

### Mandibular defect repair by TGF- $\beta$ and IGF-1 released from a biodegradable osteoconductive hydrogel.

Srouji S, Rachmiel A, Blumenfeld I, Livne E.  
*J Cranio-Maxillofac Surg* 2005;33:79-84.

La reparación de los defectos óseos constituye un desafío importante en la cirugía reconstructiva. Hoy disponemos de distintos procedimientos encaminados a restituir el tejido óseo perdido; destacan en este sentido la regeneración ósea guiada, y los injertos óseos, tanto autógenos como aloplásticos. Sin embargo, todos los procedimientos aludidos tienen ciertas desventajas, así, sus aplicaciones tienen un rango limitado, la cantidad de material de que disponemos para injertar suele ser deficiente, esto sin olvidar el riesgo de transmisión de enfermedades, así como la aparición de complicaciones, y la potencial morbilidad que afecta al lugar donante. El factor transformante del crecimiento (TGF- $\beta$ ), es un factor de crecimiento que funciona como un regulador polifuncional, y que ha demostrado su papel sobre la matriz extracelular, de forma que va a interactuar con el tejido conectivo y propicia la osteogénesis. Es efectivo para la osteoinducción, y se puede aplicar como agente terapéutico para la regeneración ósea. El factor de crecimiento "como" insulina 1 (IGF-1), es otro factor que se ha mostrado efectivo en la osteogénesis. En vivo, estos factores tienen una vida media limitada. Para aumentar la viabilidad de estos factores de crecimiento en el lugar donde precisamos de un sanado óseo, se emplean estos factores junto a estructuras que actúan como soporte. En la actualidad los hidrogeles biodegradables se han mostrado como una matriz prometedora para liberar los factores de crecimiento. No se conoce mucho acerca de los efectos que la combinación de TGF- $\beta$  y el IGF-1 puede tener para la reparación de defectos provocados en los huesos faciales. Los autores analizan en su artículo los efectos obtenidos por dicha asociación.

Emplean en el estudio 25 ratas Sprague-Dawley de tres meses de edad. Los animales se asignaron de forma randomizada a los distintos grupos. Todos los experimentos estaban aprobados por el comité de ética animal del Instituto de Tecnología Technion de Israel. Se provocan defectos de 3x4 mm en el borde inferior del ramus mandibular. Los defectos se rellenan con hidrogel que contenía 0.1  $\mu$ g de TGF- $\beta$ , 25 ng de IGF-1, 0,1  $\mu$ g de TGF- $\beta$  + 25 ng de IGF-1, o suero salino. Los músculos y tejidos blandos fueron cuidadosamente reposicionados. Los hidrogeles se preparan por unión química cruzada de una solución acuosa al 10% de hueso bovino, con gelatina ácida, y 5mM de glutaraldehído a 4°C, luego se sumergen en 50 mM de solución de glicina acuosa para bloquear cualquier grupo aldehído. Se aclara el preparado con agua destilada y etanol al 100%, finalmente se procede a esterilizar los hidrogeles. La cantidad de regeneración ósea obtenida se ensaya por medio de

rayos X de tejidos blandos, tomada inmediatamente tras el implante, y a las tres y seis semanas. Los defectos utilizados como control se trataron con salino solo. Al final del experimento se procede a sacrificar a los animales. Los resultados se analizan con RX, TC, imágenes TC en tres dimensiones y estudios de morfología. La extensión alcanzada por el nuevo hueso formado, se calcula al considerar el área total del defecto menos el área no descalcificada. El porcentaje de cierre se estima como la relación del área cerrada a las tres y seis semanas, con respecto al área total en el día de la cirugía. Cada grupo estaba constituido por cinco ejemplares, y los resultados se evalúan estadísticamente con un programa Insta2.

Las radiografías de los defectos obtenidas a las tres semanas postoperatoriamente, revelaban la presencia de material calcificado en el defecto. Los defectos tratados solo con suero salino, y con salino e hidrogel, revelaban ligera y limitada mineralización respectivamente. El grado de mineralización aumenta progresivamente en los defectos óseos tratados con hidrogel que contenía TGF- $\beta$ , IGF-1, y la combinación de ambos. Un modelo similar se repetía en el estudio realizado a las seis semanas. El porcentaje de cierre del defecto se calculó usando densitometría ósea. La mineralización presente en los grupos tratados con factores de crecimiento, era mayor que en los grupos control. A las seis semanas, la cantidad de material calcificado era también significativamente mayor, en los grupos tratados con factores de crecimiento, que en los grupos control. Los mejores resultados se apreciaban en el grupo que recibía el tratamiento combinado de factores de crecimiento. Los porcentajes de cierre del defecto a las tres semanas eran de un 37% para el grupo combinado, 38% para el de TGF- $\beta$ , 24 % en el de IGF-1, 14 % para el hidrogel con salino y 11% para el de salino solo. A las seis semanas los porcentajes de cierre eran del 94, 91, 84, 72 y 29% respectivamente. Las imágenes tomadas con TC en tres dimensiones mostraban que los grupos tratados con TGF- $\beta$ , y el grupo combinado, habían restaurado totalmente su forma. Los estudios de morfología revelan que, a las seis semanas, se producía solo in cierre parcial en los defectos óseos del grupo control.

Los autores concluyen, que los hidrogeles que contienen factores de crecimiento, pueden funcionar como unos liberadores de matriz para los factores de crecimiento TGF- $\beta$  e IGF-1, y por tanto, se pueden comportar como guías prometedoras para reparar defectos ortopédicos y maxilofaciales.

Teniendo en cuenta que la regeneración del tejido óseo, sigue constituyendo en nuestra práctica diaria un reto, en el que con demasiada frecuencia no obtenemos los resultados apetecidos, considero que cualquier estudio serio, como el que nos ocupa, nos aporta información interesante, con la particularidad además, de orientarse en una directriz de tratamiento claramente conservador.

## Harvesting of bone from the iliac crest-comparison of the anterior and posterior sites

Kessler P, Thorwarth M, Bloch-Birkholz A, Nkenke E, Neukam FW. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005;43:51-6.

Los injertos de cresta iliaca se llevan usando durante más de cuatro décadas. En el campo de la cirugía maxilofacial, sus principales indicaciones son: las osteoplastias secundarias y terciarias en pacientes afectados de labio paladar hendido, el control de los defectos óseos secundarios a operaciones de tumores o grandes quistes, el aumento de hueso en la cirugía preprotésica, sobre todo en los casos severos de atrofia de la cresta alveolar. Lindemann, en el año 1915, describió la recogida de hueso de la cresta iliaca anterior, con objeto de reconstruir defectos mandibulares tras heridas por armas de fuego. Dick empleaba cresta iliaca posterior en cirugía ortopédica. Dingman empleó grandes segmentos de cresta iliaca anterior para reconstruir mandíbulas tras resección de tumores, el fue quien extendió la zona donante desde la cresta iliaca anterior a la posterior. La cresta iliaca anterior es más accesible que la posterior para conseguir hueso, y se pueden tomar injertos bicorticales. Además, se pueden preparar los dos campos quirúrgicos, donante y receptor, a la vez. Sin embargo, presenta dos desventajas: las capas de hueso entre los dos corticales son delgadas como un cuchillo, y a veces no se puede obtener suficiente volumen de hueso. El otro obstáculo es la posibilidad de rotura de la espina iliaca anterior. La anchura de hueso en la cresta iliaca posterior es importante, y, por ello, se obtiene suficiente hueso cortical y esponjoso. Hay autores que consideran que al paciente se le puede movilizar antes, y que se aprecia menos dolor, aunque estos aspectos son más contradictorios. La principal desventaja es que no se puede tomar el injerto a la vez que se trabaja en el campo receptor, circunstancia ésta que aumenta el tiempo quirúrgico. Sin embargo, existe mucha variabilidad de datos respecto a la morbilidad de esta técnica, por ello los autores plantean un estudio que les permita obtener sus propias conclusiones.

Durante el año 1998 operan un total de 118 pacientes, en los que se toma cresta iliaca en 127 ocasiones. En 81 casos se recoge de la cresta iliaca anterior, y en 46, de la posterior. En cuanto al sexo, 65 pacientes eran hombres y 53 mujeres. La edad media era de 44 años con un rango que oscilaba entre 8 y 80. Las indicaciones para obtener hueso fueron en 40 casos por tumores, 33 casos por atrofia excesiva de cresta alveolar superior y/o inferior, 25 paladares hendidos, 17 casos por resección de grandes quistes y 12 por defectos postraumáticos. La cresta anterior se eligió siempre en los pacientes que presentaban grandes quistes y en los de paladar hendido. En estos grupos solo se obtuvo hueso esponjoso. También optaron por el sector anterior, si solo uno de los cuadrantes de la mandíbula precisaba aumento mediante injertos tipo "onlay" o para "sinus lift". Los defectos creados tras exéresis tumoral, o trauma, eran tratados con la cresta anterior cuando el defecto podía ser reconstruido con dos o tres tiras de hueso cortico-esponjoso, de 40-50 mm de largo y 10-12 mm de ancho. Emplean profilaxis anti-

biótica con penicilina y también corticoides. Todos los pacientes fueron intervenidos con anestesia general. Los criterios de exclusión fueron: intervenciones previas en el área de cresta iliaca, enfermedad sistémica ósea o neurológica, tratamientos durante largo plazo con corticoides o inmunosupresores, y quimioterapia en los dos meses anteriores. Los autores describen la técnica que emplean. Registran las complicaciones intra y perioperatorias, poniendo especial atención en aquellas que han sido mencionadas por otros autores, como las más frecuentes, incluyendo la aparición de hematomas y/o serosas, infecciones, herniación, lesiones nerviosas, alteraciones de la marcha y fracturas. Las alteraciones de la marcha incluyendo cojera, inestabilidad, y desviación, se registraron en los días 14 y 28 tras la cirugía. En el tercer día postoperatorio, se interrogó a los pacientes sobre la presencia de dolor en la zona de toma del injerto, empleando para ello la escala analógica visual de 0 a 10.

Obtienen una media de volumen óseo de 15 cm<sup>3</sup> (rango entre 9 y 25,5) de la cresta iliaca. Esto incluye chips de hueso monocortical, de hueso bicortical, y de hueso tomado con aguja de punción. En la cresta iliaca anterior, la media de volumen obtenida fue de 9 cm<sup>3</sup>, con un rango entre 5-12, y en la cresta iliaca posterior 25,5, para un rango de 17-29. El tiempo medio de cirugía fue de 35 minutos para el injerto de cresta anterior, y de 40 minutos en la posterior. No se incluye en esta estimación, el tiempo requerido para la preparación del área receptora, ni el empleado en los cambios de posición del paciente, esta maniobra supuso 20 minutos adicionales para obtener hueso de la cresta posterior. Aparecieron complicaciones tan solo en 15 casos, en los que se habían recolectado grandes cantidades de hueso, por encima de 17 cm<sup>3</sup>. En dos pacientes del grupo de cresta posterior apareció hematoma, y en tres seroma. En siete casos del grupo de cresta anterior apareció hematoma, y en uno infección tras drenar un seroma. En un paciente de este mismo grupo apareció disestesia en el área de inervación del nervio lateral cutáneo del muslo, que permaneció de forma transitoria durante seis meses. Se verificó dolor en 57 (71%) pacientes, de los 81 en los que se tomó injerto de la cresta anterior, y en un 33% (15 de 46) de los de la cresta posterior. El dolor fue controlado y disminuyó de forma significativa durante los siguientes 28 días. Dos semanas tras la cirugía, se apreciaban irregularidades de la marcha en 26 (32%), de los 81 pacientes en los que se tomó hueso de la cresta anterior, y solo en tres pacientes (6%) de los del grupo de cresta posterior. Tras 4 semanas, ocho pacientes del grupo de cresta anterior seguían con problemas al caminar. No aparecieron fracturas ni hernias. Los autores, en pacientes adultos en los que se requiere un volumen importante de hueso, prefieren el abordaje posterior.

Considero que los autores realizan un estudio interesante que puede hacernos reflexionar, aunque en mi opinión, el número de complicaciones que reseñan en el abordaje posterior sea un poco limitado. Quizá trabajos como los de Wiperman y cols., aportan cifras más cercanas a la realidad. Llama poderosamente la atención el gran número de pacientes que precisan de la toma de injertos óseos en el periodo de tan sólo un año.