

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA DEL COLEGIO UNIVERSITARIO DE LAS PALMAS
CÁTEDRA DE TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA
DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA.

ANTONIO LÓPEZ ALONSO

Integración de autoinjertos de esponjosa con el uso del sistema adhesivo de fibrina. Estudio experimental

GARCÉS MARTÍN, G.; NAVARRO GARCÍA, R.; LOPEZ ALONSO, A.

RESUMEN:

Se efectúa un estudio experimental, utilizando como animal el conejo, con la intencionalidad de aportar datos acerca de si el «Sistema adhesivo de fibrina» activa la incorporación de injertos de esponjosa en el fémur del citado animal. Los estudios efectuados se han realizado mediante microscopía óptica, utilizándose técnicas de rutina histológica y confirmando el hecho de que el uso del citado sistema actúa favoreciendo la integración de los injertos de esponjosa, en el lecho labrado en el hueso con mínima reabsorción y pérdida de los mismos.

Descriptores: Sistema adhesivo de fibrina. Incorporación de injertos.

SUMMARY:

An experimental study in rabbits with Fibrin adhesive systems autograft bone is made. The authors look for possibilities to improve the biological setting in bone autografts, and to know the interfase of a fibrin coating in this way.

Key Words: Fibrin adhesive systems. Bone autograft.

Recibido: 14 diciembre 1987.

Introducción

La idea básica del uso de fibrina para hemostasia y tratamiento de heridas se remonta a la 1.^a Guerra Mundial. GREY y HARVEY usaron tapones o parches de fibrina para parar la hemorragia de los órganos parenquimatosos. YOUNG y MEDAWAR, 1940, y TARLOV y BENJAMIN,

1943,¹⁴ informaron sobre la unión de los nervios separados con plasma sanguíneo en experimentos con animales. TIDRICK y WARNER, (1944)¹⁵ y CRONKITE y Co.⁶ (1944), usaron plasma sanguíneo o soluciones de fibrina, respectivamente, que coagularon, añadiéndole Trombina para fijar injertos de piel en humanos.

Los prometedores resultados obtenidos condujeron al desarrollo de un pegamento de dos componentes de fibrina: Tissucol. Desde entonces se han publicado numerosos estudios experimentales y clínicos sobre el uso del nuevo pegamento.

Tissucol es un pegamento de dos componentes: el primer componente contiene una alta concentración de fibrinógeno humano, factor XIII, plasma de fibronectina, una pequeña cantidad de plasminógeno, otras proteínas de plasma, como albúmina, y una cantidad variable de aptrotinina. Se obtiene reconstituyendo el material congelado-seco con una solución de aptrotinina. El 2.º componente está formado por trombina y cloruro cálcico. Esto se obtiene reconstituyendo trombina congelada y seca con una solución de cloruro cálcico.

Después de la mezcla de los dos componentes, el fibrinógeno se transforma en fibrina monómero, que se agrega y forma una gelatina. Conjuntamente, la trombina transforma el factor XIII (F XIII) en factor XIII' (F XIII'), que forma el enzima activo, factor XIII a (F XIII a), en presencia de iones de calcio. El factor XIII une transversalmente la fibrina monómera agregada en un polímero alto; por esta reacción se incrementan la rigidez de la pegadura y su resistencia a la degeneración fibrinolítica. El factor XIII también une transversalmente el fibronectín presente en el Tissucol y probablemente une transversalmente la fibrina y el fibronectín con el colágeno del tejido al cual se aplicó la pegadura. En el curso del proceso de curación de la herida, activadores plasminógenos derivados del tejido circundante activaron la cantidad pequeña de plasminógeno presente en el Tissucol a plasmína, por lo que la fibrina enlazada o unida transversalmente es eventualmente transformable en productos solubles de degeneración de ésta. Este proceso se retarda dependiendo de la concentración de apro-

tinina escogida para reconstruir el Tissucol.

La primera referencia que tenemos sobre la utilización del preparado en el proceso de consolidación ósea corresponde a BÖSCH y cols.¹ en la que se demostraba el efecto beneficioso jugado por el mismo.

Posteriormente, otros autores publican sus resultados, indicando siempre el efecto favorecedor del adhesivo en distintas condiciones experimentales.^{2, 3, 4, 11}

Con el fin de comprobar el papel jugado por este preparado en la integración de autoinjertos de esponjosa, hemos diseñado el modelo experimental que exponemos en este trabajo.

Material y métodos

Se utilizaron 20 conejos machos de entre 3 y 4 Kg. de peso. Fueron anestesiados con Pentothal y a continuación se realizó una incisión sobre la zona del trocánter mayor derecho, depilada desde un día antes, disección de la musculatura y abordaje óseo para abrir una ventana de 1 cm.² a nivel del trocánter y extraer con una cucharilla 1 cm.³ de esponjosa. Posteriormente la esponjosa fue introducida nuevamente en su lecho en 10 animales y en otros 10 previamente fue mezclada con un preparado de adhesivo de fibrina para luego depositar la amalgama en el sitio de obtención del injerto. La técnica quirúrgica se realizó en condiciones estériles y previamente a todos los animales se le administró 1 gr. de cefoxitina intravenosa como profiláctico. Una vez obtenidos los «chips» de esponjosa y vueltos a introducir con las diferencias señaladas, se cubría el defecto cortical con el fragmento extraído previamente para después suturar la musculatura encima y así asegurar su fijación. Luego los animales fueron colocados en jaulas individuales y pudieron comer y beber «ad libitum».

Fueron sacrificados en dos etapas a las 2 y 4 semanas, escogiendo aleatoriamente 5 de los tratados con el adhesivo de fibrina y 5 de los no tratados, que sirvieron como controles, en cada sacrificio.

Tras la muerte, realizada con sobredosis de Pentothal, se extirpó el tercio superior del fémur y se introdujo en fijador de Boin durante 24 horas, y a continuación en ácido nítrico al 5% hasta que estuviesen decalcificados. Tras deshidratación en alcoholes progresivos se introdujeron en parafina y se realizaron cortes a 7 micras, que fueron teñidos con hematoxilinaeosina. El estudio histológico y constatación gráfica se realizó con fotomicroscopio Zeiss y película Agfa Chrome 50 L profesional.

Resultados

Dos semanas

En los animales controles puede observarse cómo la zona de donde se extrajo el autoinjerto está rellena por gran cantidad de tejido reaccional con zonas en las que el hematoma parece no haber evolucionado, otras con gran cantidad de tejido fibroso que gradualmente se transforma en cartílago, que muestra también distintas etapas evolutivas, desde jóvenes condroblastos a condrocitos hipertrofiados. Entre todo este maremágnum reparador existen trabéculas con evidentes signos de generativos que están siendo digeridas en varias partes por osteoclastos, y otras en las que los núcleos de sus osteocitos demuestran su supervivencia. Tanto unas como otras están integradas al resto del tejido. (Fig. 1)

En los conejos tratados con el sistema adhesivo de fibrina no había homogeneidad en los hallazgos. Así, en algunas piezas el tejido reaccional era escaso, compuesto fundamentalmente de fibroblastos y zonas muy aisladas y pobres de cartílago. Las trabéculas, al contrario que en el caso anterior, presentaban todas signos de viabilidad, algunas conectadas con el tejido fibroso por elementos celulares jóvenes, fruto de osificación directa. Era evidente, asimismo, gran cantidad de grasa medular entre la trabeculación, como corresponde a la zona normal no operada. (Fig. 2)

En otros especímenes, sin embargo, el componente fundamental del tejido cicatricial era el cartílago, que presentaba también todas las características de sus distintas etapas cronológicas. Las trabéculas también en estos casos mostraban to-

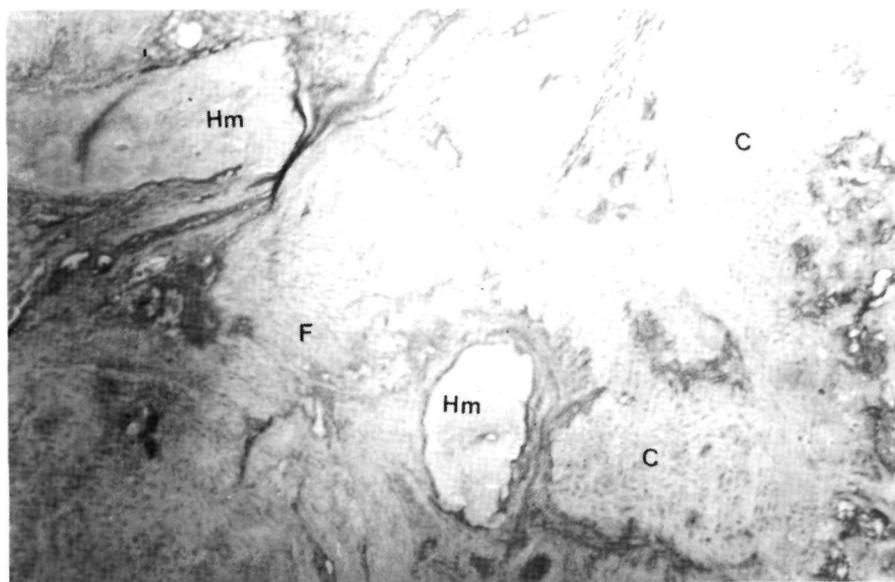


FIG. 1.—Animal control a las dos semanas. Nótese la gran cantidad de cartílago (C), de tejido fibroso (F) y la presencia de islotes de hueso muerto (Hm). Hematoxilinaeosina, 63X.

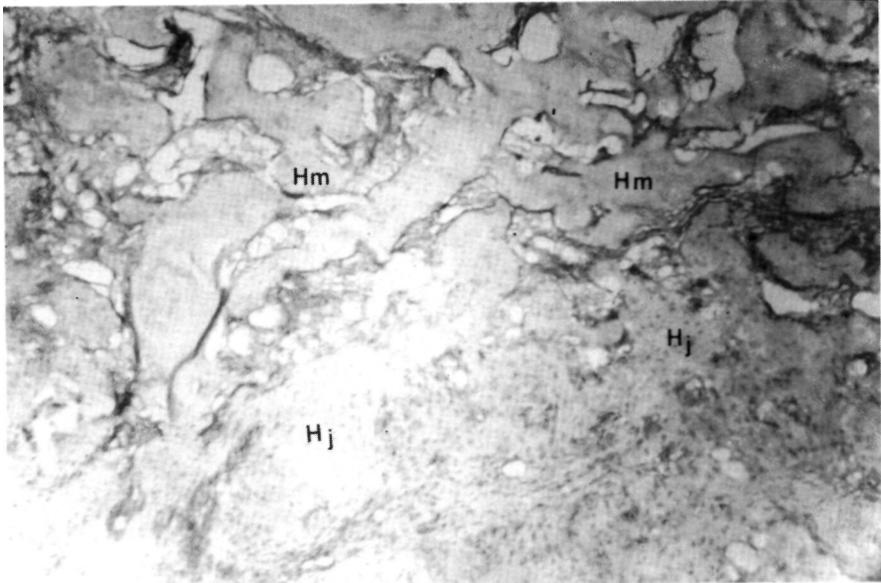


FIG. 2.—Animal tratado a las dos semanas. Prácticamente no existe cartilago y el neohueso joven (Hj) se ha integrado bien al hueso maduro (Hm). Hematoxilinaeosina, 63X.

das señales de supervivencia y en perfecta cohesión con el tejido condral. Este aparecía invadido en múltiples zonas por abundantes capilares.

Cuatro semanas

En las piezas que sirvieron de control ha disminuido el tejido reaccional con respecto a la capa anterior, aunque todavía es bastante evidente. Pueden apreciarse aún zonas de tejido fibroso poco evolucionado y otras en las que ésta está bastante organizada y transformándose en cartilago que presenta los signos de inmadurez típicos de esta etapa: grandes núcleos con citoplasma poco definido y abundante sustancia fundamental. En muchas partes, los condrocitos están bastante evolucionados y con signos de madurez, hasta el punto de que algunos van degenerando, fragmentándose su núcleo y siendo invadidos por capilares alrededor de los cuales se ha producido osificación. (Fig. 3a y 3b)

Es notoria, por tanto, la presencia de abundantes trabeculaciones inmaduras con osteocitos de grandes núcleos hiperpigmentados, redondeados y muy próximos entre sí. La mayoría de estas trabéculas están engarzadas a otras más compactas y maduras. Sigue notándose, al igual que en la fase previa, la existencia de restos trabeculares degenerados unidos al tejido adyacente.

En los fémures de los animales tratados llama la atención que la cantidad de tejido reaccional es mucho menor y que no pudo detectarse ya la presencia de cartilago en ninguno de sus estadios. Se observa algunas zonas de tejido fibroso bastante evolucionado que sirve de cohesión entre trabéculas. Entre ambos tejidos se produce una conversión gradual de los fibroblastos, que van empequeñeciendo entre sí y adoptando una morfología más redondeada, hasta que se rodean de una matriz y se convierten en osteocitos que entran a formar parte del hueso trabecular adya-

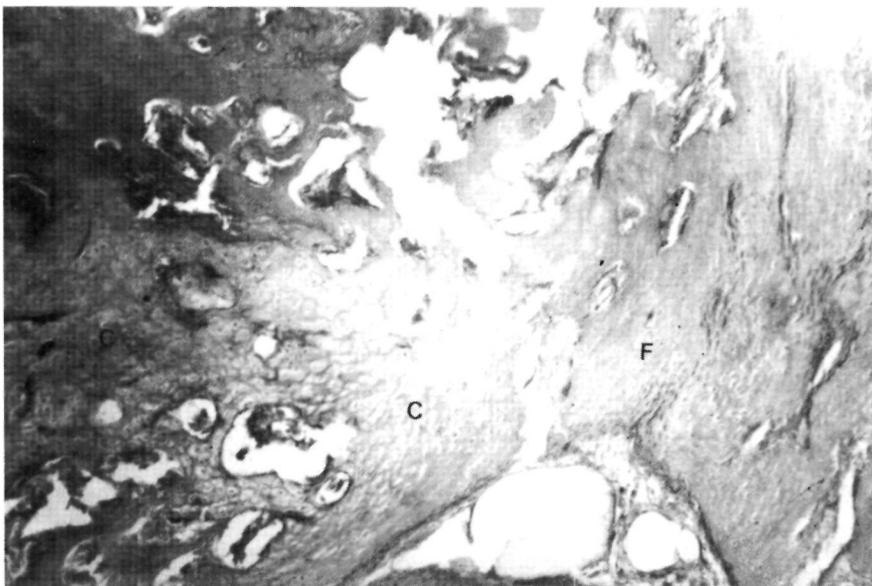
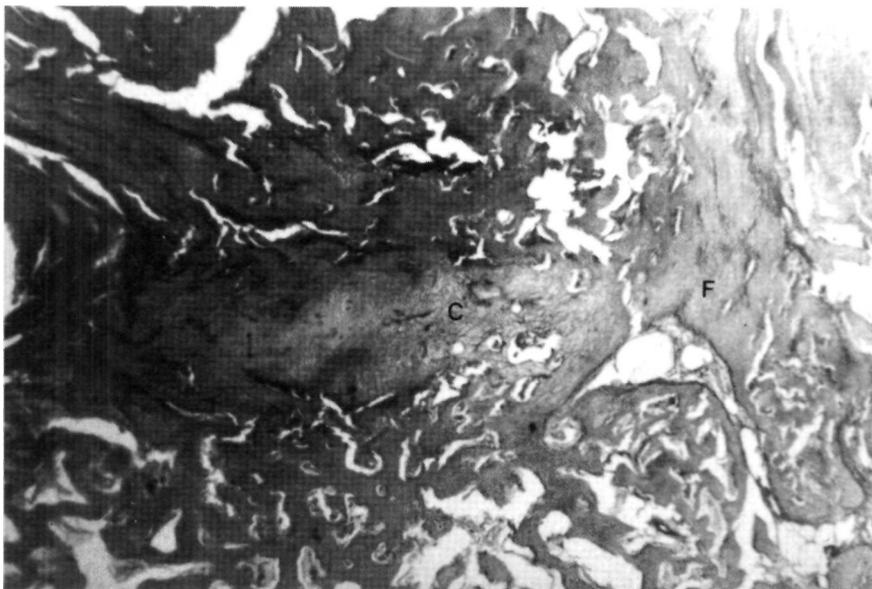


FIG. 3.—Control a las cuatro semanas. Obsérvese que todavía persiste cartilago (C) e incluso tejido fibroso (F). Hematoxilinaeosina, a) 25X, b) 63X.

cente, el cual presenta, por tanto, áreas inmaduras. Coexisten extensas zonas de trabéculas inmaduras con otras más compactas. En la parte más periférica, que corresponde al sitio donde se abrió la ventana para extraer el injerto, el hueso compacto se ha deestructurado y dividido en capas laminares degeneradas, que por otro lado están bien coaptadas al resto del hueso por tejido fibroso en el que también se muestran signos de osificación directa, como los antes expresados. Puede evidenciarse asimismo mayor cantidad de tejido graso, típico de la zona, que en los animales controles. (Fig. 4)

Discusión

En la segunda mitad de la década de los setenta comienzan a aparecer artículos experimentales sobre los efectos producidos por el sistema adhesivo de fibrina en el proceso reparador óseo (BOHLER y cols., 1977).¹ En los primeros trabajos se demos-

traba que se aceleraba el proceso de consolidación de la fractura (BÖSCH y cols., 1977)² y que permitía la carga precoz tras osteotomía (BÖHLER y cols., 1977).¹ LINDTNER (1981)¹¹ demuestra que con el empleo del preparado se aceleró la integración de un injerto obtenido y vuelto a poner en la cortical de tibias de conejo comparativamente con los controles. Asimismo, BÖSCH y cols. (1977)² demuestran el mismo efecto con injertos de hueso esponjoso.

Haciendo una valoración de nuestros resultados comprobamos cómo las divergencias comienzan a hacerse evidentes desde nuestro estudio con tres diferencias fundamentales entre los dos grupos: la existencia de restos de hematoma, presencia de abundante cartílago y trabeculación muerta en los controles, frente al tejido ya organizado, variabilidad en la formación de cartílagos y supervivencia trabecular en los tratados.

Estos hallazgos coinciden con los de LINDTNER (1981),¹¹ quien observa cómo el

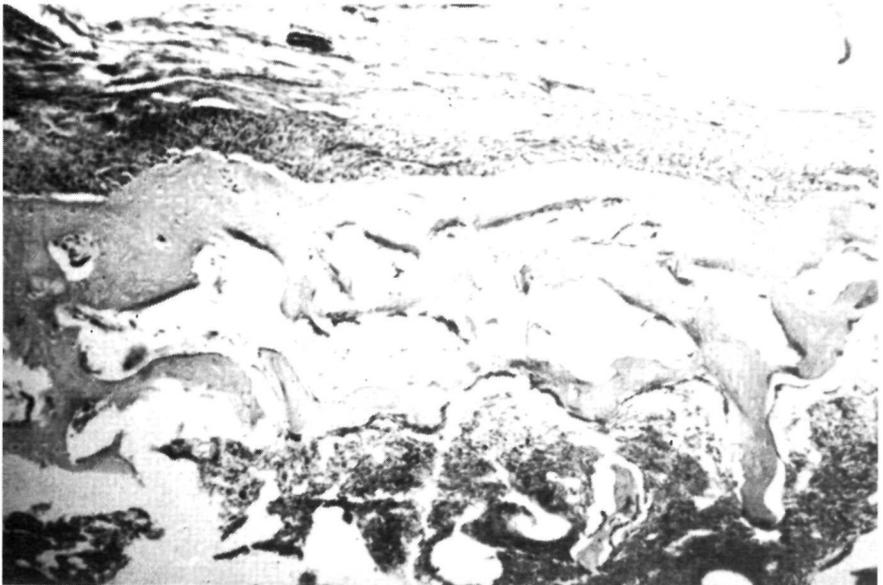


FIG. 4.—Animal tratado después de cuatro semanas. El hueso trabecular, a pesar de ser joven aún, se ha integrado totalmente al lecho. Hematoxilinaeosina, 63X.

hueso cortical en sus animales controles comienza por degenerar primero para ir integrándose como hueso neoformado luego, mientras que los tratados integran directamente el injerto con mínima degeneración. Coincidimos asimismo con BÖSCH y cols. (1979),⁴ aunque ellos refieren diferencias más evidentes en las tres semanas de la intervención.

Ambos autores consideran que la razón de esta mejoría en la integración del injerto óseo es debida a una estimulación de la vascularización de la zona, hecho ya demostrado por BÖSCH y cols. (1979),⁴ quien observa una mayor arborización capilar que rodea al lecho óseo con injerto cuando se ha añadido el sistema adhesivo de fibrina. Estos autores consideran, además, que el efecto se varía favorecido por la acción hemostática del preparado de fibrina, disminuyendo así el supuesto papel negativo del hematoma en la formación de nuevos vasos (SCHRAM, 1970). Por nuestra parte, añadiríamos que el efecto del coágulo de fibrina acortaría esta primera etapa del callo de fractura, que consiste en la organización del hematoma con la conocida formación de una malla de fibrina laxa, que serviría de puente a la proliferación vascular (LINDSAY y cols., 1931).¹⁰

El sistema adhesivo de fibrina favorecería por tanto la cohesión entre los distintos fragmentos óseos, impidiendo un retraso excesivo en la llegada de nutriente y de este modo permitiendo la supervivencia de la mayor parte de ellos (en condiciones normales el hematoma comienza a organizarse después de las 24 horas) (HEPPENSTALL, 1980).⁸ Esta concepción justificaría la presencia de trabéculas muertas, en vías de degeneración por los osteoclastos, que observamos en los controles y los signos de vitalidad de los que hacen gala los tratados.

Otro dato interesante a tener en cuenta es la existencia de cartílago en los anima-

les del grupo control en las dos etapas estudiadas. Ello obedece a la propia presencia del hematoma y a la proliferación celular en condiciones de relativa hipoxia (HEPPENSTALL, 1980).⁸ Ya hemos señalado que en la mayoría de los animales tratados en la segunda semana y en la totalidad de los estudiados tras 4 semanas de intervención, no aparecía cartílago en los cortes.

Este dato coincide también con lo publicado por BÖSCH y cols. (1979), que lo achacan a una fijación más rápida de la esponjosa del lecho receptor gracias al preparado de fibrina. Sin querer restar importancia a esta aseveración, no creemos que sea ésta la razón principal de dicho evento. En un reciente trabajo, LE COUTELIER y DELLOYE (1983)⁹ demuestran que en el proceso de cicatrización ósea, la condrogénesis va a depender fundamentalmente de tres factores: la cantidad de hueso existente en el foco, el levantamiento del periostio y un factor no determinado del hematoma. En nuestro modelo experimental la cantidad de hueso en el lecho es muy similar y el levantamiento periostico es el mismo por ser idéntica la técnica quirúrgica en todos los casos, únicamente varía la ya demostrada ausencia prácticamente del hematoma cuando se utiliza el sistema adhesivo de fibrina. En el trabajo reseñado, cuando se evitaba la formación de hematoma, toda la osificación en el foco se producía directamente desde el tejido fibroso, sin participación del cartílago. Creemos, por tanto, que es ésta la causa fundamental de la ausencia de cartílago en la mayor parte de los animales tratados.

La realización de nuestro modelo experimental nos demuestra que el uso del sistema adhesivo de fibrina actúa favoreciendo la integración de los «chips» de esponjosa al lecho labrado en el hueso, con mínima reabsorción y pérdida de los mismos.

BIBLIOGRAFIA

1. BÖHLER, N.; BÖSCH, P.; SANDBACH, G.; SCHLAG, G.; ESHBERGER, J.; SSCHMID, L. Der Einflub von homologem Fibrinogen auf die Osteotomieheilung beim Kaninchen. *Unfalheilkunde*, 1977. 80: 501-508.
2. BÖSCH, P.; BRAUN, F.; ESCHBERGER, J.; KOVAC, W.; SPANGLER. Die Beeinflussung der Knochenheilung durch hochkonzentriertes Fibrin. *Arch. Orthop. Unfall Chir*, 1977 a. 89: 256-273.
3. BÖSCH, P.; BRAUN, F.; SPANGLER, HP. Die Technik der Fibrinspongiosaplastik. *Arch. Orthop. Unfall Chir*, 1970. 90: 63-75.
4. BÖSCH, P., LINTNER, F.; BRAUN, F. Die autologe Spongiosatransplantation unter Anwendung des Fibrinklebesystems im Tierexperiment. *Wien Klin Wochenschr*, 1979. 91: 628-633.
5. BRAUN, A. Fibrinkleber in Orthopadie und Traumatologie Heidelberger. *Orthopadie*, 1981. 22: 137.
6. CRONKITE. Citado por SEELICH, T.
7. GREY y HARVEY. Citados por SEELICH, T.
8. HEPPENSTALL, R. Fracture, treatment and healing. Philadelphia, Saunders Comp., 1980.
9. LE CONTELIER, E.; DELLOYE, CH. Induction de la chondrogenesis de reparation. *Intern. Orthop*, 1983. 7: 121-132.
10. LINDSAY, M. R. and HOWEF, E. L. Fractures. *J. Bone Joint. Surg.*, 1931. Vol. XIII (A): 491-501.
11. LINDTNER, D. Fibrinkleber in orthopadie und traumatologie heidezberger. *Orthopadie*, 1981. 22: 131.
12. SCHRAMM, W. Klinische und experimentelle Untersuchungen uber die Transplantation autoplastischer Spongiosa. *Unfallheilkunde*, 1970. Suppl. 104.
13. SEELICH, T. Induction of chondrogenesis. *Neck pathology*, 1982. 122: 65-69.
14. TARLOV y BENJAMIN, citados por SEELICH, T.
15. TIDRICK y WARNER, citados por SEELICH, T.
16. YOUNG y MEDAWAR, citados por SEELICH, T.