).

Adicionalmente, el recambio de la matriz extracelular esta regulada por los inhibidores de metaloproteinasas de tejido (TIMPs por sus siglas en inglés), que comprenden una familia formada por cuatro miembros. De manera persistente, durante la fase de la consolidación ósea el TIMP-1 se expresa de manera elevada contribuyendo a la exitosa distracción de la osteogénesis. Después de tres horas de presentada la hipoxia los niveles basales del TIMP1 disminuyen y se mantienen así durante todo el periodo de reparación, lo que capacita a las

metaloproteinasas de la matriz y a otras colagenasas a la degradación enzimática de la herida fresca (55).

Por otra parte, las BMPs están entre los factores de crecimiento mejor estudiados involucrados en la reparación de una fractura. Las BMPs pertenecen a un subgrupo de la superfamilia del TGF- β . Como otros miembros de la superfamilia del TGF- β , las BMPs unen a dos tipos de receptores cinasas en serina/treonina de membrana, los receptores tipo I (BMPR-I) y los receptores tipo II (BMPRII). Los receptores tipo II son cinasas constitutivas que cuando unen a su ligando transfosforilan a los receptores tipo I, de los cuales dos isoformas A y B han sido identificadas. BMPR-IA (ALK-3), BMPR-IB (ALK-6) y ActR-IA (ALK-2) son receptores tipo I. BMPRII une exclusivamente a ligandos BMP, incluyendo BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7 y GDF-9. ActR-II actúa como un receptor para BMP-6, BMP-7 y GDF-5. Las señales de los receptores activados pueden ser transducidas por varias proteínas entre ellas Smad y Mad. Existen ocho proteínas Smads que se clasifican en tres subgrupos: Smads reguladas por receptor (R-Smad), una Smad compañera-común (Co-Smad) y Smads inhibitoras (I-Smads) (60). Las R-Smads se asocian transitoriamente con los BMPR-I activados y sufren una fosforilación directa. Smad1, -5 y -8 son activados por BMPR-IA o BMPR-IB, mientras que Smad2 y -3 median la señalización de TGF- β . Estos R-Smads se asocian con la Smad compañera común (Co-Smad o Smad4) y estos complejos heterodiméricos se translocan al núcleo donde interactúan con otros factores de transcripción para regular la transcripción de los genes blanco (Fig.45). Las Smad6 y Smad7 interfieren con R-Smads y Co-Smad y son las llamadas I-Smads, su expresión es inducida por varios estímulos que incluyen a TGF- β 1, Activina y BMP-7 (Fig. 46). Además de las proteínas Smad, otras vías de señalización

como las MAP cinasas (MAPK) podrían involucrarse en la generación de las señales (61). Se ha mostrado que las MAPK activan la expresión de la fosfatasa alcalina y de la osteocalcina en las células osteoblásticas. (60).

Durante la consolidación ósea las BMPs proporcionan las señales primordiales para la diferenciación celular. Se sabe que las BMPs inducen la formación de cartílago por activar la diferenciación de las células mesenquimatosas en condrocitos y por estimular la síntesis de mitogénos y componentes de la matriz, por lo tanto las proteínas BMP inician la cascada de formación ósea endocondral y también actúan como factores locales en la regulación de la diferenciación osteoblástica (61). Su expresión disminuye una vez que inicia la hipertrofia de los condrocitos (35)

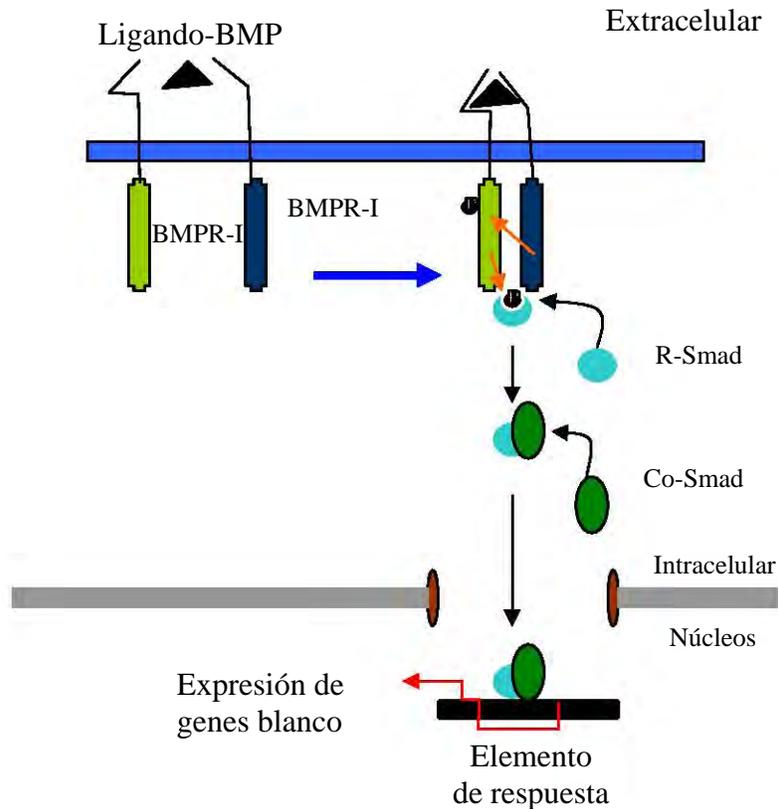


Fig. 45. Cascada de señalización de las BMPs. Los receptores tipo II activados fosforilan a los receptores tipo I y la señal es transducida por las proteínas Smad. Al asociarse con los receptores tipo I las R-Smad son fosforiladas y activadas, lo que las capacita para asociarse con Co-Smad e interactuar en el núcleo con otros factores de transcripción para regular la transcripción de sus genes blanco.

Durante la reparación de la fractura BMP-2, BMP-4 y BMP-7 inducen la diferenciación de las células mesenquimatosas multipotenciales ya sea al linaje condrogénico o células precursoras osteoblásticas. (60). La expresión de BMP-2 y -4 ocurre en el hematoma en las primeras 24 horas. Los genes *Bmp2* y *Bmp4* son expresados por subpoblaciones de condrocitos morfológicamente menos maduros que expresan *Ihh* y se cree que esta última induce la expresión de *Bmp2* en los condrocitos vecinos menos diferenciados. El gen *Bmp4* es expresado por las células del periostio y por las células precursoras mesenquimatosas (57,58). La *Ihh* induce a las células del pericondrio a secretar a las BMPs las cuales después señalan a las células pre-hipertroóficas que expresan BMPR a retrasar su diferenciación. La BMP-6 se localiza en los condrocitos pre-hipertroóficos e hipertroóficos. (59).

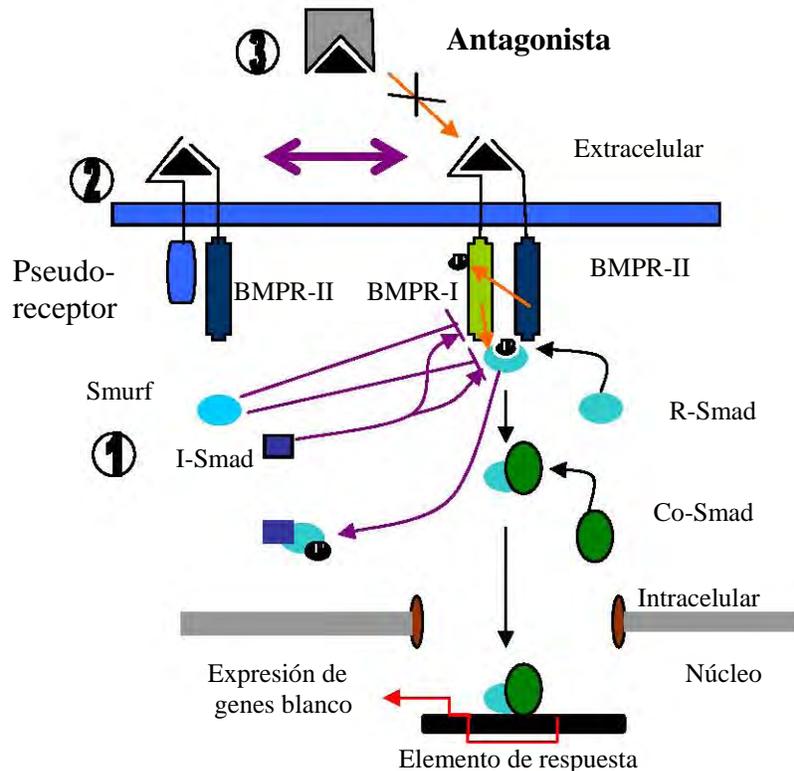


Fig. 46. Diferentes niveles de regulación de las BMPs. Las I-Smad interfieren con la señalización de Smad e impide la activación de la transcripción de sus genes blanco.

Los BMPR-I al regular la progresión de la diferenciación de los condrocitos convergen en las vías de señalización de *Ihh* y *PTHrP* (57,58). Por su parte, *Smad1* o *Smad5* son las que

hacen sinergia con Smad4 para promover la diferenciación de los condrocitos a partir de las células condroprogenitoras (60).

Otro factor de transcripción importante durante la reparación de una fractura es el factor Runt, el cual regula la diferenciación de los condrocitos y los osteoblastos. La acción coordinada de Runx2/Cbfa1 y las Smads conduce la inducción de genes específicos de osteoblastos (osteoprotegerina y osteopontina) (60).

Adicionalmente, durante una fractura junto con la respuesta inflamatoria se incrementa grandemente la concentración del ATP debido principalmente a la agregación de las plaquetas. Los osteoblastos a través de los receptores P2Y y P2X responden a este nucleótido, ambos acoplados a proteínas G triméricas, produciendo como segundos mensajeros inositol trifosfato (IP₃) vía fosfolipasa C y adenosin monofosfato cíclico (AMPC) vía adenilato ciclasa. La activación de los receptores P2Y conduce a la liberación de calcio vía IP₃. La elevación del calcio intracelular activa entre otras la vía de señalización de las proteínas cinasas activadas por mitogéno (MAPK, por sus siglas en inglés), que en turno producen la fosforilación de la fosfolipasa A₂, la producción de ácido araquidónico y prostaglandinas E₂ (PGE₂) (62). Por su parte las prostaglandinas influyen la síntesis y la acción de los factores de crecimiento semejantes a insulina (IGFs) que son los principales factores de crecimiento derivados del hueso. Una vez secretados y depositados en la matriz ósea, los IGFs actúan de forma autócrina o parácrina para estimular la proliferación de los osteoblastos y la producción de matriz. (11). Por otra parte la PTH potencializa la señal inducida por el ATP y estimula la expresión de genes como *c-fos* cuyo producto de expresión estimula la proliferación celular de los osteoblastos (62).

La hormona más importante en la regulación de la homeostasis del calcio y en la remodelación ósea es la hormona paratiroidea (PTH). La PTH tiene efectos catabólicos

sobre el hueso cuando es liberada en el plasma continuamente, causando una elevación del nivel de calcio en sangre. Pero es un potente anabólico cuando es liberada de manera pulsátil. Se piensa que la acción anabólica de la PTH es inducida por señales cinéticas de los osteoblastos diferenciados. Receptores para PTH son expresados en grandes cantidades en la superficie de los osteoblastos (63). En cuanto a la expresión del receptor PTH/PTHrP este se expresa fuertemente pocos días después de la fractura por las células del periostio en el sitio de fractura, posiblemente activando tempranamente la osificación intramembranosa. Por el día 7 de fractura este receptor es expresado por los condrocitos en diferenciación en el callo cartilaginoso, coincidiendo con la expresión de *Ihh*. Además, este también es expresado en las regiones donde los osteoblastos invaden y reemplazan al cartílago (58). La PTH también previene la apoptosis de los osteoblastos principalmente porque estimula la expresión de RANKL y disminuye la expresión de la osteopogéina (OPG) de las células del estroma (64).

También, en la reparación de una fractura el TNF- α juega un papel primordial mediando la apoptosis de los condrocitos durante la formación endocondral del hueso. El TNF- α ejerce su función vía dos receptores TNFR1 (también conocido como p55) y el TNFR2 (también conocido como p74) (65). El TNF- α induce la apoptosis en los condrocitos por dos mecanismos, por una inducción directa o por una señalización indirecta a expresar Fas. Este último es reconocido por las células endoteliales de los vasos sanguíneos que invaden el área y expresan el ligando de Fas en su superficie, al igual que por los macrófagos y otras células hematopoyéticas que expresan el mismo ligando. La señalización de TNF- α también participa en la resolución de la fase condrogénica y en el reclutamiento y maduración del linaje de células osteogénicas. Otros de los genes cuya expresión es

regulada por $\text{TNF-}\alpha$, codifican para dos enzimas proteolíticas importantes, MMP9 y MMP14, que como ya se menciono son cruciales para la irrigación vascular y el cambio del cartílago mineralizado. La expresión de estos genes inicia en la fase inflamatoria y es máxima en la fase condrogénica. Adicionalmente, el $\text{TNF-}\alpha$ también induce la expresión de VEGF y del factor anti-angiogénico inhibidor del anterior (VEGI); el segundo juega un papel importante en el mantenimiento del arresto de las células endoteliales en la interfase G0/G1, mientras induce la apoptosis en las células que entraron a la fase de S. Los niveles de VEGF se incrementan cuando la remodelación endocondral inicia para estimular la división celular y permitir que las células endoteliales contribuyan al proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos (66). Adicionalmente de $\text{TNF-}\alpha$ modula la formación y función de los osteoclastos. Tanto TNFR1 y TNRF2 están implicados en la formación y en la función de los osteoclastos. TNRF1 regula positivamente la formación y función de los osteoclastos mientras que TNRF2 ejerce el efecto contrario. $\text{TNF-}\alpha$ ejerce su efecto en la diferenciación y función de los osteoblastos por activar varias vías de señalización que incluyen $\text{NF-}\kappa\text{B}$, JNK y Akt en los precursores osteoclastos/osteoclastos (65)

Durante la consolidación ósea, siete estadios de maduración y diferenciación celular han sido caracterizados: iniciando con las células troncales mesenquimatosas hasta osteocitos y células de revestimiento. (63)

Como se mencionó anteriormente, la fuente del linaje osteoblástico son las células progenitoras mesenquimatosas y una vez comprometidas con el linaje osteoblástico se diferencian en “osteoblastos respondientes” (ROB, por sus siglas en inglés). Estos son tanto osteoblastos tempranos como preosteoblastos, los cuales son inducidos a diferenciarse por el $\text{TGF-}\beta$ a osteoblastos activos (AOB, por sus siglas en inglés) que dan origen a la

formación de hueso (Fig. 47). Eventualmente, los osteoblastos mueren o se transforman en células de revestimiento u osteocitos. (63).

Por su parte, el linaje de los osteoclastos consiste de cuatro tipos celulares diferentes, iniciando con las células precursoras hematopoyéticas y terminando con los osteoclastos en apoptosis. Factores de transcripción como NF- κ B, cFos, p50/p52 son importantes para la diferenciación de las células osteoprogenitoras en osteoclastos (64). Además, NF- κ B juega un papel importante en la sobrevivencia de los osteoclastos ya que induce la producción de IL-1 el cual es un potente factor de sobrevivencia para los osteoclastos. (64). En un inicio las células progenitoras se diferencian a osteoclastos activos (AOC, por sus siglas en inglés) (63).

Posteriormente, las células comprometidas del linaje osteoblástico estimulan a través del contacto célula-célula la fusión de los AOC a osteoclastos multinucleados activos. El contacto celular es por medio del receptor activador de NF- κ B (RANK), expresado en las células progenitoras osteoclasticas y el ligando RANK (RANKL) expresado en las células preosteoblasticas comprometidas, lo que estimula la diferenciación y activación de los osteoclastos. La acción de RANKL es regulada negativamente por OPG, un receptor soluble que secuestra RANKL y así antagoniza la unión a RANK. OPG es producida y liberada por los osteoblastos. (63). Niveles basales de PTH en el plasma, al unir estos receptores, estimulan la producción de RANKL e inhiben la producción de OPG por los osteoblastos, lo cual causa un incremento en el número de AOC (63). RANKL es un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF), involucrado en la diferenciación, funcionamiento y sobrevivencia de los osteoclastos. La proteína RANK

una activación simultánea de NF- κ B y JNK los cuales protegen a las células de la apoptosis por bloquear la vía apoptótica activada. (65). Después de la interacción de RANKL/RANK en las superficies de los osteoclastos TRAF 6 se une al dominio citoplásmico de RANK, la expresión de c-Src se incrementa y Src y la cinasa fosfatidil inositol 3 (PI 3), y Akt son reclutadas a TRAF 6. La proteína Akt subsecuentemente fosforila a Bad y a la caspasa 9 previniendo así la activación de la cascada de apoptosis (Fig.48). (64).

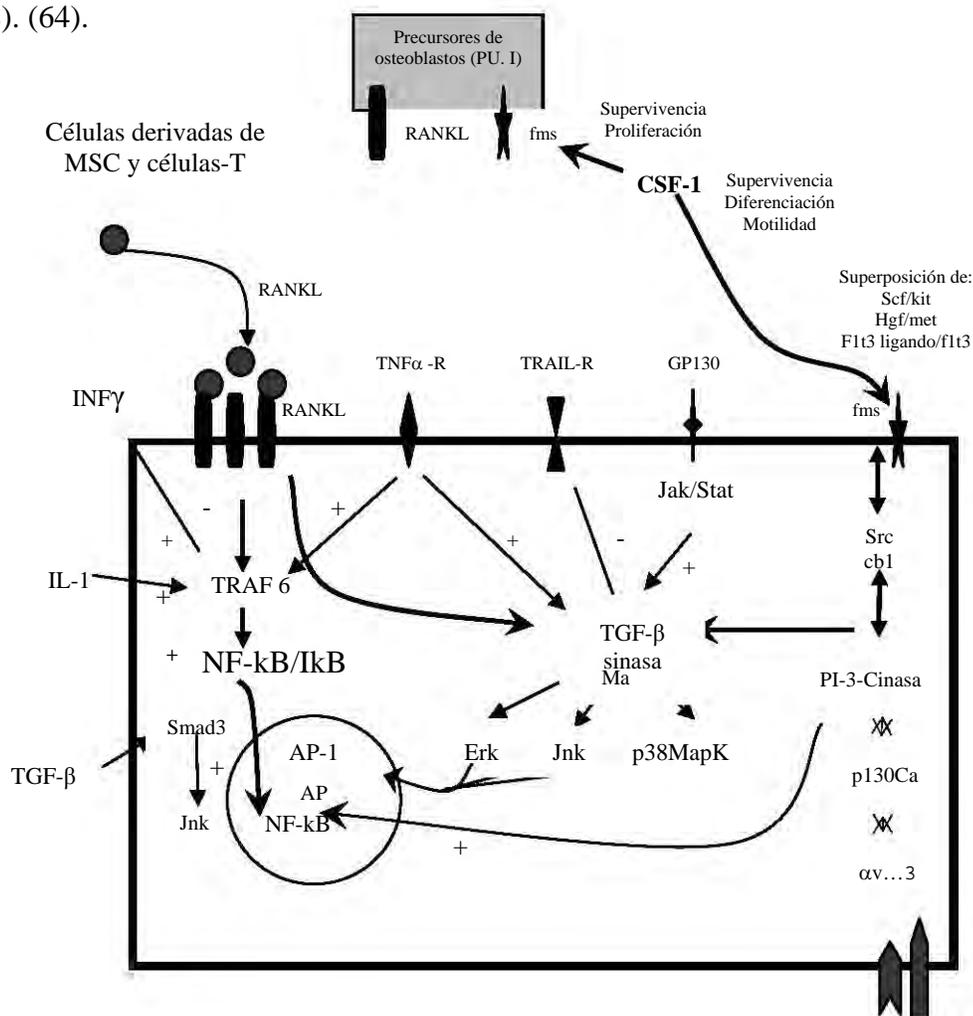


Fig. 48. Interacción de las diferentes vías de diferenciación central de los osteoclastos y de las señales alternativas de RANK o fms que aumentan o inhiben la diferenciación. Para un mejor entendimiento sólo fueron incluidos determinados intermediarios y moléculas efectoras o de señalización río abajo. Existen muchas proteínas adaptadoras diferentes especializadas que delimitan y regulan las señales incluyendo moléculas adaptadoras del sistema inmune, las cuales también pueden ser requeridas para una diferenciación más eficiente de los osteoclastos; sólo se indican los efectos sobre las diversas vías seleccionadas río abajo. Los efectos negativos pueden involucrar la degradación de intermediarios o la redirección de las señales. Los ligando RANKL o CSF-1 son suficientes para inducir la diferenciación, solo bajo ciertas circunstancias IL-1 junto con TNF- α pueden sustituir al ligando RANKL.

El efecto de los TGF- β s en los osteoblastos es bidireccional dependiendo del estado de maduración del osteoblasto. Por una parte, TGF- β tiene el potencial para estimular el reclutamiento osteoblástico, la migración y proliferación de los precursores osteoclásticos (ROBs). Por otra parte, TGF- β inhibe la diferenciación osteoblástica terminal en AOBs. Así el número de ROBs incrementa bajo la influencia del TGF- β . Cuando se remueve o se inactiva TGF- β , la poza incrementada de ROBs sufre diferenciación, aumentando así el número de AOBs. El efecto inhibitorio de TGF- β es mediado por Cbfa1 (63)

La vía RANK-RANKL-OPG, acoplada a la acción dual del TGF- β sobre los osteoblastos, constituye una red de control básica, capaz de regular la remodelación ósea. (Fig.47). (63).

El TGF- β_2 y el TGF- β_3 en los estadios tardíos de la reparación intervienen en la remodelación ósea. IL-1, IL-6, TNF, GFG y PDGF estimulan la resorción ósea. Algunos como el IGF-I y IGF-II y TGF- β incrementan la formación de hueso, mientras otros (FGF, PDGF y TGF- β) estimulan la proliferación y diferenciación de los condrocitos (11).

La síntesis y el ensamblaje extracelular de la matriz y la siguiente mineralización son considerados tres pasos claves responsables de la ocurrencia de estructuras ordenadas en el hueso y cualquier otro tejido. (67)

Los factores de crecimiento regulan la secreción y organización de las fibras de colágena y su mineralización, (67)

La reparación de un hueso fracturado depende del arreglo apropiado de la matriz de colágena y de su adecuada mineralización. La evolución típica de las microestructuras en el callo externo de un hueso largo incluyen: a) el establecimiento de fibras de colágena laxas y desordenadas y el depósito de minerales de hidroxapatita en aquellas fibras individuales que inician un estado de mineralización temprano. b) Con la mineralización en progreso las

fibrillas individuales mineralizadas se fusionan en paquetes y forman dos regiones distintas una de colágena desordenada y otra de colágena ordenada. c) Después ocurre la absorción de la matriz desordenada, dejando huecos o cavidades en su lugar. d) Las cavidades producidas por la absorción son sustituidas por colágena ordenada. Después la matriz de colágena es arreglada en varios bloques con direcciones de alineación. (5) Después de un proceso de remodelado, se forma un tejido mineralizado completamente ordenado. La secuencia apropiada de estos procesos juega un importante papel en la decisión del éxito de la reparación. (67) (Fig.49)

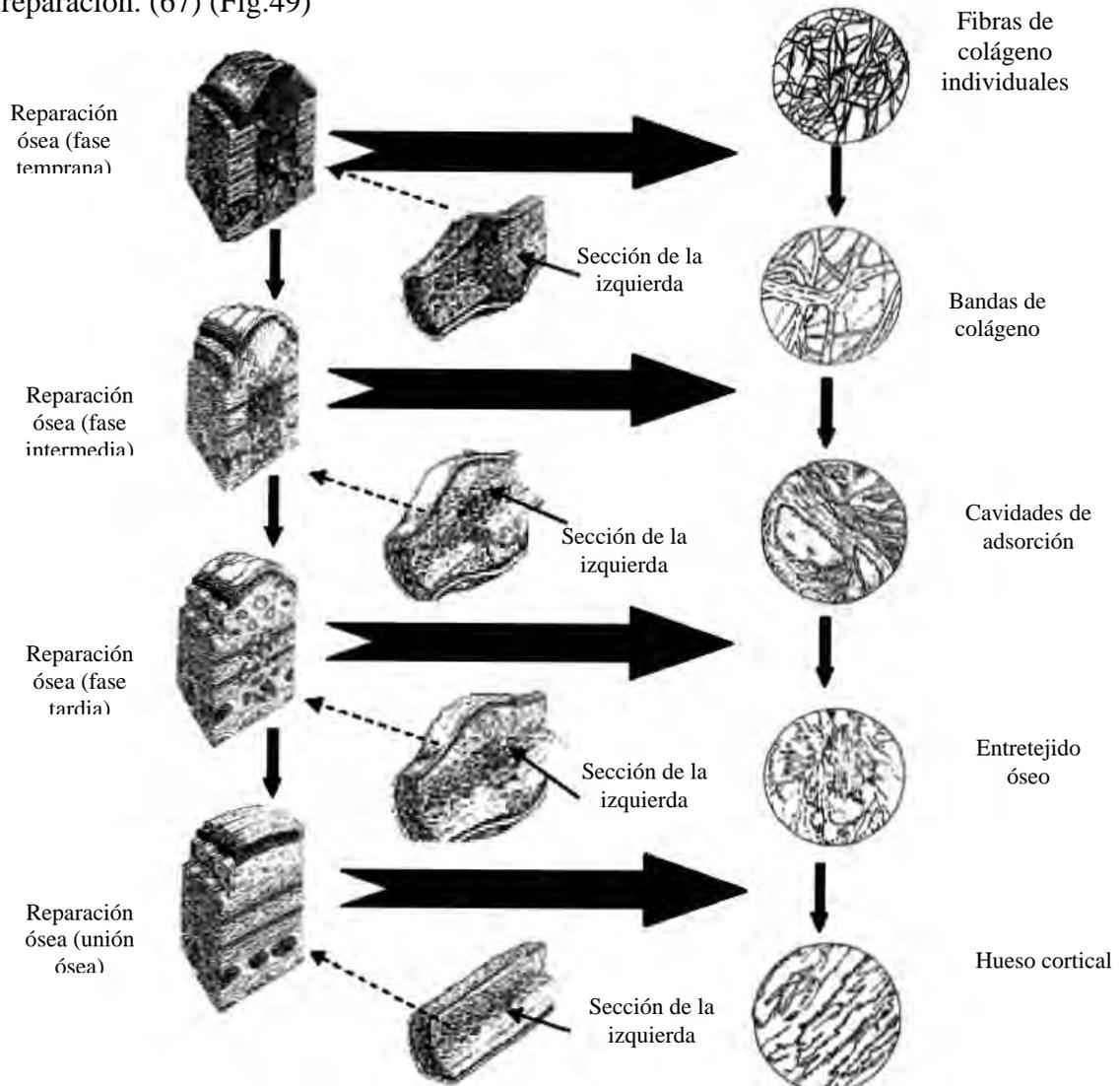


Fig. 49. Representación esquemática de la evolución del callo externo a lo largo de la consolidación ósea, mostrando el tipo de tejido presente durante estas fases.

COMPLICACIONES EN LA CONSOLIDACIÓN DE UNA FRACTURA

El objetivo principal del tratamiento de las fracturas es la recuperación funcional del hueso lesionado en el plazo de tiempo más corto posible (33) mediante una fijación rígida y alineación perfecta de la fractura (68). Sin embargo no existe un método o un sistema de fijación interna o externa que sea infalible para corregir fracturas, ni uno que sea totalmente adecuado para tratar todas las fracturas (38). Siempre pueden existir complicaciones durante la reparación de una fractura, muchas pueden ser evitadas o minimizadas al ser consiente de sus factores predisponentes. Otras son inevitables, pero pudiera ayudar a su resolución un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado (68). De manera general se puede decir que el primer fallo en la osteosíntesis de una fractura se presenta cuando el miembro que fue afectado no es usado de manera adecuada, persistiendo o incrementándose el grado de claudicación (38). Debido a algunas faltas que pueden suceder en la técnica operatoria, en la asepsia o en la elección del método quirúrgico, algunas de las complicaciones más comunes en la reparación de las fracturas son las alteraciones de la unión como **la unión retardada**, la **no unión**, la **mala unión** (33,38,68,69,70), **la falla de los implantes** por corrosión o fatiga (38,70), la **osteomielitis** (33,38,68,70) y el **cierre prematuro de los núcleos de crecimiento** (38,68).

El tiempo de reparación de una fractura depende de diversos factores como: edad del paciente, estado general de salud, nutrición del individuo, localización y configuración de la fractura (68,70), método de fijación, edad de la fractura (38,68), presencia de infección (68), entre otros (38,68). Por lo tanto no existe un tiempo predeterminado para la consolidación de todas las fracturas, sin embargo si una fractura no parece estar reparando a

la velocidad esperada se puede pensar en una unión retardada (Cuadro1). Es importante reconocer los signos en una reparación inapropiada y llevar a cabo las correcciones pertinentes tan pronto como sea posible, porque entre más crónico sea el problema se hace más difícil su resolución (68).

Cuadro 1. Tiempos de unión de una fractura diafisaria simple en términos clínicos.

EDAD DEL PACIENTE	FIJACIÓN CON PLACA	FIJACIÓN ESQUELÉTICA EXTERNA O CON CLAVO INTRAMEDULAR
Menor de 3 meses	4 semanas	2 a 3 semanas
3 a 6 meses	6 u 8 a 12 semanas	3 ó 4 a 6 semanas
6 a 12 meses	3 a 4 ó 5 meses	5 a 8 semanas
Mayor de 12 meses	5 a 8 ó 12 meses	6 ó 7 a 12 semanas

Es importante recordar que los implantes deben ser retirados cuando este presente una o más de las siguientes características:

- ❖ Cuando el retiro del implante sea de fácil acceso.
- ❖ Cuando el implante este generando interferencia en las articulaciones (38,70), entrapamiento tendinosos, musculares o nerviosos (38).
- ❖ Cuando se produzca corrosión, movimiento o infección (38).
- ❖ Cuando se genere una fractura por fatiga del implante. (38).
- ❖ Cuando el implante está involucrado en funciones de estrés del hueso, y que por lo tanto tendrá la posibilidad de generar osteoporosis. (38).

Entre los sistemas de fijación más usados se encuentran: los aparatos de **Kirschner-Ehmer**, en este tipo de implante la infección puede entrar por los clavos si no se mantiene la limpieza en el sitio de inserción; unos clavos se deben de colocar cerca de la fractura (1cm) para asegurar una buena alineación, y otros lo más lejos para asegurar una buena

estabilidad mecánica; además el implante puede fallar si no existe el número de barras adecuadas para soportar los clavos en el hueso. (38).

En el caso de los clavos de **Steinmann**, si el diámetro del clavo es muy pequeño permitirá un movimiento en el sitio de la fractura, y por lo tanto esto podrá generar la migración del implante o que este se doble; por el contrario si es muy grande provocará fisuras que debilitarán al hueso y podrá desestabilizar la fractura o causar una conminución en el momento de su inserción; además un solo clavo no logra ofrecer estabilidad rotacional. (38).

Si se seleccionan los **cerclajes** para la fijación de una fractura, debe tomarse en consideración el uso de múltiples cerclajes o hemicerclajes, ya que uno solo no puede soportar la rotación. Los cerclajes deben de ser colocados en un surco del hueso para evitar su desplazamiento, además deben de ser torcidos de manera uniforme para evitar que migren o que se rompan; por otra parte no deberán de ser usados en fracturas de huesos inmaduros (blandos), ya que pueden atravesar las cortezas o colapsarse provocando inestabilidad. (38).

En el caso de **Placas y tornillos**, si la placa usada queda muy corta en uno de los fragmentos con respecto al otro extremo es común que la parte más pequeña pierda unión con el hueso; siempre deben tocarse 6 cortezas por fragmento lo que se logra al utilizar 3 tornillos. Adicionalmente si un espacio interfragmentario es grande y no es soportado adecuadamente por las placas, los huesos con osteomielitis tenderán a doblarse o a romperse, inclusive los huesos con problemas metabólicos no soportarán el uso de tornillos, por lo que estos se desajustarán prematuramente. (38).

En el empleo de **férulas y vendajes**, los dedos siempre deben ser accesibles para evaluar su coloración y temperatura, tanto las férulas como los vendajes deben ser revisados al menos

una vez por semana para verificar que siguen en función y que están en la posición correcta (38). Se debe tener cuidado de que las férulas no actúen como un punto de apoyo sino como una fuerza de estabilización (71).

UNIÓN RETARDADA

La unión retardada se refiere a una fractura que no ha sido reparada en el marco de tiempo esperado (33,38,68,69,70) según la edad y condición clínica del paciente (38,70). El 79% de las uniones retardadas son causadas por la técnica quirúrgica (72). La causa más común de unión retardada es una fijación inadecuada que propicia una inestabilidad en la fractura (33,38,68,69,70), un espacio interfragmentario excesivo por cualquier causa como necrosis de una porción o por otra pérdida ósea, una interferencia de otros tejidos (38,69), la pérdida de irrigación (38,68,69), la presencia de infección, la compresión, (38,68), la conminución severa (38), el uso inadecuado del material de los implantes y el manejo posquirúrgico inadecuado (38,68).

La línea fronteriza entre unión retardada y no unión es muy delgada, por lo que se debe atender con especial cuidado pues en lo que en un principio se determina como unión retardada puede ser solo el inicio de una no unión (38,70).

Huesos como el radio, la ulna distal y el tercio medio de la diáfisis del húmero son los sitios más comunes de unión retardada (Fig.50). Esto probablemente se relaciona por un pobre recubrimiento de tejido blando y por el pobre aporte sanguíneo en estas áreas, además de que estos huesos se fracturan con cierta frecuencia. Sin embargo la unión retardada puede ocurrir en algunos otros sitios. Los signos clínicos incluyen dolor e inestabilidad en el sitio de la fractura, renuencia del paciente a soportar su propio peso y frecuentemente es acompañada de atrofia muscular. El diagnóstico esta basado en la historia clínica, signos y

evaluación radiográfica. Las radiografías pueden revelar una persistencia o un hueco en la fractura, la esclerosis de los extremos de la fractura (que presentan un aspecto plumoso o lanoso), e inclusive la cavidad medular pudiera estar sellada (33,68,70) y con osteoporosis (33,68).

Las uniones retardadas suelen estar acompañadas por callos óseos (actividad osteogénica) abundantes (70) que en ocasiones pueden llegar a estabilizar de cierta forma la fractura, aunque no forma un puente óseo interfragmentario (33,68,69).



Fig. 50. Unión retardada. Radiografía medio-lateral de fémur con unión retardada.

Si el paciente solo ha sido levemente afectado y la fractura parece estable una terapia conservadora consiste en la restricción del ejercicio y terapia física (68,70). Si la fractura es inestable y no se puede corregir esta inestabilidad mediante férulas vendajes u otros métodos el tratamiento definitivo es la intervención quirúrgica (68,69). El tratamiento quirúrgico de las fracturas con unión retardada consiste en reavivar los extremos de la fractura abriendo el canal medular, y proveyendo una fijación rígida y compresión en los extremos de la fractura (68,70). Las placas son uno de los implantes más usados para este fin (68). Además, el sitio de la fractura debe ser rellenado con injerto de hueso esponjoso para estimular la unión ósea (69,72). En caso de existir alguna infección o contaminación

debe ser tratada apropiadamente y el aporte sanguíneo debe ser preservado. Otra modalidad de tratamiento que es utilizada en trabajos experimentales incluyen a los factores biológicos que promueven la neovascularización y la osteogénesis tales como las proteínas morfogénicas de hueso (BMP) (35,41,42,43,73,74,75,76).

NO UNIÓN (sin unión)

La no unión es definida como un fracaso en la unión de los extremos de una fractura, o una fractura en la que los signos de reparación se han detenido aparentemente (68), y que en las condiciones en las que se encuentra difícilmente se logrará reparar, por lo que es necesario que se tomen medidas quirúrgicas y/u otras que sean necesarias (38). La no unión puede ser el resultado final de una unión retardada crónica, y es generalmente causada por los mismos procesos y los signos clínicos son similares (33,38,68,70).

La no unión se puede dividir dependiendo el área afectada (epífisis, diáfisis o metáfisis), del desplazamiento de los fragmentos (desplazada o no desplazada), de la presencia o no de un proceso infeccioso y de la actividad biológica, es decir, de la vascularización y de la capacidad osteogénica del hueso (33,38,68,69).

De acuerdo a la actividad biológica la no unión se subdivide en viable y no viable *Weber y Cech* (33,38,68,69). La no unión viable (también llamada hipertrófica o vascular) se subdivide en hipertrófica, ligeramente hipertrófica y oligotrófica. Las no uniones **hipertróficas** (de pie de elefante) tienen un callo abundante (33,38,68,69,70) y bien vascularizado pero no hay una gran cantidad de puentes interóseos, quizás por una estabilización inadecuada (33,68,69,70); radiográficamente el callo de las fracturas con no unión hipertrófica son mencionados como de pie de elefante, la esclerosis aparente en los

extremos (33,68,69) en realidad es hueso yuxtapuesto que se ha depositado en este lugar y ha sido incapaz de unir el espacio de fractura, debido al movimiento (69,70). Los extremos de la fractura se encuentran separados por tejido fibrocartilaginoso. Estos callos suelen producirse tras enclavamientos centromedulares de fracturas diafisarias de húmero o fémur, donde la rotación ósea es posible. Este tipo de no uniones evoluciona favorablemente cuando se reoperan para sustituir el sistema de fijación por otro que produzca más compresión (33,70) y estimule la transformación del tejido fibrocartilaginoso interfragmentario en tejido osteoide y finalmente en hueso (33). Las no uniones hipertróficas usualmente requieren una placa ósea o un fijador externo. El tejido fibroso interfragmentario debe ser retirado para permitir el contacto entre los extremos, de existir infección debe de ser tratada apropiadamente (68).

Las no uniones **ligeramente hipertróficas** (de casco de caballo) tienen un callo moderado (33,38,68,69), hay un mayor desplazamiento de los fragmentos de la fractura; suelen producirse por una inestabilidad moderada de la fractura tras la colocación de placas, la formación del callo tiene la apariencia de un casco de caballo y sin embargo no hay puentes interóseos en el callo. El tratamiento de las no uniones ligeramente hipertróficas es muy similar al de las hipertróficas. (33,68)

En las no uniones **oligotróficas** hay una mínima producción de callo (38,68,69) o puede no existir (33,68,69); la fractura puede estar simplemente unida con un puente de tejido fibroso (33,69). Estas no uniones se producen cuando hay errores en la técnica de fijación ósea, que propicien una amplia separación interfragmentaria (Fig.51) (por ejemplo una fractura por avulsión) (33). Los signos radiográficos incluyen un aspecto borroso continuo que puede abarcar desde los extremos fragmentados hasta gran parte del hueso (33), así mismo los extremos se tornan redondeados y el espacio entre ellos se extiende como si los extremos

fueran resorbidos (68). Para el tratamiento de este tipo de complicaciones, es necesario el uso de autoinjertos de hueso esponjoso para que estimule la formación del callo óseo, así como la abertura del canal medular para que se reactive el proceso natural de consolidación (33,68).



Fig. 51. No unión oligotrófica. Radiografía medio-lateral de humero con una no unión oligotrófica.

Las no uniones **no viables** (también llamadas atróficas o avasculares), no son muy comunes (39,69). En este tipo de problemas la vascularización a los fragmentos ha sido afectada, por lo que no hay reparación; además existe necrosis de los fragmentos o pérdida ósea (38). Este tipo de no uniones se clasifican en distróficas, necróticas, defectuosas y atróficas. Las no uniones **distróficas** son causadas por compromiso en el aporte sanguíneo, en donde uno o los dos lados de la línea de la fractura están insuficientemente vascularizados; por lo tanto uno de los extremos de la fractura puede estar necrosado y el otro puede tener un callo hipertrófico (33,38,68,69). Las no uniones distróficas suelen presentarse con mayor frecuencia en fracturas conminutas o en fracturas de los huesos radio y ulna infectadas, principalmente en perros de razas enanas o miniaturas (69). Las características radiográficas incluyen un espacio de fractura visible (68,69), bordes redondeados y esclerosis que se extiende varios milímetros desde los bordes del hueso (69),

el canal medular puede ser viable en uno de los extremos de la fractura pero puede estar cerrado en el lado opuesto (68).

En las no uniones **necróticas** la vascularización está prácticamente interrumpida en los fragmentos (38,68). Si los fragmentos no quedan “capturados” por el callo en crecimiento, debido a un movimiento del hueso o a una infección, estos pueden no vascularizar nunca, permaneciendo en el espacio de la fractura como secuestros (fragmentos de hueso no vascularizados y necrosados) (68,69). Estos fragmentos tienen los mismos bordes agudos dentados que tenían cuando sucedió la fractura y se tornan más escleróticos con el tiempo. Los bordes de los fragmentos principales se alisarán como resultado de la remodelación y presentarán varios grados de esclerosis (69). Este tipo de no uniones necróticas se presentan en fracturas conminutas (33).

En las no uniones **defectuosas** hay una pérdida ósea importante (33,38,68,69), especialmente en las ocasionadas por arma de fuego (69), o por una extensión de la necrosis (38), con lo que genera un gran espacio interfragmentario (33,68,69). Si este espacio es superior a 1.5 veces el diámetro del hueso (69), puede que no exista suficiente potencial osteogénico en el área local para que el espacio se una con un callo (33,68,69), independientemente del grado de estabilización. Esto es más frecuente en áreas donde la vascularización está limitada por la pobre presencia de tejido blando, como en el caso de los huesos como la tibia (parte distal), el radio y la ulna, o debido a una lesión local del tejido blando y vascular (69).

La no unión **atrófica** es el resultado final de una o más de las otras no uniones no viables (38,68,69). La no unión atrófica afecta sobre todo a huesos como el radio y la ulna principalmente de razas caninas miniatura, donde es difícil estabilizar la fractura, a no ser que se coloquen placas especiales de compresión interfragmentarias. Esta inestabilidad

derivada de una mala técnica de fijación, conduce a la resorción y redondeamiento de los extremos óseos con o sin osteoporosis debido al desuso y al cese absoluto de la actividad osteogénica (Fig.52) (33,69,70). En este caso el canal medular de ambos extremos se encuentra cerrado (68). El tratamiento para las no uniones no viables radica en un abordaje quirúrgico para permitir el repliegue del periostio grueso (69), además se debe de extraer el tejido blando existente entre los extremos óseos y retirar el hueso esclerótico de los extremos óseos hasta que se presente un sangrado tanto del periostio como del endostio (68,69,70). Sin embargo no debe retirarse demasiada longitud del hueso para este fin (69), también se deben de abrir el o los canales medulares. Además, el espacio entre el periostio replegado y el hueso debe de ser llenado con autoinjertos de hueso esponjoso y aplicar una fijación estable (68,69,70), siempre teniendo sumo cuidado con la vascularización del hueso. Al igual que en las uniones retardadas, tanto en las no uniones viables como en las no uniones no viables, es posible emplear la BMP como un coadyuvante en la reparación ósea (68,69).



Fig. 52. No unión. Toma craneo-caudal de fémur con una no unión atrófica, nótese los bordes de la fractura completamente redondeados (flechas).

MALA UNIÓN

La mala unión se refiere a una fractura que se ha reparado en tiempo pero su alineación es inadecuada (Fig.53) (33,38,68). Si es muy severa puede ser incompatible con la función normal del miembro (38). Esta mala unión incluye deformaciones angulares o la rotación de la extremidad, el acortamiento del miembro por cabalgamiento, lo que puede provocar anomalías en la marcha, sobrecarga articular y enfermedad articular degenerativa (33,38,68,70). La mala unión de una fractura puede ser causada por fijación inadecuada, una fractura no tratada (68,70), por conminución, por pérdida ósea o por fracturas por compresión (38). También se clasifican en **funcionales** si la unión no interfiere con la biodinámica por tener desviaciones mínimas que solo modifican la estática del animal y como **no funcionales** cuando esta alteración modifica la alineación o genera estrés en las articulaciones, de tal forma que la deformación angular genera un cambio en la alineación del hueso teniendo como resultado una pobre función del miembro, que a la larga se puede reflejar como una osteoartritis (38,68), pero además puede generar problema con otros tejidos como una fibrosis periarticular (38,70), interferencia muscular y tendinosa, pudiendo observarse en algunos casos una luxación de la patela o de la cadera (38). El diagnóstico se basa en la historia clínica, examen físico y un estudio radiográfico, este último revela el grado de angulación y por lo tanto asiste al cirujano para la alineación correcta del miembro. Los objetivos de la cirugía en este caso incluyen una alineación anatómicamente normal, restauración de la función del miembro y prevenir cambios degenerativos que afecten en un futuro las articulaciones (68,70). La corrección de esta complicación requiere una osteotomía para su realineación, seguidas de una fijación interna o externa (38,68,70). Normalmente la corrección de esta mala unión no tiene muchas

complicaciones (68,70), sin embargo en una mala unión crónica pueden presentarse (68) complicaciones tales como infecciones, unión retardada o no unión (70).



Fig. 53. Mala unión. Radiografía medio lateral de fémur en donde se observa como el hueso sufrió una deformación con respecto a su forma original (flecha).

FALLA DE LOS IMPLANTES

Cuando un hueso es sometido a un estrés moderado por diferentes cargas como el incremento de peso del paciente o un aumento en su actividad física, el hueso modificará su estructura debido a una hiperplasia reactiva. Si en la reparación de una fractura el implante seleccionado no es capaz de distribuir correctamente las cargas este puede fatigarse y fallar (Fig.54). Para una selección adecuada del implante es necesario considerar los factores biológicos como la edad, el estado general de salud y la técnica quirúrgica para determinar cual es la mejor elección. (38)

Los implantes que se utilizan se convierten en parte del hueso desde un punto de vista mecánico, debido a que comparten el estrés y la distribución de las cargas, por lo que el tamaño y la composición del implante son importantes. Además, los implantes son continuamente empapados por el fluido extracelular, que al ser iónico y rico en oxígeno, se convierte en un corrosivo para el implante. Igualmente, las cargas excesivas o su mala

distribución así como la corrosión electroquímica y la causada por la oxido-reducción pueden contribuir a los mecanismos de falla de los implantes conocida como **fatiga**. (38)

Errores técnicos, como un mal uso o daño a los implantes, pueden contribuir a complicaciones como el retraso en la unión ósea. (38)

La fatiga de los implantes se puede considerar como la falla más importante de los mismos en medicina veterinaria. Esto generalmente se observa cuando el paciente tiene un rápido regreso a su actividad física normal y de pronto el implante se rompe y el paciente vuelve a claudicar. La movilidad excesiva por parte del paciente, además de la fatiga que produce al implante, también puede ocasionar que este migre fuera de su lugar, dejando la fractura nuevamente inestable, asimismo puede lesionar alguna articulación adyacente. (38)



Fig. 54. Falla del implante. Radiografía medio-lateral de miembro anterior, en donde se observa la ruptura del implante (flecha), y por lo tanto no cumple con su función.

OSTEOMIELITIS Y CORROSIÓN DE LOS IMPLANTES

La osteomielitis es definida como la inflamación del hueso ya sea local o generalizada, resultado de una infección (68). La osteomielitis se considera como una infiltración de bacterias con colonización del tejido óseo y con células inflamatorias, que pueden estar

ubicadas en la corteza y en la médula del hueso afectado (38). Los agentes etiológicos pueden estar presentes en el sitio de la lesión por una inoculación directa, por extensión de una infección ya existente, y la menos común por vía hematológica (38,68,70). Cuando existe una enfermedad sistémica la osteomielitis puede ser **aguda**, pero en los primeros 5 a 10 días no se observan alteraciones radiográficas en el hueso. Cuando hay destrucción progresiva y cambios óseos proliferativos después de 10 a 20 días esta se convierte en **crónica** (70). La infección producida por la osteomielitis puede ser **supurativa o no supurativa**, la primera es la que se presenta con más frecuencia y comúnmente es producida por el *Staphylococcus aureus*, bacteria que posee receptores que le ayudan a ligarse a la fibronectina (77,78,79), en menor grado se encuentran microorganismos como *Streptococcus spp.*, *Brucella canis*, bacterias Gram (-) como (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella*), y bacterias aerobias como (*Bacteroides spp.*, *Actinomyces viscosus*, *Clostridium spp.*) (80,81), estas últimas junto con las bacterias Gram (-) poseen receptores para adherirse a la matriz y a otras proteínas celulares. La infección **no supurativa** es usualmente secundaria a una metalosis, debido a una corrosión producida por el implante (77,78,79). La osteomielitis debe de diferenciarse de otras patologías como la panosteítis, la osteopatía hipertrófica y las neoplasias (70).

Uno de los huesos afectados con mayor frecuencia por la osteomielitis es el fémur, pero el húmero, metacarpos, metatarsos y falanges también son sitios relativamente comunes (Fig.55) (82,83) Esto probablemente se relaciona a que estos huesos sufren fracturas con mayor frecuencia, y el que tengan una pobre cobertura muscular aumenta el riesgo de infección (82).

Una de las causas más comunes del desarrollo de la osteomielitis es justamente la reducción abierta de las fracturas (38,68). El hueso sano es muy resistente a la infección y

la sola presencia de bacterias no es suficiente para causarla; por lo que para que se desarrolle este tipo de afecciones en un hueso debe de estar comprometida la pérdida de suministro sanguíneo en el área afectada. Un hueso desprovisto del aporte sanguíneo y necrótico será un excelente sitio para el crecimiento bacteriano. Generalmente el daño local del tejido blando y del aporte sanguíneo es secuela de la aplicación de una técnica quirúrgica inadecuada e inestable reparación (79,80,81,84). Una vez que las bacterias llegan al área de la fractura producen una capa de mucopolisacáridos llamada glicocáliz que les permite permanecer adheridas a esa zona (38,68,70). El glicocáliz evita la resolución de una osteomielitis crónica porque protege a las bacterias de la acción de los fagocitos, antibióticos y anticuerpos (68,70); y si además hubo un gran daño al tejido aledaño por un manejo inadecuado o poco delicado, será más fácil que se establezca una infección. Una vez establecido el proceso inflamatorio llegará a los canales de Havers, a los de Volkmann y a la médula ósea, lo cual propiciará que fragmentos de hueso cortical queden sin vascularización (*sequestrum*). Más adelante los fragmentos serán rodeados por un exudado que actuará como un foco de infección permanente. Una vez que se ha generado el secuestro, parte del periostio y del endostio intentarán rodear los fragmentos y depositar hueso alrededor de estos, produciéndose un *involucrum*. Por lo tanto, en toda la zona cortical donde se ha desarrollado un proceso de osteomielitis, que se encuentre adyacente o como parte de un aparato de fijación, provocará que este se debilite y pierda su función teniendo como resultado inestabilidad y posteriormente una no unión, una unión retardada o una resorción ósea (38).



Fig. 55. Osteomielitis. Radiografía medio-lateral en donde se observa el desarrollo de osteomielitis, nótese la intensa reacción perióstica alrededor de los huesos (flechas).

La corrosión de los implantes pueden causar una metalosis también conocida como osteomielitis no supurativa, presentándose alrededor del implante metálico por una posible hipersensibilidad a este o por **corrosión** del mismo, pudiendo servir también como nido para los microorganismos (84). La corrosión ocurre en los implantes realizados con materiales diferentes, como clavos intramedulares y placas de vitallium con tornillos de acero inoxidable. Al inicio se presenta una respuesta inflamatoria estéril con lisis ósea localizada, ocurriendo poco después la infección bacteriana (38).

Una infección por hongos a menudo es multicéntrica y se disemina por vía hematógena después de una inhalación pulmonar. La mayor parte de las infecciones afecta las metáfisis, a los huesos planos, a los cuerpos vertebrales y a los discos. Hongos como: *Coccidioides immitis*, *Blastomices dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Criptococcus neoformans* (70,80,81) y *Aspergillus spp.* son organismos que pueden ser capaces de provocar osteomielitis micótica (70).

Los signos clínicos de una osteomielitis incluyen dolor, claudicación, atrofia de la extremidad por falta de uso y en ocasiones deficiencias neurológicas. El dolor excesivo, la

cojera, la inflamación o el exudado pueden ser los primeros signos de osteomielitis aguda durante la primera semana después de la cirugía ortopédica o del traumatismo (68,70) y en ocasiones en un hemograma es posible encontrar leucocitosis con desviación a la izquierda (68). En la osteomielitis crónica puede haber ulceraciones únicas o múltiples de manera intermitente y drenar un exudado mucopurulento, también puede haber abscesos y la presentación de una atrofia muscular. Otros signos no específicos pueden incluir anorexia, letargia y depresión (70)

El diagnóstico de la osteomielitis está basado en la historia clínica, signos clínicos, radiografías y en exámenes bacteriológicos (68). Radiográficamente no es posible apreciar ningún cambio si no hasta después de 2 ó 3 semanas de que se produjo la infección (38,70,79). Los cambios radiográficos dependen de la severidad de la infección (8), frecuentemente es posible observar lisis, generación de nuevo hueso periosteal (reacción periosteal de empalizada), esclerosis, resorción de hueso cortical especialmente en los bordes, formación de *sequestrum e involucrum* (38,68,69,70) y unión retardada o no unión (38).

El régimen de tratamiento se planea de acuerdo con la etiología, cronicidad, localización y gravedad de la lesión osteomielítica. La mayor parte de los casos de osteomielitis son de origen bacteriano y de curso crónico (70). El tratamiento es prolongado, costoso, agresivo y muchas veces insatisfactorio, donde el porcentaje de amputaciones en estas circunstancias es alto. Los tratamientos consisten en un desbride quirúrgico (puede ser necesario en más de una ocasión), la utilización de drenajes, la estabilización de la fractura (38,70,85) (se recomienda utilizar aparatos de fijación externa y también utilizar clavos bloqueados) (85) y la aplicación prolongada de antibióticos basada en un antibiograma (38,85). Es posible utilizar los antibióticos localmente, implantando perlas de polimetilmetacrilato

impregnadas con los antibióticos. También pueden utilizarse autoinjertos de hueso esponjoso. Otros métodos pueden incluir la microperforación del hueso para estimular la vascularización de este, y el empleo de colgajos de músculo para mejorar el aporte sanguíneo local (79,81). El tratamiento de la osteomielitis micótica deberá tratarse como una enfermedad micótica sistémica (70).

Los antibióticos sistémicos deben usarse desde antes de conocer los resultados del antibiograma. La mayoría de las bacterias Gram (+) responden favorablemente a la amoxicilina, a la oxacilina o a la cefadrina, y las bacterias Gram (-) responden a la gentamicina y a la amikacina. La dosis de los antibióticos depende de la gravedad de la osteomielitis. (70)

Si los implantes en un paciente con osteomielitis siguen cumpliendo su función no deben ser removidos; pero en caso contrario lo mejor es retirarlos (70). Una vez consolidada la fractura se debe retirar el implante con el fin de que no mantenga el foco de infección (38,85).

REFERENCIAS

- (1) Trejo D. Características anatómicas generales de los huesos y articulaciones. Memorias de Aspectos morfofisiopatológicos del hueso en especies domésticas; 1984 México (DF): Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, División de Estudios de Posgrado, 1984:2-13.
- (2) Goddard P. Organización histológica del tejido óseo. Memorias de Aspectos morfofisiopatológicos del hueso en especies domésticas; 1984 México (DF): Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, División de Estudios de Posgrado, 1984:14-24.
- (3) Geneser F. Histología sobre bases moleculares. 3ª ed. México: Médica Panamericana, 2000.
- (4) Fawcett D. Tratado de histología. 11ª ed. México: Interamericana Mc Graw Hill, 1989.
- (5) Doblaré M, García JM, Gómez MJ. Modeling bone tissue fracture and healing: a review. *Engineering Fracture Mechanics* 2004;71:1809-1840.
- (6) Junqueira LC, Carneiro J. Histología básica. 2ª ed. Mallorca (Barcelona): Salvat Editores S. A, 1982.
- (7) Sisson S, Grossman JD. Anatomía de los animales domésticos. Tomo I. 5ª ed. Mallorca (Barcelona): JGH Editores, 1982.
- (8) Alberts BB, Lewis D, Raff J, Roberts M, Watson JD. Biología molecular de la célula. 3ª ed. Barcelona: Ediciones Omega, 2002.
- (9) Hormonas calciotróficas y metabolismo óseo. *Tensímetro* [serial on line] 2004 nov [citada 2005 Ago 12]. Available from: URL:<http://www.encolombia.com/medicina/materialdeconsulta/tensimetroSupl18-1.htm>.

- (10) Shea JE, Miller SC. Skeletal function and structure: Implications for tissue-targeted therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2005;57:945-957.
- (11) Watkins BA, Lippman HE, Le Bouteiller L, Li Y, Seifert MF. Bioactive fatty acids: role in bone biology and bone cell function. *Progress in Lipid Research* 2001;40:125-148.
- (12) Taguchi Y, Amizuka N, Nakadate M, Ohinishi H, Fujii N, Oda K, *et al.* A histological evaluation for guided bone regeneration induced by a collagenous membrane. *Biomaterials* 2005;26:6158-6166.
- (13) Cormack D. *Histología de Ham*. 9^a ed. México: Harla, 1998
- (14) Martin RB. Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone* 2000;26:1-6.
- (15) Stevens A, Lowe J. *Texto y Atlas de histología*. España: Mosby/Doyma, 1993.
- (16) Ham AW. *Tratado de histología*. 6^a ed. Interamericana 1989.
- (17) Anatomía, histología y fisiología del hueso. AMMON [serial on line] 2005 Enero [citado 2005 Ago 12]. Available from: URL:"<http://www.ammon.com.mx/AMMON/CursoEMC/portada.htm>". 1^o Módulo no.1.
- (18) Gartner L, Hiatt J. *Texto atlas de histología*. 2^a ed. México: Mc Graw-Hill, 2002.
- (19) Castro I, Gamboa O. Clasificación de las fracturas y su biodinámica. En: Castro I, Jiménez A, Gamboa O, Villalva M, editores. *Diplomado a distancia traumatología y ortopedia en perros y gatos Módulo II*, México (DF): JAISER Editores, 2004:9-82.
- (20) Robert M, editor. Biomechanics of bone and fractures. In: *Veterinary clinics of northamerica. Small animal practice*. Vol. 29 No. 5. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999.

- (21) Carter DR, Speugler DM. Biomechanics of fracture in summer: bone in clinical orthopedics. Philadelphia: W.B Saunders, 1980.
- (22) Bograb MJ, editor. Mechanisms of surgical disease in small animals. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991.
- (23) Radin E, Simon SR. Biomecánica práctica en ortopedia. México: Limusa, 1993.
- (24) Alexander A. Técnicas quirúrgicas en animales y temas de terapéutica quirúrgica. 6^a ed. México: Interamericana McGraw-Hill, 1989.
- (25) Den Boer FC, Bramer JA, Blokhuis TJ, Van Soest EJ, Jenner JM, Patka P, *et al.* Effect of recombinant human osteogenic protein-1 on the healing of a freshly closed diaphyseal fracture. *Bone* 2002;31:158-164.
- (26) Nakata E, Nakanishi T, Kawai A, Asaumi K, Yamaai T, Asano M, *et al.* Expression of connective tissue growth factor/hypertrophic chondrocyte-specific gene product 24 (CTGF/Hcs24) during fracture healing. *Bone* 2002;31(No4):441-447.
- (27) Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology: Part 1. Structure, blood supply, cells, matrix and mineralization. *J Bone Joint Surg* 1995;77:1256-1275.
- (28) Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. *Clinic Orthopedic* 1998;355 Suppl1:7-21.
- (29) Mark H, Penington A, Nannmark UI, Morrison W, Messina. *Bone* 2004;35:535-542.
- (30) Ferguson C, Alpern E, Micalau T, Helms JA. Does adult fracture repair recapitulate embryonic skeletal formation?. *Mechanisms Development* 1999;87:57-66.

- (31) Lin OC, Chao EY. Perspectives on biomaterials. Amsterdam: Elsevier Science, 1986.
- (32) Rahn BA, Gallinaro P, Baltensperberger A. Primary bone healing. An experimental study in the rabbit. *J Bone Joint Surg* 1971;53:783-814.
- (33) Sanchez-Valverde MA. Traumatología y ortopedia de pequeños animales. 1^a ed. España: McGraw-Hill-Interamericana, 1997.
- (34) Creuss RL, Dumont J. Fracture healing. *Can J. Surg* 1975;14:403-422.
- (35) Bailón-Plaza A, Van Der Meulen MC. A mathematical framework to study the effects of growth factor influences on fracture healing. *J. theor. Biol.* 2001;212:191-209.
- (36) Sllater DH. Texto de cirugía para los pequeños animales Vol II. México: Masson S.A., 1989.
- (37) Ashton BA, Allen TD, Howlett CR. Formation of bone and cartilage by marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo. *Clinic Orthopedic* 1980;151:294-313.
- (38) Méndez RE. Evaluación radiológica de la remodelación ósea. En: Méndez RE, Castro I, Gamboa O, Arzate A, editores. Diplomado a distancia traumatología y ortopedia en perros y gatos Módulo V, México (DF): JAISER Editores, 2004:9-62.
- (39) Lane JM, Boskey AI, Li WK. A temporal study of collagen, proteoglycans, lipids, and mineral constituents in a model of endochondral osseous repair. *Metabolic Bone Disease Related Research* 1979;1:319-336.
- (40) Barnes GL, Kostenuik PJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Growth factor regulation of fracture repair. *J Bone Miner Res* 1999;14:1805-1815.

- (41) Bostrom MPG, Lane JM, Berberian WS, Missri AAE, Tomin E, Weiland A, *et al.* Immunolocalization and expression of bone morphogenetic protein 2 and 4 in fracture healing. *J Orthop Res* 1995;13:357-367.
- (42) Ishidou Y, Kitajima I, Obama H, Maruyama I, Murata F, Imamura T, *et al.* Enhanced expression of type 1 receptors for bone morphogenetic proteins during bone formation. *J Bone Miner Res* 1995;10:1651-1659.
- (43) Onishi T, Ishidou Y, Nagamine T, Yone K, Imamura T, Kato M, *et al.* Distinct and overlapping patterns of localization of bone morphogenetic protein (BMP) family members and a BMP type II receptor during fracture healing in rats. *Bone* 1998;22:605-612.
- (44) Qun Sun Y, Ashhurst DE. Osteogenic growth peptide enhances the rate of fracture healing in rabbits. *Cell Biology international* 1998;22:313-319.
- (45) Rundle CH, Miyakoshi N, Kasukawa Y, Chen ST, Sheng MHC, Wergedal JE, *et al.* In vivo bone formation in fracture repair induced by direct retroviral-based gene therapy with bone morphogenetic protein-4. *Bone* 2003;32:591-601.
- (46) Reiter I, Tzukerman M, Maor G. Spontaneous differentiating primary chondrocytic tissue culture: a model for endochondral ossification. *Bone* 2002;31:333-339.
- (47) Bauss F, Schenk RK, Hört S, Müller-Beckmann B, Sponer G. New model for simulation of fracture repair in full-grown beagle dogs: Model characterization and results from a long-term study with ibandronate. *J Pharmacological and Toxicological Methods* 2004;50:25-34.
- (48) Voggenreiter G, Siozos P, Hunkemöller E, Heute S, Schwarz M, Obertacke U. Immunosuppression with FK506 has no influence on fracture healing in the rat. *Bone* 2005;37:227-233.

- (49) Aharinejad S, Marks SC, Böck JRP, Mackay CA, Larson EK, Tahamtani A, *et al.* Microvascular pattern in the metaphysis during bone growth. *Anat Rec* 1995;242:111-122.
- (50) Hunter W, Arsenault L. Endothelial cell division in metaphyseal capillaries during endochondral bone formation in rats. *Anat Rec* 1990;227:351-358.
- (51) Hunter W, Arsenault L. Vascular invasion of the epiphyseal growth plate: analysis of metaphyseal capillary ultrastructure and growth dynamics. *Anat Rec* 1990;227:223-231.
- (52) Bassett CAL. Biophysical principles affecting bone structure. In: Bourne GH, editor. *Biochemistry and physiology of bone* 2^a ed. New York: academic Press 1974:341.
- (53) Zimmermann G, Henle P, Küsswetter M, Moghaddam A. TGF-...1 as a marker of delayed fracture healing. *Bone* 2005;36:779-785.
- (54) Rundle CH, Wang H, Yu H, Chadwick RB, Davis EI, Wergedal JE, *et al.* Microarray analysis of gene expression during the inflammation and endochondral bone formation stages of rat femur fracture repair. *Bone* 2005;XX:XXX-XXX (in press).
- (55) Warren SM, Steinbrech DS, Mehrara BJ, Saadeh PB, Greenwald JA, Spector JA, *et al.* Hypoxia regulates osteoblast gene expression. *Journal of Surgical Research* 2001;99:147-155.
- (56) Komatsu DE, Hadjiargyrou M, activation of the transcription factor HIF-1 and its target genes, VEGF, HO-1, iNOS, during fracture repair. *Bone* 2004;34:680-688.
- (57) Ito H, Akiyama H, Shigeno C, Iyama K, Matsuota H, Nakamura Y. Hedgehog signaling molecules in bone marrow cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999;262:443-451.

- (58) Vortkamp A, Pathi S, Peretti GM, Caruso EM, Zaleske DJ, Tabin CJ. Regulation of signals regulating embryonic bone formation during postnatal growth and in fracture repair. *Mechanisms of development* 1998;71:65-76.
- (59) Stevens DA, Williams GR. Hormone regulation of chondrocyte differentiation and endochondral bone formation. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1999;151:195-204.
- (60) Wan M, Cao X. BMP signaling in skeletal development. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005;328:651-657.
- (61) Balemans W, Van Hul H. Extracellular regulation of BMP signaling in vertebrates: a cocktail of modulators. *Development Biology* 2002;250:231-250.
- (62) Bowler WB, Buckley KA, Gartland A, Hipskind RA, Bilbe G, Gallagher JA. Extracellular nucleotide signaling: a mechanism for integrating local and systemic response in the activation of bone remodeling. *Bone* 2001;28:507-512.
- (63) Lemaire V, Tobin FL, Groller LD, Cho CR, Suva LJ. Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. *Journal of Theoretical Biology* 2004;229:293-309.
- (64) Xing L, Boyce BF. Regulation of apoptosis in osteoclasts and osteoblastic cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005;328:709-720.
- (65) Feng X. Regulatory roles and molecular signaling of TNF family members in osteoclasts. *GENE* 2005;350:1-13.
- (66) Lehmann W, Edgar CM, Wang K, Cho T-J, Barnes GL, Kakar S. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) coordinately regulates the expression of specific matrix metalloproteinases (MMPS) and angiogenic factors during fracture healing. *Bone* 2005;36:300-310.

- (67) Cui FZ, Zhang Y, Wen HB, Zhu XD. Microstructural evolution in internal callus of human long bone. *Materials science and Engineering* 2000;11:27-33.
- (68) Jackson LC, Pacchiana PD. Common complications of fracture repair. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 2004;19:168-179.
- (69) Piermattei DL, Flo GL. *Manual de ortopedia y reparación de fracturas de pequeñas especies*. 3^a ed. España: Mc Graw-Hill Interamericana, 1999.
- (70) Birchard SJ, Sherding RG. *Manual clínico de pequeñas especies*. 1^a ed. México (DF): Mc Graw-Hill Interamericana, 1996.
- (71) De Angelis MP. Causes of delayed union and nonunion of fractures. *Vet Clin North Am* 1975;5:251-258.
- (72) Robello GT, Aron DN. Delayed and nonunion fractures. *Sem Vet Med and Surg (Small anim)* 1992;7:98-104.
- (73) Bostrom MP, Asnis P. Transforming growth factor beta in fracture repair. *Clin Orthop Rel Res* 1998;355:124-131.
- (74) Cho TJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Differential temporal expression of members of the transforming growth factor ... superfamily during murine fracture healing. *J Bone Miner Res* 2002;17:513-520.
- (75) Mason DR, Renberg WC. Postsurgical enhancement of fracture repair Biologic alternatives to bone grafting. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2001;23:272-278.
- (76) Kirker-Head CA. Recombinant bone morphogenic proteins. Novel substances for enhancing bone healing. *Vet Surg* 1995;25:408-419.
- (77) Carlson TA. An overview of osteomyelitis. *Iowa State University Veterinarian* 1991;53(Pt1):34-35.
- (78) Carlson TA. An overview of osteomyelitis. *Iowa State University Veterinarian* 1991;53(Pt2):34-35.

- (79) Fossum TW, Hulse DA. Osteomyelitis. *Sem Vet Med and Surg (Small Anim)* 1992;7:85-97.
- (80) Braden TD. Posttraumatic osteomyelitis. *Vet Clin Nort Am (Small Anim Pract)* 1991;21:781-804.
- (81) Rochat MC. Preventing, treating osteomyelitis. *Vet Med* 2001:678-685.
- (82) Caywood DD, Wallece LJ, Braden TD. Osteomyelitis in the dog: A review of 67 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1978;172:943-946.
- (83) Dernell WS. Treatment of several orthopedic diseases. *Vet ClinNorth Am (Small Anim Pract)* 1999;29:1261-1274.
- (84) Johnson KA. Osteomyelitis in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1994;205:1882-1887.
- (85) Muir P, Johnson KA. Interlocking intramedullary nail stabilization of a femoral fracture in a dog with osteomyelitis. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209:1262-1264.