
Remodelación ósea inducida por clavos endomedulares. Estudio experimental comparativo aleación níquel-titanio vs acero quirúrgico

Isaías Garrido Santa María

Tesis Doctoral
Universidad de Zaragoza

<http://zaguan.unizar.es>

TDR-UZ [Tesis Doctorales en Red Universidad de Zaragoza]



**Biblioteca
Universitaria**

Universidad Zaragoza

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia



TESIS DOCTORAL

**REMODELACIÓN ÓSEA INDUCIDA POR CLAVOS
ENDOMEDULARES. ESTUDIO EXPERIMENTAL
COMPARATIVO ALEACIÓN NÍQUEL-TITANIO vs.
ACERO QUIRÚRGICO**

Memoria presentada por

Isaías Garrido Santa María

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Directores de Tesis:

Dr. D. Jorge Gil Albarova y Prof. D. Antonio Herrera Rodríguez

DON JORGE GIL ALBAROVA, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud de la Universidad de Zaragoza y Médico Adjunto del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet

INFORMA:

Que D. ISAÍAS GARRIDO SANTA MARÍA, ha realizado el presente trabajo de Investigación titulado: “Remodelación ósea inducida por clavos endomedulares. Estudio experimental comparativo aleación níquel-titanio Vs acero quirúrgico”, bajo mi dirección.

Que el presente trabajo cumple los criterios de originalidad, que la hipótesis de trabajo, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones son correctas, y que la bibliografía revisada se considera suficiente.

Por tanto el presente trabajo de Investigación es conforme y adecuado para ser presentado y optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Lo que firmo en Zaragoza a uno de Septiembre de dos mil diez.

Fdo: Dr. D. Jorge Gil Albarova

DON ANTONIO HERRERA RODRÍGUEZ, Doctor en Medicina y Catedrático de Traumatología y Ortopedia de la Universidad de Zaragoza y Jefe de Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet.

INFORMA:

Que D. ISAÍAS GARRIDO SANTA MARÍA, ha realizado el presente trabajo de Investigación titulado: “Remodelación ósea inducida por clavos endomedulares. Estudio experimental comparativo aleación níquel-titanio Vs acero quirúrgico”, bajo mi dirección.

Que el presente trabajo cumple los criterios de originalidad, que la hipótesis de trabajo, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones son correctas, y que la bibliografía revisada se considera suficiente.

Por tanto el presente trabajo de Investigación es conforme y adecuado para ser presentado y optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Lo que firmo en Zaragoza a uno de Septiembre de dos mil diez.

Fdo: Prof. D. Antonio Herrera Rodríguez

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco en primer lugar todo su trabajo y ayuda a mis directores de tesis, el Dr Gil Albarova y el Profesor Herrera.

Al Profesor Herrera por su continuo estímulo y determinación; sin su apoyo y colaboración en este proyecto de investigación, mi tesis doctoral no se habría fraguado.

Al Dr Gil Albarova por su aliento, guía, rigurosidad científica y buen hacer que han encaminado mis pasos desde el primer momento de este proyecto y sin el que nunca habría visto la luz esta tesis doctoral

A todos los miembros de la unidad mixta de investigación de la Universidad de Zaragoza y al Departamento de Radiología de la facultad de Veterinaria, porque sin su colaboración no hubiera sido posible llevar a cabo este proyecto experimental.

A mis padres, Andrés y Teresa, por su ejemplo de trabajo, sacrificio y amor en la vida, sin ellos no habría conseguido estar aquí. Gracias a mis hermanos y toda mi familia por estar siempre a mi lado y creer en mí aun en los momentos difíciles.

A Asunción, mi mujer, por su ánimo, apoyo y amor incondicional, sin ella no habría llegado a buen puerto. Y por supuesto a su familia, que es la mía, que tiene en gran estima este trabajo con la motivación que ello ha supuesto para mí.

.

A todos los que habéis participado y me habéis ayudado en este trabajo, muchas gracias de todo corazón.

A MI MUJER, ASUNCIÓN, QUE LLENA MI VIDA DE FELICIDAD

INDICE DE MATERIAS:

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....	9
INTRODUCCIÓN	11
COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA DEL HUESO.....	14
HISTOLOGÍA BÁSICA DEL HUESO	14
ELEMENTOS CELULARES DEL TEJIDO ÓSEO	15
MATRIZ ÓSEA	18
ESTRUCTURA DEL HUESO	20
FISIOPATOLOGÍA DE LA PÉRDIDA ÓSEA.....	27
CAMBIOS DE LA MASA ÓSEA DURANTE LA VIDA	28
REMDELADO ÓSEO.....	30
DEFINICIÓN	30
Fase de activación	31
Fase de reabsorción	32
Fase de inversión.....	33
Fase de formación	33
REMDELACIÓN ÓSEA FISIOLÓGICA.....	35
MECANISMOS DE REGULACIÓN DEL REMDELADO ÓSEO	36
Factores mecánicos.....	37
Factores hormonales.....	38
Factores locales	41
Control central del remodelado óseo	44
VALORACIÓN DEL REMDELADO ÓSEO. MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL REMDELADO	45
Marcadores de reabsorción	46
Marcadores de formación	46
Nuevos marcadores del remodelado óseo	47
Utilidad clínica de los marcadores del remodelado óseo	48
LEYES FUNDAMENTALES DEL REMDELADO ÓSEO	48
REVISIÓN HISTÓRICA DE LOS MODELOS DE LA REMDELACIÓN:	51
Los primeros modelos. La ley de Wolff.....	52
La teoría de la flexibilidad adaptativa de Cowin	53
El concepto de “auto-optimación” de Carter.....	55
El modelo isótropo de Huiques.....	56
Estado actual de los modelos de remodelación	56
Modelo isótropo de Stanford.....	58
REMDELACIÓN ÓSEA ADAPTATIVA	60
MATERIALES SUPERELÁSTICOS Y CON MEMORIA DE FORMA.....	61
HIPÓTESIS DE TRABAJO:	72
MATERIAL Y MÉTODOS:.....	73
1.-Animal de experimentación.....	73
2.-Grupos de experimentación.....	74
3.-Materiales implantados	75
4.-Técnica quirúrgica	76
Preoperatorio:	76
Anestesia:.....	76
Profilaxis antibiótica:.....	77
Tiempo quirúrgico:	77
Postoperatorio:	80
5.-Seguimiento hasta finalización de la fase experimental	80
6.-Procedimiento para la realización de medidas en imágenes:	82
Descripción de las mediciones:	83
7.-Estudio necróptico.....	87
8.-Metodología estadística.....	89
RESULTADOS.....	90
1.A.- COMPARACIÓN DEL CAMBIO DE ÁNGULO EN EL FÉMUR INTERVENIDO ENTRE LOS DIFERENTES TIPOS DE CLAVOS UTILIZADOS	99
1.A.1.- ANÁLISIS DE MUESTRAS HOMOGÉNEAS ENTRE GRUPOS DE CLAVO	100

1.A.2.- COMPARACIÓN DEL CAMBIO DEL ÁNGULO EN EL FÉMUR INTERVENIDO ENTRE los diferentes TIPOS DE CLAVO	108
1.B.- COMPARACIÓN DEL CAMBIO DEL ÁNGULO EN EL FÉMUR INTERVENIDO ENTRE CLAVO NiTi MACIZO Y ACERO	116
2.- COMPARACIÓN DE CAMBIO DE LONGITUD DEL FÉMUR ENTRE LOS DISTINTOS MESES DEL POST-OPERATORIO	133
2.1.- Cambio de Longitud Fémur Intervenido en los cuatro instantes de tiempo.....	134
2.2.- Cambio de Longitud Fémur No Intervenido en los cuatro instantes de tiempo.....	136
3- COMPARACIÓN DE CAMBIO DE ÁNGULO ENTRE LOS DIFERENTES MESES DEL POST-OPERATORIO	138
3.1.- Cambio de Ángulo Cortical anterior Intervenido en los cuatro instantes de tiempo.	139
3.2.- Cambio de Ángulo Cortical posterior Intervenido en los cuatro instantes de tiempo.....	141
3.3.- Cambio de Ángulo Cortical anterior No Intervenido en los cuatro instantes de tiempo....	143
3.4.- Cambio de Ángulo Cortical posterior No Intervenido en los cuatro instantes de tiempo. ...	144
4.- ASOCIACIÓN ENTRE EL CRECIMIENTO EN LONGITUD/PESO DE LOS CONEJOS Y EL CAMBIO DE ÁNGULO DEL FÉMUR.....	145
4.1.- Crecimiento de Longitud del Fémur y Cambio del Ángulo en el Fémur del mes 4 con respecto del inicial.....	145
4.2.- Cambio Peso conejos y Cambio del Ángulo en el Fémur del mes 4 con respecto al inicial.	148
4.3.- Peso Inicial conejos y el Cambio del Ángulo en el Fémur del mes 4 con respecto del inicial.	150
5.- COMPARACIÓN DE CRECIMIENTO DEL FÉMUR Y CAMBIO DE PESO ENTRE LOS DIFERENTES TIPOS DE CLAVOS UTILIZADOS	152
5.1.- Cambio de Longitud del Fémur Intervenido del instante 4 con respecto al instante 0 entre tipo de Clavo.....	153
5.2.- Cambio de Longitud del Fémur No Intervenido del instante 4 con respecto al instante 0 entre grupo de Clavo.	154
5.3.- Cambio de Peso del instante 4 con respecto al instante 0 entre grupo de Clavo.	155
6.- COMPARACIÓN CAMBIO DE ÁNGULO del CLAVO ENTRE los diferentes grupos DE CLAVOS UTILIZADOS	156
6.1.- Cambio de Ángulo del Clavo del instante 4 con respecto al instante 0 entre tipo de Clavo (5 grupos).....	157
6.2.- Cambio de Ángulo del Clavo del instante 4 con respecto al instante 0 entre grupo de Clavo NiTi Macizo y Acero.	158
7.- COMPARACIÓN DEL CAMBIO DEL ÁNGULO ENTRE FÉMUR INTERVENIDO Y NO INTERVENIDO en cada TIPO DE clavo	159
DISCUSIÓN	176
1.-ANÁLISIS DEL MODELO EXPERIMENTAL UTILIZADO:.....	176
2.-ANÁLISIS DE LOS MATERIALES IMPLANTADOS:	179
Alergicidad e intolerancia del Nitinol por liberación de iones níquel.....	183
3.-ANÁLISIS DE LOS MÉTODOS UTILIZADOS:.....	186
Método radiográfico:	186
Estudio necrópsico:.....	187
Software de imagen empleado. Mediciones efectuadas.	189
4.-ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS:.....	190
5.-POSIBLES APLICACIONES CLÍNICAS	191
6.-REMODELACIÓN ÓSEA EN IMPLANTES DE PRÓTESIS DE CADERA.....	196
7.-ESTUDIOS ANÁLOGOS AL NUESTRO.	197
USO DEL NITINOL EN ORTODONCIA	197
ESTUDIOS EXPERIMENTALES PREVIOS EN LA BIBLIOGRAFÍA EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN CON CLAVOS DE NiTi.....	199
CONCLUSIONES	208
BIBLIOGRAFÍA.....	209

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Para el especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología es muy importante conocer las leyes que rigen el remodelado óseo y disponer de materiales que nos ayuden a modificar el remodelado a favor de nuestros objetivos terapéuticos. El hueso es un tejido vivo en constante cambio y adaptación, pese a su apariencia de rigidez e inmutabilidad tras el periodo de crecimiento. El hueso cambia por el remodelado óseo que se produce cada día como respuesta a diversos estímulos.

Siempre que hacemos una actuación quirúrgica en un hueso estamos modificando el remodelado que en él se va a producir. Por esa razón es importante poder manipular este remodelado óseo, bien para que éste aumente y modifique, por ejemplo, una fractura mal consolidada hacia su restitución anatómica; o bien para disminuir el remodelado que, en ocasiones, es contrario a nuestros intereses, como ocurre en el fenómeno del puenteo de fuerzas o *stress shielding* que tiene lugar alrededor de los componentes protésicos, por ejemplo, de una prótesis de cadera.

Nos parecía interesante hacer un estudio experimental aleatorizado en animales vivos (con la evidencia científica que este tipo de estudio aporta y como paso previo a su uso en la clínica humana) para comparar el comportamiento de dos materiales diferentes: el acero quirúrgico, ampliamente utilizado en muchas aplicaciones de Cirugía Ortopédica y Traumatología; y el Nitinol, un nuevo material que nos parece que tiene posibles aplicaciones en nuestra especialidad, sobre todo por sus características especiales de memoria de forma y superelasticidad.

Por lo tanto, tiene mucha importancia para un especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología conseguir que el remodelado óseo juegue a nuestro favor y no en nuestra contra. Por ese motivo estudiamos *in vivo* un nuevo material (la aleación níquel-titanio o Nitinol) en forma de clavos, buscando inducir una remodelación ósea, sin producir fractura previa, aprovechando la anatomía del conejo para conseguir un fémur recto que, extrapolado a los humanos, nos sirva para modificar fracturas óseas mal consolidadas.

Las fracturas reiteradas y, como consecuencia, las fracturas mal consolidadas se producen con frecuencia en enfermedades caracterizadas por una gran fragilidad ósea, como es el caso de la osteogénesis imperfecta. Así que, pensando en posibles aplicaciones clínicas en este tipo de patologías, planteamos nuestro estudio con clavos endomedulares de níquel-titanio o Nitinol, comparando su respuesta con la que produce un material estándar en la Cirugía Ortopédica y Traumatología, como es el acero inoxidable.

INTRODUCCIÓN

La **remodelación ósea** es un tema muy amplio y de gran interés para la Cirugía Ortopédica y Traumatología por sus potenciales y cada vez más relevantes aplicaciones diagnósticas y terapéuticas en el terreno de la patología ósea.

El término de *remodelación ósea* hace referencia al incesante fenómeno de renovación ósea al que está sometido el hueso. Se lleva a cabo simultáneamente en múltiples unidades microscópicas bien delimitadas, dispersas por todo el esqueleto. En cada una de ellas, el hueso es destruido y después sustituido por otro recién formado. El conjunto de células (osteoclastos, osteoblastos y otras células accesorias de significado oscuro) que desarrollan este proceso en cada una de las localizaciones, constituye lo que se denominamos “*unidades de remodelación*”.

Las principales funciones del fenómeno de **remodelación ósea** son sustituir el tejido óseo envejecido o lesionado por tejido nuevo, adaptarlo a las necesidades mecánicas de cada momento y contribuir a las necesidades de la homeostasis mineral. Se ha señalado también la posible intervención del fenómeno de remodelación ósea en la regulación del equilibrio ácido-base, a través del comportamiento del hueso como una fuente de bicarbonato. Por otra parte, durante la resorción ósea se liberan factores de crecimiento y citoquinas que pueden estar al servicio del normal funcionamiento de la médula ósea¹.

Tras las fracturas u osteotomías, el hueso se adapta a los cambios biomecánicos según los postulados de la ley de Wolf. De hecho, estos principios son también los que rigen el remodelado óseo que se produce como consecuencia de la inserción de una endoprótesis. El hueso se adapta y se remodela en respuesta a la nueva distribución de cargas que se origina

tras la inserción de una prótesis. Las áreas sometidas a un aumento de carga responden con un incremento de la masa y densidad ósea, mientras que las áreas donde tiene lugar una disminución de cargas se remodelan con un descenso de masa y densidad ósea².

El envejecimiento progresivo de la población ha traído consigo un mayor número de procedimientos de osteosíntesis y sustituciones protésicas articulares, cobrando un especial interés el estudio del remodelado óseo que determina cada uno de estos actos quirúrgicos.

El uso de artificios para la fijación interna de fracturas data de muy antiguo, pero se atribuye la paternidad y la expansión de la osteosíntesis a Albin Lambotte en Bélgica y a Arbuthnot Lane en Inglaterra. Las placas, los tornillos y el instrumental mecánico que emplearon han sobrevivido hasta mediados del siglo XX³.

Actualmente el acero inoxidable, las aleaciones de cromo-cobalto y el titanio y sus aleaciones son los biomateriales más utilizados en este campo, pero un grupo muy numeroso de polímeros y cerámicas se ha añadido al arsenal terapéutico³.

Mientras que los metales, por su resistencia, se emplean para fijar los segmentos de mayor exigencia mecánica, los polímeros sirven para solidarizar fragmentos sometidos a cargas menores. Las cerámicas tienen su indicación como relleno estabilizador de las fracturas en tejido esponjoso especialmente³.

Dentro del grupo de los biomateriales metálicos merecen especial atención las aleaciones metálicas con “*memoria de forma*”, que son aquellas que, tras ser deformadas a bajas temperaturas, recuperan su forma inicial al calentarse a un nivel determinado³. Las

aplicaciones de estas aleaciones en el campo biomédico son cada vez más numerosas, porque permiten llevar a cabo cirugías menos invasivas.

La aleación con memoria de forma más utilizada en la actualidad es el *Nitinol*, que reúne además otras dos propiedades muy ventajosas, como son la superelasticidad y biocompatibilidad⁴. Esta aleación equiatómica fue descubierta en los años 60 por Buehler y Wang del *US Naval Ordnance Laboratory*, popularizándola bajo el nombre de Nitinol (*Nikel-Titanium Naval Ordnance Laboratory*)⁵.

Hasta el siglo XVIII el oro y la plata fueron los materiales metálicos más utilizados en los implantes quirúrgicos, siendo en el siglo XIX cuando empezaron a usarse los aceros con la consiguiente aparición de los aceros inoxidables y las aleaciones de cromo, cobalto y molibdeno. El titanio y sus aleaciones se introdujeron en el campo de la Medicina en la década de los 40, una vez comprobada en animales su excelente biocompatibilidad, comparable a la del acero inoxidable o a la del Vitallium (CoCrMo)⁶. La baja densidad del titanio (4,7 g/cm³ comparada con 7,9 del acero inoxidable AISI 316, 8,3 de la aleación CoCrMo y 9,2 de la CoNiCrMo), junto a sus buenas propiedades mecánicas y su excelente resistencia a la corrosión, hacen del titanio un biomaterial de sumo interés para su aplicación en implantes quirúrgicos⁷.

COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA DEL HUESO

El esqueleto está formado por diferentes tejidos de naturaleza conjuntiva. Junto con los músculos y articulaciones forman el llamado aparato locomotor, constituyendo las tres formaciones una unidad funcional perfecta. Se muestran como piezas duras y resistentes, de aspecto blanquecino o amarillento, según se trate de huesos jóvenes o envejecidos. Estas piezas se articulan entre sí para formar el esqueleto, cuyo peso equivale aproximadamente a la tercera parte del peso total del cuerpo. El número de huesos que se encuentran en el esqueleto es de 206, no incluyéndose en esta cifra ni los “wormianos”, ni los supernumerarios, ni los sesamoideos de manos y pies⁸.

El esqueleto ofrece un armazón rígido al organismo, actúa como punto de fijación de los músculos, protege los órganos vitales y alberga la médula ósea. Contiene el 99% del calcio y el 85% del fósforo corporal total, por lo que supone un gran reservorio de estos iones y desempeña un papel importante en la conservación de la homeostasis del calcio y del fósforo⁹.

HISTOLOGÍA BÁSICA DEL HUESO

Los huesos son órganos constituidos fundamentalmente por tejido óseo, que es un tejido conjuntivo que se diferencia del resto de los tejidos de la misma naturaleza porque en él va a tener lugar un proceso de mineralización de la sustancia intercelular, razón por la cual va a mostrar una particular dureza⁸.

El tejido óseo es un componente vivo formado por elementos celulares y por un componente extracelular o matriz ósea. De las células, unas van a ser transitorias, permaneciendo en el tejido durante el tiempo que realizan sus funciones, mientras que otras son permanentes. Al primer grupo pertenecen los osteoblastos (células formadoras de hueso) y los osteoclastos (células que destruyen el hueso), integrando el segundo grupo las que reciben el nombre de osteocitos (células maduras del tejido óseo)⁸. Hay autores que hablan de un cuarto tipo de células óseas, las células de borde, que representan realmente una fase terminal de los osteoblastos^{10,11}. Los osteoblastos y los osteocitos derivan de células de tipo mesenquimal llamadas células osteoprogenitoras, mientras que los osteoclastos son células multinucleadas probablemente derivadas del sistema monocito-macrófago⁸. La matriz ósea es la base de la constitución química del tejido óseo. Esta matriz, en el hueso seco, tiene una fracción orgánica que integra el 30% de la misma, y una fracción mineral que forma el 70% restante. En realidad, a los elementos celulares se les puede considerar también como integrantes de la fracción orgánica, aunque sólo formen un 2% del contenido de la misma⁸.

ELEMENTOS CELULARES DEL TEJIDO ÓSEO

Osteoblastos

Son las células responsables de la formación del hueso, considerándose por sus funciones como las células secretoras de los componentes de la fracción orgánica. Se disponen tapizando la superficie ósea que está en proceso de formación, la cual está formada por una sustancia aún no calcificada y que se llama osteoide. La función fundamental de los osteoblastos es la síntesis y secreción de los principales componentes de la fracción orgánica del hueso. Sintetizan la trama proteica de esta fracción, es decir, el colágeno y las proteínas

no colágenas. Intervienen también en el proceso de mineralización de la matriz, controlando el flujo de electrolitos entre el fluido óseo y el extracelular. Además mantienen una elevada concentración de fosfatasa alcalina necesaria para un buen desarrollo el proceso de calcificación⁸. Los osteoblastos desempeñan, por otra parte, un papel importante en la diferenciación y la actividad de los osteoclastos. No se ha definido con claridad su destino posterior, aunque algunos quedan enterrados en el hueso mineralizado convirtiéndose en osteocitos, mientras que otros se convierten en células de recubrimiento.

Células de borde

Son células planas que se encuentran localizadas en las superficies óseas inactivas que constituyen más del 80% del hueso esponjoso y endocortical, formando una fina capa que se encuentra extendida por toda la superficie ósea¹⁰. Estas células representan una fase terminal de los osteoblastos. Normalmente no presentan ningún tipo de actividad, aunque podrían llegar a ser activadas de nuevo en algunos casos para formar una capa de osteoblastos¹¹.

Osteoclastos

Son las células que se encargan de la destrucción o resorción ósea del hueso, no actuando de forma alguna sobre el material osteoide que permanece inalterable a sus ataques⁸. Tienen una vida más corta que los osteoblastos Derivan de precursores hematopoyéticos de la estirpe de los monocitos-macrófagos¹². Un sistema hormonal específico y factores de crecimiento influyen para desarrollar osteoclastos precursores que se encuentran en la médula o en el flujo sanguíneo. Cuando son estimulados, los osteoclastos “mononucleares” precursores proliferan hasta fusionarse y formar grandes osteoclastos “multinucleados”.

Los osteoclastos eliminan tanto el componente orgánico como el inorgánico del tejido óseo, mediante un proceso extremadamente eficiente. Inicialmente se consigue disminuir el pH desde aproximadamente un valor de 7 hasta un valor de 4¹³. Este pH tan ácido disuelve el mineral y degrada la parte orgánica de la matriz. Una vez que un osteoclasto ha completado su actividad de reabsorción, se divide en células mononucleares que pueden ser reactivadas para la formación de nuevos osteoclastos.

Osteocitos

Se originan por transformación de los osteoblastos cuando éstos quedan englobados en la matriz orgánica ya mineralizada. Constituyen más del 90 % de las células óseas de una persona adulta^{8,14}. El principal papel del osteocito es el mantenimiento y vitalidad de la matriz ósea circundante.

Los osteocitos son células aplanadas pequeñas situadas en el interior de la matriz ósea, comunicadas entre sí y con las células de recubrimiento en la superficie ósea mediante una red canalicular que contiene el líquido extracelular óseo. En el hueso cortical se disponen circularmente alrededor de las láminas óseas concéntricas, mientras que en el hueso esponjoso laminar se disponen paralelamente al eje de las fibras de colágeno. Se cree que los osteocitos desempeñan un papel importante en la respuesta osteógena a los estímulos mecánicos, "captando" las tensiones físicas e iniciando una respuesta adecuada de modelado o remodelado mediante la producción de una cascada de mensajeros químicos, entre los que se encuentran la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, el óxido nítrico, las prostaglandinas y los factores de crecimiento¹⁴.

MATRIZ ÓSEA

Es un material compuesto formado por un componente orgánico, otro inorgánico y agua. El componente inorgánico constituye aproximadamente un 65 por ciento del peso de hueso, el orgánico un poco más del 20 por ciento y el agua constituye aproximadamente un 10 por ciento¹⁵.

-La fracción orgánica de la matriz ósea está compuesta por una trama proteica constituida en su 90% por material colágeno y el resto (el 10%) por una pequeña proporción de proteínas no colágenas y de sustancia fundamental rica en proteoglicanos. Dota al hueso de su forma y contribuye a la capacidad de resistir a tracción, mientras que el componente inorgánico o mineral contribuye a la resistencia a compresión. El colágeno de la fracción orgánica, que se dispone en forma de fibras, es el elemento más importante de la misma y fundamentalmente es un colágeno de tipo I con pequeñas proporciones de tipo V y XII.

La existencia del colágeno tipo I confiere a las fibras y al tejido óseo una importante resistencia a la tracción. En cuanto a las proteínas no colágenas, a pesar de su baja proporción dentro de la fracción orgánica del tejido óseo, tienen un papel muy importante en la actividad celular y en el proceso de mineralización, favoreciendo la atracción de los osteoclastos hacia las zonas de resorción. La osteocalcina constituye casi el 20% de todas estas proteínas, utilizándose como marcador bioquímico de la actividad osteoblástica^{8,16}

-La parte inorgánica o mineral de la matriz ósea está formada microarquitecturalmente por unos pequeños cristales de forma hexagonal y planos (tableta poligonal), que se disponen entre los espacios interfibrilares. Están rodeados de una capa hidratante, que aparte de agua, contiene también una serie de iones que establecen contacto

con los iones de la capa superficial. La hidroxiapatita (fosfato tricálcico) es el mineral por el cual están básicamente formados estos cristales, pero parece ser que éste no se encuentra en los mismos en estado puro, existiendo iones fosfatos y carbonatos⁸. Algunos creen que sería más lógico considerar el mineral de estos cristales como apatita y no como hidroxiapatita¹⁵. La matriz inorgánica realiza dos funciones esenciales. Por una parte sirve de reserva de iones y por otra parte confiere al hueso la mayor parte de su rigidez y resistencia. Aproximadamente el 90 % del calcio del cuerpo, el 85 % del fósforo y entre un 40 y un 60 % del total del sodio y magnesio del cuerpo se encuentran en los cristales minerales óseos.

La formación de hueso nuevo (*osteoides*) no contiene mineral inicialmente, estando relleno de agua el espacio que posteriormente será ocupado por mineral. La mineralización ocurre rápidamente. De hecho, una vez que comienza, el 60 por ciento o más se forma durante horas. Después de esta fase inicial, el mineral sigue acumulándose aumentando gradualmente la densidad del hueso. Aunque los cambios que se producen durante la mineralización en la composición de la matriz ósea no son muy conocidos, está claro que la cantidad de agua y la concentración de proteínas no colágenas disminuye cuando la concentración mineral aumenta, quedando la concentración de colágeno y su estructura prácticamente iguales. Con el incremento de la mineralización, la organización de la matriz, la maduración de los cristales óseos y la sustitución de hueso plexiforme por laminar, la rigidez y fragilidad del hueso va aumentando.

Estos cambios en la matriz ósea ayudan a explicar por qué, habitualmente, en el caso de que se produzca una fractura, los huesos de los niños se comportan de manera diferente en comparación con los huesos de los adultos¹⁶.

ESTRUCTURA DEL HUESO

Desde el punto de vista estructural hay que distinguir dos tipos de huesos diferentes: el hueso **cortical** o compacto y el hueso **esponjoso** o trabecular^{14,17} (fig.1). El ejemplo genuino de hueso compacto lo muestran las corticales óseas de las diáfisis de los huesos largos, y el de esponjoso el que se encuentra en el interior de los extremos de estos mismos huesos y de los cuerpos vertebrales⁸. Ambos tienen la misma composición y estructura, pero la masa de hueso cortical por unidad de volumen es mucho mayor, o lo que es lo mismo, tiene menor porosidad (aproximadamente 10% para el hueso cortical y del 50 al 90% para el esponjoso)¹⁶.

-El hueso cortical o compacto constituye aproximadamente el 80% del esqueleto cuando éste alcanza su madurez. Su porosidad oscila entre el 5 y el 10%. Arquitecturalmente está formado por una serie de sistemas columnares orientados longitudinalmente llamados *osteonas*, que se consideran las unidades anatómicas y funcionales del hueso cortical. Las osteonas están compuestas a su vez por láminas óseas situadas concéntricamente unas con relación a otras y sobre las cuales se colocan las células maduras u osteocitos. Cada uno de estos sistemas posee en su centro un conducto dispuesto verticalmente denominado *conducto de Havers*, por el que pasan vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Estos conductos se unen unos con otros mediante los llamados *conductos de Volkmann*, que tienen una disposición transversal. Entre las osteonas se forman espacios que van a ser ocupados por láminas óseas que reciben el nombre de láminas intersticiales⁸.

-El hueso trabecular o esponjoso tiene una arquitectura diferente, ya que está formado por una red tridimensional con puentes interconectados entre los que se encuentra la médula hematopoyética o grasa. Presenta una porosidad que oscila entre el 50 y el 90% y es mucho más sensible a las influencias metabólicas, por lo que las afecciones que provocan una

pérdida rápida de hueso, tienden a afectar al hueso trabecular con más rapidez que al cortical⁸.

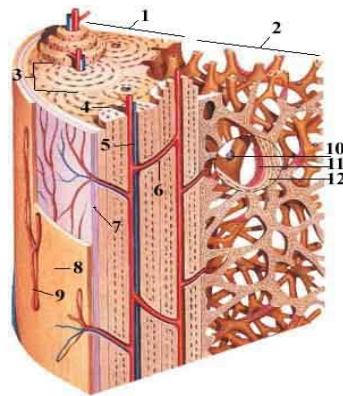


FIGURA 1¹⁸:

1 El hueso cortical se encuentra en la parte externa y rodea a la parte trabecular. Aproximadamente el 80 % del esqueleto es hueso cortical.

2 Hueso trabecular: se encuentra en el interior del tejido óseo.

3 Cada sistema hasersiano tiene un canal central que contiene un paquete neurovascular.

4 Colágeno 5 Canal de Havers 6 Canal de Volkmann 7 Periostio 8 Revestimiento óseo

9 Vasos del periostio 10 Osteoclastos 11 Osteoblasto 12 Osteocitos

Ambos tipos de hueso (compacto y esponjoso) pueden estar formados por dos formas de tejido óseo: el *plexiforme* (primario o fibroso) y el *laminar* (secundario). El hueso *plexiforme* forma el embrión del esqueleto, y conforme va madurando va desapareciendo, siendo sustituido por el laminar. Los callos que aparecen cuando se produce alguna fractura ósea se forman de la misma manera. Pequeñas cantidades de hueso *plexiforme* pueden formar partes permanentes de tendones y ligamentos. Exceptuando estos casos, el hueso *plexiforme* no se presenta en el esqueleto humano normal después de los cuatro o cinco años de edad. Sin embargo, puede volver a aparecer cuando se produce cualquier tipo de lesión ósea.

Los tejidos *plexiforme* y *laminar* se diferencian en su formación, composición, organización y propiedades mecánicas. El *plexiforme* posee una alta velocidad de reabsorción y aposición óseas, no presenta una relación estable de contenido mineral a colágeno (de hecho su densidad mineral varía de forma importante) y contiene aproximadamente cuatro

veces más de osteocitos por unidad de volumen que el *laminar*, variando éstos en cuanto a tamaño, orientación y distribución. Por el contrario, el tejido *laminar* es mucho menos activo y sus osteocitos son uniformes en tamaño con sus ejes principales orientados paralelos a las fibras de colágeno que forman la matriz¹⁶.

La mineralización del hueso *plexiforme* se produce de manera direccional, creando una apariencia muy irregular. En cambio, en el hueso *laminar*, las fibras de colágeno varían menos en diámetro permaneciendo paralelas y formando distintas lamelas de 4 a 12 micrómetros de espesor con una distribución uniforme. Esta organización le da un aspecto mucho más homogéneo. Debido a esta irregular orientación de las fibras de colágeno, alto contenido en células y agua y una irregular mineralización, el hueso *plexiforme* es más flexible y débil que el hueso *laminar*. La irregularidad de la estructura del hueso *plexiforme* implica que sus propiedades mecánicas no dependen para nada de las cargas aplicadas, teniendo un comportamiento prácticamente isótropo. Por el contrario, el hueso *laminar*, es anisótropo y sus propiedades mecánicas dependen de la orientación de las cargas aplicadas. Por estas razones, la restitución de las propiedades mecánicas en el lugar en el que se produzca una fractura ósea requiere la sustitución del hueso *plexiforme* que forma el callo con hueso *laminar*¹⁶.

Cabe destacar que hay cuatro formas de hueso *laminar*: la trabecular del hueso esponjoso, la capa interna y externa del hueso cortical, los intersticios del hueso y las lamelas de osteonas¹⁶.

Cada lamela está formada por fibras de colágeno con una elevada direccionalidad y densidad de empaquetamiento. Las fibras y las lamelas adjuntas van en diferentes

direcciones. Las fibras de colágeno normalmente se interconectan no sólo entre sí, sino que entre también con otras lamelas, aumentando así la resistencia del hueso¹⁶.

Las *osteonas* forman la mayor parte de la capa cortical del esqueleto humano. Longitudinalmente aparecen cilindros enrollados en forma espiral alrededor de la diáfisis formando cada lamela de hueso alrededor de los canales centrales. Por estos canales centrales, denominados *canales de Havers*, aparecen venas sanguíneas, venas linfáticas y ocasionalmente nervios.

El canal central está conectado a los osteocitos a través de los canalículos, que son pequeños canales donde se realizan los procesos celulares de los osteocitos extendiéndose de una forma radial a partir del canal central (Fig 2). Ya que la transmisión de nutrientes a través de la parte mineralizada está muy limitada, las células dependen de los canalículos para que se produzca el reparto de sus necesidades metabólicas. La orientación longitudinal de las *osteonas* explica porqué la capa cortical de la diáfisis es más resistente cuando la carga es paralela a esta orientación que cuando la carga es perpendicular¹⁶.



Fig 2: Micrografía de un corte transversal de una osteona, donde se puede observar el canal central de la osteona y las formas oscuras elípticas de los osteocitos (Buckwalter y Cooper, 1987)¹⁴

Las líneas de cementación delimitan el contorno de cada osteona. Estas finas capas están formadas por un componente orgánico. En general, los procesos de las células óseas y las fibras de colágeno de las osteonas no atraviesan las líneas de cementación, de forma que cada osteona está aislada del resto. Por ello, cuando la matriz ósea se fractura, la línea de rotura tiende a seguir las líneas de cementación más que atravesar una osteona. Esta desviación que puede sufrir la grieta puede prevenir los fallos por fatiga, permitiendo a las células óseas reparar el fallo antes de que se produzca la fractura completa¹⁶.

En conclusión, el hueso laminar cortical está formado por una compleja red de canales, lagunas y canalículos. Los canales centrales están conectados entre sí por los canales de Volkmann. Estos canales se encuentran a lo largo del hueso y conectan el periostio y el endostio, formando importantes canales de comunicación.

La superficie disponible de los canales, lagunas de osteocitos y canalículos es aproximadamente 100 veces mayor que la superficie del periostio y endostio juntas (hueso cortical de adulto)¹⁹. Esta red de canales y lagunas dentro del hueso constituye un amplio espacio donde los iones y líquido fluyen libremente. La deformación del hueso, al estar sometido a un estado de cargas, hace que estos líquidos fluyan generando potenciales eléctricos, siendo pues esencial en el papel regulador de la función de las células óseas.

Según la forma, los huesos se pueden clasificar en tres grupos: cortos, planos y largos. Los huesos cortos, como los tarsianos, carpianos y las vértebras, miden aproximadamente lo mismo en todas las direcciones y son trapezoidales, en forma cúbica, cuneiformes o de forma irregular. Los huesos planos tienen una dimensión que es mucho menor que las otras dos, forman por ejemplo, la escápula y las crestas del ilion. Los huesos largos tienen una dimensión que es mucho mayor que las otras dos, como por ejemplo el fémur, la tibia, el

húmero, los metacarpianos, los metatarsianos y falanges. Éstos tienen una zona tubular de gran espesor, *diáfisis*, que termina expandiéndose a cada extremo, *metáfisis*.

En un individuo joven, por encima de la metáfisis se encuentra la *epífisis*, unida a aquella por una zona cartilaginosa denominada *placa epifisaria*. En la extremidad de cada epífisis aparece un cartílago articular formando la superficie de articulación. La placa epifisaria es el lugar donde se produce preferentemente la calcificación del cartílago.

El hueso cortical forma aproximadamente el 80% del esqueleto de una persona madura, y rodea la médula ósea y el hueso esponjoso. En huesos largos, el tejido cortical forma la diáfisis (tubo de hueso cortical). La superficie exterior de un hueso está cubierta por una membrana dura denominada periostio. En la diáfisis, la superficie de separación entre el hueso y la médula se denomina endostio. Las paredes de hueso cortical de la diáfisis se van haciendo más delgadas a la vez que su diámetro va aumentando, formando lo que ya conocemos como metáfisis, donde aparece una gran cantidad de hueso esponjoso o trabecular. El hueso trabecular se presenta en las regiones epifisaria y metafisaria de los huesos largos y en el interior de huesos cortos y planos¹⁶.

Así, los huesos cortos y planos están formados en su mayor parte por hueso esponjoso y rodeado por una pequeña capa de hueso cortical. El periostio recubre las superficies exteriores de los huesos exceptuando las regiones inmediatamente próximas a las articulaciones, tales como el cuello femoral y los lugares donde se insertan tendones y ligamentos. Las células que hay en el periostio pueden eliminar y generar hueso como respuesta a estímulos y juegan un importante papel en el metabolismo del hueso. Consiste en dos capas: una externa densa y fibrosa y otra interna vascular y celular. Esta capa interna contiene células que pueden llegar a ser osteoblastos y pueden también formar cartílago, así

como ayudar a la formación del callo óseo en el tratamiento de fracturas. La capa externa tiene menos células y más colágeno¹⁶.

En cuanto al comportamiento mecánico, aunque ambos tipos de huesos (cortical y esponjoso) tienen la misma composición y propiedades materiales, las diferencias en la distribución y su estructura dan lugar a diferentes propiedades mecánicas^{14,15}. La parte tubular de la diáfisis es apropiada para resistir esfuerzos axiales, flexores y torsores de una manera eficiente y con una cantidad mínima de material, mientras que en la metáfisis y en la epífisis, la fina capa cortical y la gran cantidad de tejido trabecular permiten grandes deformaciones bajo la misma carga. Esta compleja estructura ayuda a absorber de manera eficiente las cargas de impacto aplicadas a través de las uniones, así como a proteger el cartílago de la articulación. La sustitución de parte de la metáfisis por una prótesis insertada y fijada al hueso elimina los efectos de absorción de cargas mencionados, aumentando de manera considerable la máxima carga transmitida por la articulación debida a cargas de impacto¹⁶.

Finalmente, y como ya se ha comentado previamente, el hueso no es un material inerte, sino que se producen modificaciones sustanciales en su estructura interna y su composición a lo largo del tiempo. Estos cambios están regulados por procesos fisiológicos que, en cualquier caso, siempre se producen en las superficies internas de la matriz ósea o en las paredes de los huecos, dependiendo del punto de vista con el que se mire. Solamente en estas superficies puede ser añadido hueso (por los osteoblastos) o eliminado (por los osteoclastos), de modo que la velocidad de cambio de la porosidad se verá afectada por la cantidad de superficie interna que hay disponible para la actividad fisiológica. Una parte de hueso que tiene una superficie específica de $5 \text{ mm}^2/\text{mm}^3$ tiene un mayor potencial para la remodelación que una cuya superficie específica es de $1 \text{ mm}^2/\text{mm}^3$.¹⁶

FISIOPATOLOGÍA DE LA PÉRDIDA ÓSEA

En el plano celular son dos los mecanismos básicos de la pérdida ósea. Cuantitativamente, el más importante es el aumento de la frecuencia de activación (incremento del recambio óseo), cuyo efecto es aumentar el número de unidades remodeladoras en la superficie ósea que experimentan resorción en un momento determinado. La zona ocupada por las cavidades de resorción se denomina *espacio óseo en remodelación*¹.

El otro mecanismo de pérdida ósea, que puede actuar de forma independiente o conjunta con el aumento de la frecuencia de activación, es el desequilibrio del remodelado, en el que la cantidad de hueso formado en las unidades individuales de remodelado óseo es menor que la reabsorbida a causa de un incremento de la profundidad de la erosión, de una reducción de la cantidad formada o de ambas circunstancias¹.

La pérdida ósea menopáusica se asocia tanto a un aumento de la frecuencia de activación como a un desequilibrio del remodelado. El primero es una consecuencia directa de la deficiencia de estrógenos, que conlleva un aumento de los osteoclastos y secundariamente de los osteoblastos, con un incremento del recambio óseo¹. Es lo que se llama situación de alto remodelado o alto *turnover* y da lugar a una pérdida importante y rápida de la masa ósea². Por otra parte, el balance negativo del remodelado óseo es una característica de la pérdida ósea relacionada con la edad tanto en los varones como en las mujeres. Se ha estimado que el varón pierde entre un 3 y un 5% de su masa ósea por cada década de la vida, mientras que en la mujer esta pérdida se acelera en la menopausia, pudiendo perder en la década post-menopausia hasta un 20% de su masa ósea². Se ha visto que en esta pérdida de masa ósea influye el desbalance a favor de la actividad RANKL sobre la OPG que se produce después de la menopausia²⁰. Los datos histomorfométricos en las

mujeres con osteoporosis posmenopáusicas aportan pruebas de una sorprendente heterogeneidad en los índices de recambio óseo. Es probable que varios factores contribuyan a la amplia gama de cambios observados, entre ellos la heterogeneidad esquelética, la intermitencia de los cambios del recambio óseo y las diferencias en la selección de pacientes.

CAMBIOS DE LA MASA ÓSEA DURANTE LA VIDA

Durante la infancia y la adolescencia se produce un rápido crecimiento esquelético lineal y aposicional, de los que el primero alcanza un máximo en la segunda mitad de la segunda década de la vida. Luego sigue aumentando la masa ósea mediante crecimiento aposicional, y la masa ósea máxima se alcanza durante la tercera década de la vida². La pérdida ósea relacionada con la edad probablemente se inicie durante la cuarta década y continúe a lo largo de toda la vida; es distinta según el sexo, acelerándose en las mujeres durante los años que circundan a la menopausia. La velocidad y el comienzo de la pérdida ósea también varían según el lugar del esqueleto, superando las pérdidas de hueso esponjoso a las de hueso cortical, ya que en éste el remodelado es mayor y además tiene una superficie superior al hueso cortical².

En las mujeres perimenopáusicas, la disminución de masa ósea ocurre a razón de 2-3% por año en los primeros 5 años; luego continúa alrededor de 1%. En conjunto se estima que las mujeres pierden durante toda la vida alrededor del 40-50% de la masa ósea trabecular y del 35% de la cortical; mientras, en los hombres la tasa de pérdida es bastante menor; al llegar a los 80 años, han perdido cerca de 25%. Aparentemente, según las investigaciones realizadas, la deficiencia de estrógenos es la principal causa de esta diversidad²¹.

La masa ósea máxima alcanzada es un importante determinante de la masa ósea posterior y del riesgo de fracturas. Expresada en forma de densidad ósea de área, el pico de masa ósea máxima en los varones es mayor que en las mujeres, aunque estas diferencias se reducen, o incluso se invierten, si la masa ósea se expresa como densidad ósea volumétrica. También se producen diferencias raciales notables de la masa ósea máxima, con unos valores en los estadounidenses de raza negra mayores que los de los caucásicos, y unos valores mínimos en los asiáticos y los japoneses. Sólo se conocen parcialmente los factores que determinan la masa ósea máxima²¹.

Las influencias genéticas son claramente importantes, como demuestran las diferencias raciales de la masa ósea y la mayor concordancia de la masa ósea en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos. Es probable que parte de este efecto esté mediado por el tamaño del esqueleto, pero también hay pruebas de que los polimorfismos del gen del receptor de vitamina D y de otros genes pueden influir sobre la masa ósea. Otros factores que influyen en la masa ósea máxima son la nutrición (especialmente la ingesta dietética de calcio), la actividad física (la sobrecarga mecánica favorece la formación ósea e inhibe la resorción) y hábitos tóxicos, como el tabaquismo y el alcohol, que en cantidades excesivas tienen efectos negativos sobre la masa ósea.

Por otra parte, existen diversas enfermedades no endocrinológicas que pueden cursar con osteoporosis: malabsorción, hepatopatías crónicas, enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide) y el mieloma¹.

REMODELADO ÓSEO

DEFINICIÓN

El remodelado es un proceso continuo que se produce en el esqueleto mediante el cual se renueva el tejido óseo. Este fenómeno dura toda la vida del individuo, pero es más activo en las personas jóvenes y decrece en el anciano. En condiciones normales, aproximadamente el 20% de nuestra masa ósea se está remodelando². Sucede tanto en el hueso cortical como en el esponjoso y se producen puntos separados de la superficie ósea, denominados “*unidades remodeladoras de hueso*”.

Este proceso consiste en la eliminación por los osteoclastos de una porción de hueso mineralizado, seguida de la síntesis y la mineralización de osteoide por los osteoblastos en la cavidad así creada. Los factores locales liberados de la matriz ósea durante la fase resortiva pueden ser responsables de la atracción quimiotáctica de los precursores de los osteoblastos al lugar del remodelado, mientras que se cree que los factores de crecimiento liberados por los osteoblastos vecinos estimulan la proliferación y la diferenciación de estas células.

En circunstancias normales, las cantidades de hueso reabsorbido y formado en unidades de remodelado individuales son cuantitativamente similares por lo que existe un equilibrio. El hueso recién formado, que representa la etapa final del proceso de remodelado, se conoce como unidad estructural ósea u *osteona*. El tiempo que tarda en completarse una unidad estructural ósea en el esqueleto humano adulto es de aproximadamente 3-6 meses. Estas unidades renuevan, en su conjunto, al cabo de un año un 3-4% del hueso cortical y un 30% del trabecular².

En esencia, se trata del proceso metabólico de formación y resorción al que está sometido el tejido óseo. De ahí, que sea un fenómeno fisiológico indispensable para el hueso ya que permite asegurar su función metabólica (movilización del calcio iónico) y su función mecánica (mantenimiento de la solidez y respuesta tisular frente a las sollicitaciones mecánicas)²².

Este proceso se inicia con la activación de la resorción ósea por el osteoclasto, a la que sigue la formación ósea llevada a cabo por el osteoblasto. En condiciones normales, la remodelación ósea tiene lugar de forma sincronizada en determinadas localizaciones del esqueleto, denominadas *unidades de remodelado óseo* y está regulado por factores mecánicos y humorales. El impacto del remodelado sobre el hueso está determinado por el *índice del remodelado*, que depende del número total de unidades activas en el esqueleto (normalmente un millón) y por el *balance del remodelado*, que depende de la cantidad relativa de hueso formado y reabsorbido en cada unidad²³. En el adulto, cerca de un 8% del tejido óseo es renovado anualmente. Esta cifra es superior en el joven e inferior en el anciano²⁴.

El remodelado óseo se lleva a cabo mediante la acción sucesiva (*acoplamiento*) de osteoclastos y osteoblastos sobre una misma superficie ósea. Cada *ciclo de remodelado* consta de cuatro fases: activación, reabsorción, inversión y formación².

Fase de activación

Es ejecutada por células gigantes multinucleadas llamadas osteoclastos que erosionan la superficie ósea dando lugar a imágenes en sacabocados conocidas como lagunas de Howship. El denominado sistema RANK-RANKL-OPG tiene gran importancia en la activación de los osteoclastos^{25,26}, de hecho actualmente está considerado como la vía

dominante de regulación de la resorción ósea²⁰. El RANK (*Receptor for Activation of Nuclear Factor kB*) es un receptor de la familia TNFR (*Receptores de los Factores de Necrosis Tumoral*) presente en los osteoclastos, al que se une el RANKL (o Ligando del RANK, de la familia TNF), presente en la membrana de las células de estirpe osteoblasto/estroma medular. Por esta unión se produce un aumento de actividad y proliferación de los osteoclastos y disminuye su apoptosis. La osteoprotegerina (OPG) es un receptor osteoblástico, miembro también de la familia de TNF, que es secretada al medio extracelular. El ligando de la OPG es el propio RANKL, de manera que puede decirse que se interpone entre él y el RANK, con el que, por tanto, impide su puesta en contacto (se comporta como un receptor “señuelo” o “trampa”). Es un mecanismo regulativo de los osteoclastos, ya que la OPG neutraliza la activación del sistema RANK-RANKL. A su vez el osteoblasto produce M-CSF capaz de favorecer la osteoclastogénesis. Una vez activado el proceso los osteoblastos se retraen y producen colagenasas que eliminan el osteoide para que puedan actuar los osteoclastos.

Respecto al descubrimiento de este sistema RANK *ligand*/RANK/OPG es importante señalar que ha abierto nuevas puertas en el tratamiento de la pérdida ósea. La osteoprotegerina u OPG ha sido reproducida por ingeniería genética, constituyendo un potente inhibidor de la resorción ósea en seres humanos. Por otra parte, se han desarrollado anticuerpos contra el RANKL con éxito. El nombre de este anticuerpo es *Denosumab*, el cual se administra cada seis meses por vía subcutánea, inhibiendo también la resorción ósea²⁰.

Fase de reabsorción

El aspecto del osteoclasto adyacente al hueso está caracterizado por finos *microvillis* que forman un borde rizado fácilmente visible con el microscopio electrónico. Este borde rizado secreta varios ácidos orgánicos que disuelven el componente mineral²⁷. Al mismo

tiempo, el osteoclasto segrega enzimas proteolíticas que producen una “digestión” de la matriz orgánica². Una vez finalizada la reabsorción, los osteoclastos son eliminados por apoptosis.

Respecto a los mecanismos precisos que subyacen a este proceso de reabsorción ósea comandada por el osteoclasto, todavía quedan muchas cuestiones que esclarecer, según expone Zhenpeng Li²⁸. Aunque se piensa que la actividad del osteoclasto se controla por un mecanismo de retroalimentación mediado por el calcio, aún no ha sido aclarada la base molecular para la detección del calcio en el microambiente óseo. Por lo tanto, los papeles precisos del calcio extra e intracelular en la fisiología del osteoclasto todavía no han sido determinados.

Fase de inversión

Una vez desaparecidos los osteoclastos, la cavidad queda tapizada por células mononucleares (fagocitos), que realizan una discreta absorción en su superficie, como si limasen las irregularidades de la misma. Posteriormente esta superficie es tapizada por una capa de cemento, rica en proteoglicanos y glicoproteínas. Este lapso de tiempo entre el final de la reabsorción y la actuación de los fagocitos es lo que constituye esta fase, también denominada fase de reversión².

Fase de formación

Durante la fase de formación los mononucleares son reemplazados por los osteoblastos, que rellenan con hueso nuevo la zona excavada por los osteoclastos. Los

osteoblastos depositan en primer lugar matriz ósea no mineralizada que forma una capa de unas 10 micras de espesor denominada *ribete de osteoide*.

Entre el depósito de osteoide y su mineralización existe un tiempo de demora de unos 10 a 20 días (*Mineral Lag Time*). Durante este periodo la matriz ósea sufre cambios en su composición y estructura que la hacen apta para el depósito de mineral (maduración de la matriz). La mineralización se inicia en la interfase entre el osteoide y el hueso mineralizado preexistente y avanza hacia la superficie a lo largo de un plano de barrido de 2 a 3 micras de espesor²⁴.

Este plano, integrado en parte por mineral amorfo, se denomina *frente de mineralización*²⁴ (Fig 3). A medida que este frente se desplaza va dejando tras de sí matriz ósea mineralizada en forma de cristales de hidroxiapatita. Una vez completado el depósito de hueso los osteoblastos que no se han incorporado a la matriz se aplanan y pasan a formar parte del endostio (*lining cells*).

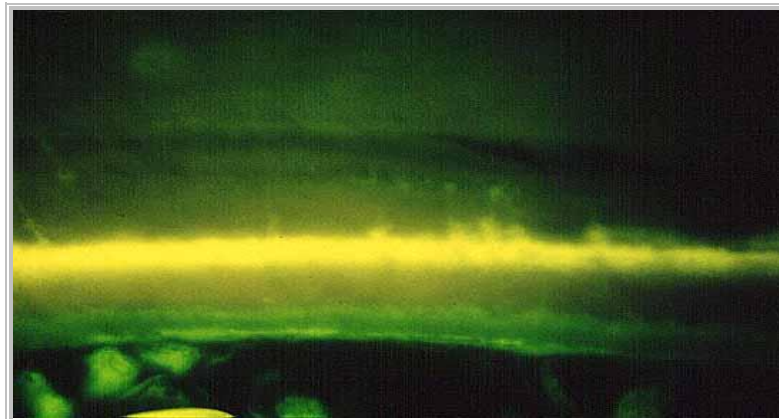
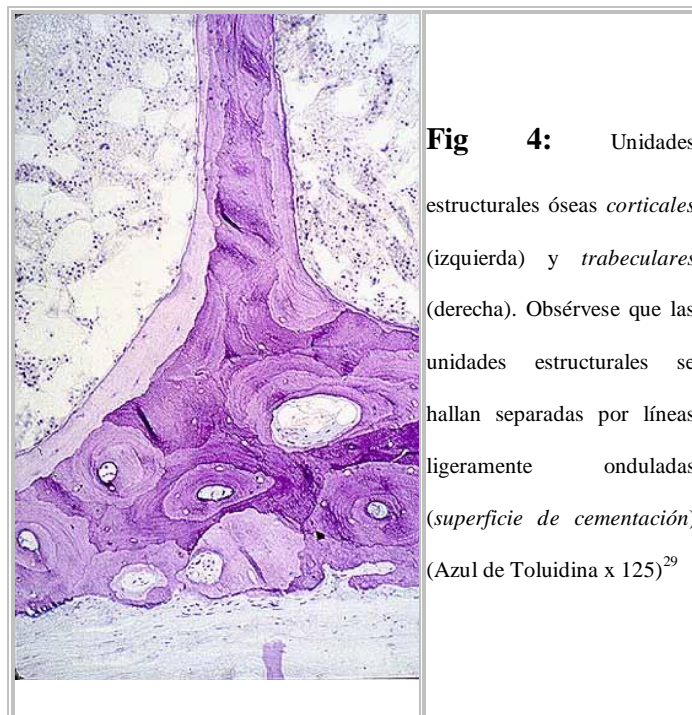


Fig 3.: El frente de mineralización aparece como una línea fluorescente de color amarillo (Marcaje in vivo con tetraciclinas x 400)²⁴

REMODELACIÓN ÓSEA FISIOLÓGICA

El conjunto de osteoclastos y osteoblastos que de manera coordinada actúan en una superficie ósea durante un ciclo de remodelado recibe el nombre de *unidad ósea metabólica* (*Bone Metabolic Unit: BMU*)². Las BMU se activan de manera asincrónica, por lo que mientras unos ciclos de remodelado se hallan en fase de reabsorción, otros se encuentran en fase de reposo o de formación. El nuevo segmento de tejido óseo que resulta de la acción de cada BMU se denomina *unidad estructural ósea* (*Bone Structural Unit: BSU*)². El límite entre el hueso preexistente y la nueva BSU es identificable morfológicamente como una línea ondulada y recibe el nombre de *superficie de inversión o de cemento* (Fig 4). En la remodelación del hueso compacto los osteoclastos, partiendo de un canal de Havers o de Volkmann, excavan un túnel de sección circular. Por esta razón las BSU corticales, llamadas también osteonas, tienen forma cilíndrica. En cambio, en la remodelación del hueso esponjoso, los osteoclastos labran, en la superficie de las trabéculas, excavaciones poco profundas y de base ancha, por lo que las BSU trabeculares (llamadas también **paquetes trabeculares**) tienen forma de lente plano-convexa.



Se denomina recambio óseo (*bone turnover*) al volumen total de hueso que es renovado por unidad de tiempo mediante el remodelado²⁴. El recambio óseo es directamente proporcional al número de ciclos de remodelado en curso o, lo que es lo mismo, al número de BMU activas. La diferencia entre el volumen de hueso formado y el de hueso reabsorbido, por unidad de tiempo, se denomina balance óseo. Si la reabsorción y la formación son idénticas, el balance es igual a cero y el volumen total de hueso (masa ósea) no variará en función del tiempo. Si la formación y la reabsorción no son iguales, la masa ósea se modificará en sentido positivo o negativo².

El balance óseo corresponde a la suma aritmética del hueso ganado o perdido en cada ciclo de remodelado. Así pues, una vez instaurado un balance positivo o negativo la velocidad a la que se perderá o ganará masa ósea será directamente proporcional al número de BMU activas.

La máxima masa ósea se alcanza a los 30 años de edad y depende de factores genéticos (gen del receptor de la vitamina D) y ambientales (ingesta de calcio, ejercicio físico). De los 30 a los 40 años el balance óseo es igual a cero y la masa ósea permanece estable. A partir de los 40 años se instaura un balance negativo y la masa ósea disminuye de manera progresiva. En el hombre, la pérdida se realiza a una velocidad constante (un 0,5% anual) mientras que en la mujer se acelera durante los años de la menopausia, pudiendo perder en la década post-menopausia hasta un 20% de su masa ósea².

MECANISMOS DE REGULACIÓN DEL REMODELADO ÓSEO

Todavía no se conocen con precisión los mecanismos responsables de la activación y control del remodelado óseo. Sabemos que es un proceso complejo multifactorial en el que

están implicados factores mecánicos, hormonales y locales que estimulan a las células óseas^{1,2}.

Los factores reguladores de la remodelación ósea mejor conocidos son los de carácter humoral, bien actúen de forma sistémica (factores hormonales), o bien de forma local (factores auto y paracrinos). En los últimos años se han empezado a conocer además los fenómenos intracelulares (receptores, vías de señalización, factores de transcripción) implicados en la regulación de la actividad de las células óseas¹.

Factores mecánicos

Desde luego deben existir factores de carácter mecánico, ya que la falta de actividad física conlleva una pérdida de la masa ósea. En este sentido, se considera que el hueso se comporta como un sistema mecánico o “mecanostato”, capaz de autorregular la cantidad de masa ósea en función tanto de la sobrecarga mecánica detectada como de las necesidades de resistencia del momento^{1,2}. El sustrato morfológico o bioquímico de dicho modelo todavía no está perfilado³⁰. Una de las hipótesis más aceptadas es la existencia de un entramado molecular integrado por proteínas de la matriz extracelular, las moléculas de adhesión, el citoesqueleto y la matriz nuclear (lo que en conjunto formaría una “matriz histiocelular”).

También formarían parte del entramado las adherinas, en las estructuras de unión célula-célula. El osteocito actuaría como sensor del sistema, siendo los efectores los osteoblastos. Entre los fenómenos resultantes se incluirían modificaciones en la secreción de prostaglandinas, prostaciclina y óxido nítrico¹.

Como ya se ha postulado, los estímulos mecánicos parecen ser importantes determinantes del tamaño, la forma y la microarquitectura de los huesos durante el crecimiento esquelético, desempeñando después un papel importante en el mantenimiento de

la masa ósea. Es poco probable que la distribución espacial de las unidades de remodelado óseo sea aleatoria, y las tensiones mecánicas, transmitidas a las células óseas, pueden conseguir la activación de lugares específicos debido a un efecto piezoeléctrico de la siguiente manera: en el hueso comprimido se forma un potencial eléctrico que estimula la activación de los osteoblastos a través de los osteocitos.

Este hecho se conoce desde hace tiempo, ya que Lente RW publicó en 1850 en el “New York Journal of Medicine” tres casos de retardo de consolidación de fractura curados con una corriente eléctrica³¹. Posteriormente, en 1957 los japoneses Fukada y Yasuda³² demostraron los efectos piezoeléctricos en el hueso cuando es sometido a una presión mecánica o a una corriente eléctrica, lo cual se ha ido avalando en sucesivos estudios^{33,34,35,36,37,38}

Factores hormonales

Los factores hormonales están constituidos por las denominadas “*hormonas calciotropas*” (PTH, calcitriol y calcitonina) y otras hormonas que podemos calificar, desde el punto de vista del metabolismo mineral, de “inespecíficas”. Entre estas últimas se encuentran las hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos), la hormona tiroidea, los glucocorticoides y la hormona de crecimiento, y, según se viene señalando recientemente, la leptina¹.

-La **PTH**, o paratohormona, es segregada en la glándula paratiroide, siendo estimulada su producción por la hipocalcemia. La función de esta hormona es aumentar el recambio óseo. Aunque hoy en día se han detectado receptores para la PTH en los osteoclastos, clásicamente se admite que son los osteoblastos los que son estimulados por ella, produciéndose una retracción de los mismos y la secreción por parte del osteoblasto de

colagenasas que inician la digestión del osteoide². El efecto osteorresortivo que determina se deja notar más en el hueso cortical que en el trabecular¹.

En relación con la influencia de la PTH en el remodelado óseo, Nakazawa T. y col³⁹, estudiaron el tratamiento intermitente con dosis bajas de PTH en la consolidación de las fracturas. Parece ser que la PTH aumenta la potencia de la osteogénesis (formación de callo duro) e incrementa la fuerza mecánica en la curación de la fractura. Actualmente hay en el mercado varios fármacos que son derivados de la PTH. Uno de ellos es la teriparatida que se ha obtenido mediante tecnología recombinante. Consta de los 34 aminoácidos del extremo amino-terminal de la cadena de la PTH humana (la cadena completa tiene 84 aminoácidos). Se administra de forma subcutánea diariamente. Tiene un efecto de síntesis ósea, por sus efectos de estímulo sobre los osteoblastos y la producción de la dihidrovitamina D 1,25 incrementado la absorción de calcio y la excreción de fosfatos. Se utiliza como tratamiento de la osteoporosis (parece que es más eficaz que el alendronato en el aumento de la masa ósea lumbar, en el cuello del fémur y total), y también como ayuda en los retardos de consolidación de las fracturas^{40,41}.

-El **calcitriol** tiene un comportamiento un tanto similar al de la PTH, estimulando la resorción ósea, pero el resultado *in vivo* es el opuesto, porque inhibe la secreción de PTH. Además, facilita la mineralización ósea¹.

-La **calcitonina** es producida en las células C del tiroides, siendo regulada su producción por el nivel del calcio circulante. Cuando éste aumenta, se estimula la producción de calcitonina. Su acción más conocida es la inhibición de la función de los osteoclastos, aunque, de todas formas, se desconoce la trascendencia de su actuación, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas^{1,2}.

-Respecto a las **hormonas sexuales**, se han estudiado mucho más las femeninas que las masculinas. Los osteoblastos poseen receptores para los estrógenos. Lo que está ampliamente demostrado es que la deprivación estrogénica, como ocurre en la menopausia, aumenta el recambio óseo. Esto se produce porque existe un aumento del número de osteoclastos, lo que a su vez aumenta también el número de osteoblastos. La consecuencia final es un aumento de las unidades de remodelado, lo que conlleva un balance negativo del remodelado. También está suficientemente demostrado que el tratamiento con estrógenos en las mujeres postmenopáusicas mejora positivamente el balance óseo^{1,2}.

-Los **glucocorticoides** inhiben la absorción intestinal del calcio y la vitamina D y aceleran el catabolismo proteico. Provocan también una reducción de la formación de hueso causada por efectos inhibidores directos sobre la replicación y la diferenciación del osteoblasto⁴². De hecho está comprobado que los pacientes sometidos a tratamiento con corticoesteroides desarrollan importantes pérdidas de su masa ósea².

-La **leptina** es una hormona descrita inicialmente por su acción en el tratamiento de la obesidad y a la que actualmente se le da importancia en relación con el metabolismo mineral^{1,2,43}. Se ha comprobado que la leptina, a nivel óseo, es capaz de aumentar la formación endostial de hueso y de estimular la expresión de factores osteogénicos⁴⁴. Su acción inhibitoria de la formación ósea la ejerce desde el hipotálamo a través del sistema nervioso simpático⁴⁵. A este respecto, se ha postulado el efecto beneficioso de los beta-bloqueantes en el tratamiento de las fracturas^{46,47}. En un artículo de revisión del 2009, Pérez-Castrillón JL y col⁴⁸ analizan todos los datos disponibles hasta ese momento acerca de la utilidad de los beta- bloqueantes en la prevención de las fracturas osteoporóticas, observando

que los diferentes estudios epidemiológicos mostraban una tendencia favorable hacia la reducción de las fracturas con el tratamiento beta- bloqueante, aunque los resultados no se podían considerar concluyentes probablemente por las distintas metodologías utilizadas. Por todo ello, según este artículo de revisión, el uso de los beta-bloqueantes en el tratamiento de la osteoporosis no se puede recomendar de forma sistemática, pero sus probables efectos beneficiosos sobre el hueso pueden añadir valor al tratamiento de las enfermedades cardiovasculares con una alta prevalencia de osteoporosis⁴⁹.

-La **hormona de crecimiento**¹ desempeña un papel importante en el crecimiento esquelético, aumentando el recambio óseo con un incremento neto de la masa ósea y del crecimiento del periostio por aposición, efectos que probablemente estén mediados por los IGF.

Factores locales

Los factores locales reguladores de la remodelación ósea son muy numerosos, y constituyen un entramado funcional, en el que unos determinan o modifican la acción de otros¹. Intervienen en el control de la actividad funcional de las células de las *BMU* y son clave para el acoplamiento entre osteoclastos y osteoblastos.

El control local del remodelado óseo se lleva a cabo a través de una serie de factores de crecimiento (*insulina-like*, transformantes de la familia β , fibroblásticos, derivados de las plaquetas) y citocinas (IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, IL-17, factor de necrosis tumoral, factores estimuladores de colonias) de acción autocrina o paracrina^{50,51}. Estos factores locales son producidos por las células óseas, las células del estroma, los monocitos y los linfocitos, pero también se producen en la disolución del osteoide, como en el caso de las proteínas

morfológicas óseas, que estimulan tras la resorción osteoclástica, la acción de los osteoblastos².

Es probable que este fenómeno constituya el sustrato molecular para el acoplamiento entre la reabsorción y la formación dentro de los ciclos de remodelado. La mayoría de los datos que poseemos sobre la acción de los factores locales proceden de estudios *in vitro* por lo que la importancia relativa de cada uno de estos factores *in vivo* se desconoce.

En la regulación del fenómeno de remodelación ósea es de gran importancia el sistema de citocinas conocido como **OPG/RANKL/RANK**¹, que es el mediador de la diferenciación de los osteoclastos y de su interacción con los osteoblastos. Es muy importante en el control de la resorción del hueso ya que muchos mecanismos que controlan la resorción ósea por los osteoclastos, funcionan por medio de este sistema. El descubrimiento del sistema OPG/RANKL/RANK aporta muchísima luz no sólo al conocimiento de la fisiopatología ósea, sino que abre una nueva vía de estudio de posibles herramientas terapéuticas en la lucha frente a las enfermedades óseas.

La *osteoprotegerina* (OPG) es un nuevo miembro de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), codificada por un gen situado en el cromosoma 8q23-24. La OPG se expresa en numerosos tejidos humanos además de en el hueso, en el cual su principal función parece ser la inhibición de la maduración de los osteoclastos y de su activación, tanto *in vivo* como *in vitro*, lo que inhibe la osteolisis.

El RANKL es el ligando de la OPG¹. Se expresa no sólo en tejido óseo sino en médula ósea y tejidos linfáticos. Su principal papel en el hueso es la estimulación de la diferenciación de los osteoclastos, su activación y la inhibición de su apoptosis. El receptor RANK (*Receptor for Activation of Nuclear Factor kappa- B*) se expresa en la membrana de los

osteoclastos maduros. A él se une el RANKL y su activación desencadena una señal en el osteoclasto maduro que le lleva a la diferenciación y activación.

Es un sistema regulador importantísimo del metabolismo óseo, con un equilibrio muy estrecho entre los procesos de formación y resorción. La interacción entre OPG y su receptor RANK es fundamental para un correcto desarrollo de la osteoclastogénesis. Si la regulación de todo el remodelado óseo se ve seriamente influenciada por este sistema, parece lógico pensar que muchas de las patologías óseas que conocemos puedan tener en su génesis trastornos en el mismo; y plantearnos la posibilidad de emplear OPG como una herramienta terapéutica.

Se están realizando intentos para utilizar OPG como limitante de la progresión de la osteolisis; por ejemplo, Ulrich-Vinther usó con éxito un adenovirus como vector portador del gen para la OPG en el ratón⁵². Recientes estudios han demostrado que los estrógenos incrementan la producción de OPG por los osteoblastos y es conocido que en ratas ovariectomizadas la OPG no sólo previene la pérdida ósea sino que incrementa el volumen óseo. Se podría estar, pues, ante un tratamiento efectivo y seguro para la osteoporosis postmenopáusica.

La gran cantidad de estudios que en los últimos años se están desarrollando en torno al sistema OPG/RANKL/RANK no parecen querer limitarse a osteoporosis, enfermedad de Paget u otras alteraciones óseas. La activación de los linfocitos T (como tiene lugar por ejemplo en la artritis reumatoide) conlleva un incremento en la expresión de RANKL, lo cual puede ser la causa de la pérdida ósea en la zona periarticular de las lesiones artríticas inflamatorias.

Esta podría ser la explicación del balance óseo negativo que tiene lugar en muchas enfermedades en las que el sistema inmune juega un papel preponderante, tales como las

leucemias, las metástasis cancerosas o las enfermedades autoinmunes; casos todos éstos que nos abren una nueva vía de estudio más: la del papel de los linfocitos T como reguladores del metabolismo óseo. Todas estas vías de investigación parecen situarnos ante uno de los hallazgos más importantes en el campo de la biología y, muy probablemente, ante una línea terapéutica con un futuro prometedor.

Control central del remodelado óseo

El descubrimiento de que el cerebro controla el remodelado óseo ha proporcionado un nuevo paradigma para la comprensión de la biología ósea. Takeda S. en un artículo de revisión del 2008⁵³ resume las bases genéticas, moleculares y fisiológicas para el control central del remodelado óseo y analiza la futura orientación de este nuevo campo de investigación de la biología neuroesquelética.

En general, se supone que el remodelado óseo está controlado principalmente por mecanismos locales, autocrinos y paracrinos. Sin embargo, el descubrimiento del control central de la masa ósea por la leptina arroja luz sobre una vía novedosa de control de la masa ósea: la osteoporosis se considera no sólo una enfermedad ósea, sino también una enfermedad de las neuronas. De hecho, otros neuropéptidos como el *neuropéptido Y* (NPY), la *proteína CART* (Cocaine- and Amphetamine- Regulated Transcript)⁵⁴ y, más recientemente, la *neuromedina U* (NMU)⁵⁵ han demostrado ser neuropéptidos de regulación ósea. Del mismo modo, el *sistema canabinoide*, conocido por regular la analgesia el apetito y el gasto de energía, también ha demostrado regular la masa ósea *in vivo*^{53, 56, 57}.

El creciente número de estudios que describen “inesperados” fenotipos óseos en ratones mutantes deficientes de neuropéptidos o neurotransmisores han establecido una nueva

área de investigación vinculada a la biología esquelética y neuronal. Sin embargo, todavía quedan importantes cuestiones que abordar referentes a la naturaleza de la señal implicada en el “feedback” del hueso al hipotálamo para que tenga lugar la homeostasis del hueso. Además, la detallada red molecular del hipotálamo que regula el remodelado óseo todavía sigue siendo objeto de estudio. Desde un punto de vista clínico, las vías neuronales que regulan el remodelado óseo constituyen novedosos y atractivos objetivos para el desarrollo de tratamientos anabólicos de la osteoporosis. Considerando la compleja naturaleza de la red neuronal en el hipotálamo, puede resultar difícil modular de forma selectiva la vía de señalización del hipotálamo implicada en el remodelado óseo. En cambio, la manipulación de las señales eferentes que emanan del cerebro dirigidas al hueso, puede resultar más factible⁵³.

VALORACIÓN DEL REMODELADO ÓSEO. MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL REMODELADO

El remodelado óseo puede valorarse de manera directa mediante histomorfometría a partir de la biopsia ósea, o bien de forma indirecta mediante la determinación de una serie de constituyentes de la sangre y de la orina, denominados *marcadores bioquímicos del remodelado óseo*, tanto de la reabsorción como de la formación. Son enzimas u otras proteínas secretadas por los osteoblastos o los osteoclastos, o bien productos que se originan durante la formación o la degradación del colágeno tipo 1 (que es la principal proteína que forma la matriz orgánica del hueso).

Marcadores de reabsorción

El más específico es el valor del **telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I** en suero. Su importancia viene dada, porque se origina con la degradación del colágeno tipo I, el cual supone entre el 90-95% de la matriz orgánica ósea.

Menos específicas son las determinaciones de **piridinolina** y **deoxipiridolina** en orina, que proceden de la degradación del colágeno, pero de cualquier tipo de colágeno, no específicamente del colágeno tipo I. Se han utilizado para controlar la efectividad del tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres menopáusicas, ya que en mujeres sometidas a éste, se normalizan los valores en relación a la situación previa del tratamiento.

Aún menos específica es la determinación de **hidroxiprolina** en orina, ya que su excreción indica la degradación de cualquier tipo de colágeno. Por otra parte, precisa una disciplina por parte del enfermo en la recogida de orina que no siempre se cumple, lo que da lugar a errores en las determinaciones.

También puede emplearse la determinación en suero de **fosfatasa ácida tartrato-resistente**, ya que los osteoblastos la liberan al suero en el proceso de reabsorción ósea^{2,21}.

Marcadores de formación

El más fiable es la determinación en suero del **propéptido carboxi-terminal de procolágeno tipo I**, ya que al formarse el colágeno tipo I aumenta la concentración de este péptido en suero.

También el nivel de **osteocalcina** en suero es valorable, ya que esta proteína es producida por el osteoblasto como parte de la matriz, por lo que su determinación da una idea de la actividad osteoblástica existente.

Por último, la determinación bioquímica más asequible es el nivel en suero de **fosfatasa alcalina**. Puede determinarse la fosfatasa alcalina total o la fosfatasa alcalina ósea^{2,21}.

Nuevos marcadores del remodelado óseo

Respecto a la aplicación de nuevas moléculas como marcadores del remodelado óseo, Buchholz y col⁵⁸ comprobaron, en un estudio experimental con conejos, que el nivel de ATP en la cortical ósea guardaba relación con el grado de reparación ósea. De ahí, su potencial utilidad como marcador bioquímico del remodelado óseo. Este estudio consistía en realizar una osteotomía de tibia y estabilizarla con tornillos. En un grupo cubrían el defecto tisular con un colgajo muscular a los 3 días y en el otro a los 7 días.

Los resultados obtenidos al final del estudio sugerían, por una parte, que el recubrimiento con colgajo muscular puede revascularizar la cortical ósea. Estos hallazgos coinciden con otros trabajos⁵⁹ que dicen que un periodo de tres días es suficiente para que se produzca el recubrimiento muscular, la restauración medular y la reperusión del periostio óseo creándose el revestimiento neo-periostial en 8-16 semanas.

Por otra parte, se observó que el nivel de ATP se correlacionaba con el grado de reparación ósea, de tal manera que después de un recubrimiento temprano con colgajo muscular, la concentración de ATP aumentaba progresivamente hasta la semana 16, retornando eventualmente a los niveles normales. Por el contrario el recubrimiento tardío indujo una disminución lineal de la concentración de ATP.

También se comprobó que los niveles de ATP cortical se correlacionan además con los hallazgos clínicos e histológicos, observándose que la necrosis y la reparación ósea defectuosa se asociaban a niveles bajos de ATP.

Utilidad clínica de los marcadores del remodelado óseo

Los marcadores del remodelado óseo permiten cuantificar la actividad de las células óseas. Son exámenes no invasivos de bajo coste relativo, que pueden repetirse en un mismo paciente. Cuando son desarrollados, aplicados e interpretados correctamente, resultan útiles en la evaluación del metabolismo óseo, la progresión de la pérdida ósea y la eficacia terapéutica.

Sin embargo, debe recordarse que algunos de estos marcadores no tienen especificidad tisular, pudiendo ser influenciados por procesos extra-esqueléticos, tales como patología hepatobiliar o renal. Tampoco tienen especificidad respecto a determinadas enfermedades óseas, sino que más bien traducen cambios globales en el metabolismo óseo.

Según Briot y Roux²², las principales indicaciones de estos marcadores en la práctica clínica son la predicción de riesgo de fractura osteoporótica y el seguimiento de los tratamientos antiosteoporóticos. No obstante, su empleo en la clínica sigue siendo complejo en lo que atañe a la elección del marcador más pertinente y la interpretación de su variación, por lo que precisa de forma invariable la opinión de un especialista en el tema.

LEYES FUNDAMENTALES DEL REMODELADO ÓSEO

Diferentes autores han descrito que si sobre un hueso se modifican las condiciones mecánicas, éste se transforma adaptándose a la nueva situación.

1.-Ley de HUETER-VOLKMAN-DELPECH:

Esta ley establece que los cartílagos de crecimiento vecinos a la fractura mal unida tienden a situarse perpendiculares al eje de carga del segmento correspondiente, modificando

su dirección y normalizando sus inclinaciones con relación a dicho eje. De acuerdo con ésta, en una fractura mal unida, tendrá lugar un crecimiento asimétrico de la fisis, que irá cambiando la orientación de las epífisis vecinas hasta situarse de forma perpendicular al eje mecánico del hueso en cuestión. A este mecanismo se le atribuye el 75% de la remodelación total producida⁶⁰.

2-Ley de ROUX:

En el foco de fractura de un hueso, las fuerzas de tracción que se ejercen sobre él dan lugar a la formación de tejido fibroso. Las fuerzas tangenciales (cizallamiento o fuerzas laterales) que actúan sobre el foco producen tejido cartilaginoso y las fuerzas de presión, tejido óseo. Cuando en el foco de fractura hay combinación de tracción, cizallamiento y presión se produce un callo hipertrófico en forma de peonza con el fin de inmovilizar los fragmentos óseos⁶¹.

3- Ley de WOLFF:

El hueso adapta su morfología a las sollicitaciones biomecánicas que recibe⁶². Los cambios en la función del hueso son seguidos por ciertos cambios definitivos en su arquitectura interna y conformación externa de acuerdo a ciertas leyes matemáticas que incluyen el principio por medio del cual los huesos podrían aumentar o disminuir su masa de acuerdo al tipo y a la magnitud de las fuerzas mecánicas a las que están siendo sometidos.

Al aplicar una fuerza sobre la estructura ósea se producirá una deformación mecánica, en la que el hueso actúa a manera de transductor, transformando la energía mecánica en eléctrica y creando un cambio de potencial con un flujo eléctrico cuyo signo depende de la dirección de la fuerza mecánica a la cual es sometido, favoreciendo de esta manera el proceso de remodelado óseo⁶³.

Al aplicarse el esfuerzo deformante, la parte sometida a compresión permanece con un potencial negativo respecto a la parte sometida a tracción, que va disminuyendo lentamente hasta que la fuerza deformante desaparece⁶⁴. El hueso retorna inmediatamente a su estado normal, pero la parte sometida a tracción llega a ser momentáneamente negativa con respecto al área sometida a compresión y retorna finalmente a su estado de isopolaridad. La amplitud de este potencial depende de la magnitud y frecuencia de la deformación ósea, mientras que su polaridad está determinada por la dirección de la incurvación.

Así, alteraciones en la microestructura y hemodinámica del tejido óseo producidas por los esfuerzos mecánicos, pueden generar patrones de señales o estímulos presumiblemente eléctricos y/o bioquímicos para los cuales las células blanco responden de una manera previamente especificada en el sistema de remodelado.

Aunque no se ha identificado el elemento del hueso responsable de estas propiedades piezoeléctricas, algunos autores^{65, 66} creen posible que sea el colágeno o la interfase colágeno-cristal de apatita, ya que al eliminar la fracción inorgánica de hueso, representada por la hidroxiapatita, se elimina la capacidad de éste para generar potenciales, debido a que el potencial inicial obtenido en huesos por la aplicación de esfuerzos es similar que el de un cristal piezoeléctrico de cuarzo. El efecto de estos cambios de potencial es, con toda probabilidad, una despolarización de las membranas de las células óseas, con una alteración secundaria del flujo iónico a través de la misma, que modifica la actividad metabólica celular. Parece que la compresión por carga de peso es el mejor esfuerzo para desarrollar trabéculas. Sin embargo, el esfuerzo de tracción también puede producirlas.

Hay así hipertrofia de las trabéculas óseas en respuesta a una carga aumentada, concepto por demás interesante y aún en estudio. Bajo ejercicio físico, las trabéculas desviadas levemente de la dirección de compresión, son más estimuladas que aquellas con grandes desviaciones, por lo tanto la sustancia ósea se deposita sobre las primeras,

alineándose en la dirección de la compresión. Mediante este proceso, las trabéculas alineadas pueden absorber gradualmente la carga de todo el hueso, mientras las trabéculas no sometidas a esfuerzos desaparecen gradualmente.

El resultado de este proceso es que solo permanecerán las trabéculas que están en la dirección de la compresión. Para cargas torsionales pequeñas no se induce remodelado, sino que se requieren grandes cargas para inducirlo, aunque es probable que ocurran a un nivel más lento⁶⁷.

REVISIÓN HISTÓRICA DE LOS MODELOS DE LA REMODELACIÓN:

A lo largo de la historia, desde al menos el siglo XVII, muchos científicos han estudiado la relación existente entre la estructura del tejido óseo y las cargas a las que se encuentra sometido. Así, en el siglo XIX, varios autores describieron la relación entre la forma y la función del hueso con gran detalle, pero puede decirse que fue el alemán Julius Wolff el primero que observó que no sólo existe una clara relación entre la estructura ósea y la carga, sino que el hueso, como tejido vivo, es capaz de adaptarse a las alteraciones de estas cargas de acuerdo con leyes matemáticas precisas⁶². Estudios experimentales han verificado posteriormente la validez de la ley de Wolff, mostrando cómo el hueso se adapta a las variaciones de la carga, incluso en estado adulto, gracias a la remodelación ósea^{68,69}.

Los primeros modelos. La ley de Wolf

Parece bastante establecido que fueron los dibujos de la estructura interna de la parte proximal del fémur realizados por el anatomista suizo Von Meyer en 1867⁷⁰ los que realmente marcaron el inicio de la línea de investigación sobre la influencia mecánica en el comportamiento óseo¹⁶. Estos dibujos fueron estudiados por Kart Culmann, matemático suizo (1821-1881), quien observó que las trayectorias de las tensiones principales eran significativamente similares a las propuestas por Von Meyer.

Aunque parecía claro que el alineamiento óseo trabecular estaba regulado por las trayectorias de las tensiones principales, no fue hasta 1870 cuando Wolff⁶² planteó su teoría que fue ampliamente cuestionada por la comunidad científica de la época, incluso por científicos tan importantes como Mohr. Wolff, basándose en el hecho de que las direcciones de tensión principal son perpendiculares, pensaba que las trayectorias del alineamiento óseo trabecular debían hacer intersección de forma perpendicular, criticando los dibujos de Von Meyer, en los que la intersección de las trayectorias formaba ángulos agudos, por lo que propuso un dibujo alternativo en el que las trayectorias incidían formando 90°.

Aunque esta teoría (“*trayectorial theory*”) implicaba un modelo experimental de la respuesta del hueso esponjoso al estado tensional, Wolff tenía en mente un modelo que relacionaba las tensiones y las deformaciones de una manera única, en otras palabras, un modelo constitutivo continuo. Roux⁶¹ incorporó las ideas de Wolff dentro de su teoría estableciendo una “adaptación funcional” de estructuras biológicas y órganos. Dicha adaptación respondía a un problema de optimización de diseño mecánico consistente en lograr la máxima resistencia con mínimo material, que según Roux⁶¹, no sólo se podía aplicar a huesos, sino que a cualquier otro sistema biológico.

En general, este trabajo fue aceptado como prueba matemática de la ley de Wolff. En los años siguientes no aparecieron progresos significativos respecto de la formulación de un modelo matemático de remodelación ósea completo. Surgió un renovado interés durante la década de los sesenta, ante la aparición de los ordenadores y la posibilidad de realizar simulaciones numéricas¹⁶.

En este periodo, aunque muchos investigadores mostraron interés por establecer un modelo constitutivo para la remodelación ósea, fueron Pauwels y Kummer los que retomaron la idea de Roux¹⁶. Pauwels⁷¹ propuso la existencia de un estímulo mecánico que controlaba el estado de hipertrofia o atrofia de la masa ósea. Pequeños valores tensionales provocaban reabsorción, mientras que niveles de tensión superiores implicaban formación. Esta respuesta de retroalimentación fue formulada con posterioridad, de un modo matemático, por Kummer, aunque no desarrolló una ley general continua⁷². Kummer estaba de acuerdo con la idea de que el hueso seguía las trayectorias tensionales⁷³.

La teoría de la flexibilidad adaptativa de Cowin

La primera formulación matemática continua de la remodelación ósea fue propuesta en 1976 por Cowin y Hegedus⁷⁴. En ella consideran la matriz ósea como un material poro-elástico con una fase sólida porosa rodeada por un componente fluido. La remodelación ósea aparecía como consecuencia de reacciones químicas entre la matriz ósea y los fluidos extracelulares. Un interesante resultado de este trabajo fue que la torsión alrededor del eje longitudinal de huesos largos no influía en el comportamiento de remodelación¹⁶.

En un principio, esta teoría de la “flexibilidad adaptativa” fue desarrollada para describir el comportamiento de remodelación del hueso cortical. La hipótesis de partida era suponer que el tejido óseo tiene un estado natural de equilibrio en el que no se produce

remodelación. A partir de las ideas desarrolladas por Frost⁷⁵ se plantea una ley de remodelación ósea interna.

Posteriormente, Cowin presenta en 1992⁷⁶ una nueva formulación continua en la que se establece que la reorientación y los cambios en el comportamiento anisotrópico de la arquitectura trabecular son función de las sollicitaciones mecánicas (tensiones). Con esta idea introdujo el “*fabric tensor*” \mathbf{H} como una medida cuantitativa estereológica del reordenamiento microestructural de las trabéculas y los poros del hueso esponjoso⁷⁷.

Además, relaciona este tensor con las constantes elásticas del hueso, obteniendo la primera formulación matemática de la ley de Wolff. Su modelo se basa en que la condición de equilibrio de remodelación se obtiene cuando las direcciones principales del material óseo se encuentran alineadas con las direcciones principales del tensor deformación que, a su vez, quedará alineado con las del tensor de tensiones¹⁶.

Los parámetros que Cowin utiliza para cuantificar la arquitectura trabecular son el porcentaje de volumen sólido del hueso esponjoso, que puede variar entre 0 (material completamente vacío) y 1 (matriz ósea sin poros), y el “*fabric tensor*”. Este tensor es un tensor de segundo orden, definido positivo, cuyos ejes principales son coincidentes con las direcciones principales de las trabéculas y cuyos autovalores son proporcionales a la cantidad de masa de la estructura trabecular asociada a dicha dirección principal¹⁶. Cowin determina el “*fabric tensor*” utilizando el método MIL, o de la longitud de intersección promedio^{78,79}.

Cowin consideró como principal objetivo de la remodelación el mantenimiento de la deformación en un rango aceptable para el tejido óseo⁷⁶. Definió entonces el equilibrio de remodelación como el conjunto de condiciones en las que no se produce reordenamiento de la

arquitectura trabecular, ni formación o reabsorción del tejido óseo esponjoso, planteando dos condiciones de equilibrio: una de la cantidad de volumen de hueso y otra del reordenamiento anisótropo.

Este modelo plantea una formulación excesivamente complicada y necesita de una gran cantidad de variables para que quede completamente definido. Por esta razón se han resuelto tan sólo problemas muy sencillos de regiones homogéneas de hueso mediante métodos analíticos⁷⁶, no pudiendo abordar otros problemas más complejos, asimismo por falta de datos de los parámetros. Además, este modelo presenta un inconveniente adicional, ya que no incorpora ningún efecto de los procesos biológicos a nivel celular: superficie efectiva, acción de osteoblastos y osteoclastos, etc.

El concepto de “auto-optimación” de Carter

En una serie de trabajos, Carter y sus colaboradores introdujeron una fórmula matemática de una adaptación funcional del hueso trabecular, basada en un concepto de *auto-optimización*⁸⁰⁻⁸¹. De acuerdo con Frost y Pauwels^{69,71}, que propusieron que un cierto estímulo debe estar presente en el tejido óseo de manera que cuando este estímulo se encuentra entre unos ciertos niveles se alcanza un estado *cuasi*-estacionario de remodelación ósea nula, Carter y colaboradores⁸⁰ propusieron un estímulo proporcional a una cierta tensión efectiva que tiene en cuenta la influencia de la historia completa de carga durante un cierto periodo de tiempo. Dicha tensión efectiva es una función del estado tensional local correspondiente a cada caso de carga a través de la densidad de energía de deformación y de la densidad local¹⁶.

Se supone entonces que la remodelación ósea ha de ser tal, que la adaptación funcional maximiza la rigidez con la menor cantidad de masa ósea. De hecho, Fyhrie y

Carter⁸² propusieron un modelo matemático, que era capaz de predecir la orientación trabecular y densidad aparente del hueso esponjoso a partir del *stress* soportado por el hueso, entendido el *stress* como fuerza por unidad de superficie numéricas¹⁶.

El modelo isótropo de Huiques

A partir de las ideas propuestas por Cowin y Carter, Huiques y colaboradores⁸³ plantean en 1987 un modelo de *remodelación ósea adaptativa* utilizando la deformación como variable de control del proceso. Además, suponen una relación no lineal entre la respuesta adaptativa del hueso y el estímulo, incorporando una idea de Carter (1984)⁸⁴ en la que se sugiere que el hueso es “perezoso” a la hora de adaptarse ante el estímulo mecánico. Para ello introduce el concepto de “zona muerta” o “zona de equilibrio”.

En trabajos posteriores, Weinans⁸⁵ caracteriza el comportamiento mecánico del hueso utilizando la densidad aparente, de manera similar a otros modelos (Fyhrie y Carter 1986⁸², Carter 1989⁸¹, Beaupré 1990^{86,87}). La variación de la densidad aparente del hueso se puede describir a través de una función objetivo “F”, que depende a su vez de la densidad aparente y de la energía de deformación adscrita a cada caso de carga. La principal limitación de este modelo es su carácter isótropo¹⁶.

Estado actual de los modelos de remodelación

Muchos son los modelos que se han desarrollado durante los últimos años y se están planteando en la actualidad (Beaupré 1990^{86,87}; Jacobs 1994⁸⁸, 1997⁸⁹; Prendergast y Taylor, 1994⁹⁰; Fyhrie y Schaffler, 1995⁹¹; Terrier y col, 1997⁹²; Mikic y Carter, 1995⁹³; Stülpner y col, 1997⁹⁴; Luo y col, 1995⁹⁵; Rodrigues y col⁹⁶).

Uno de los más aceptados es el *modelo de Stanford de Remodelación Ósea Isotrópica* (Jacobs, 1994)⁸⁸, por su generalidad e interesantes conceptos biológicos que incorpora, por lo que se explicará posteriormente con mayor detalle. Este modelo está basado fundamentalmente en los trabajos realizados por Beaupré (1990^{86,87}) y Carter (1987⁸⁰, 1989⁸¹) siendo, a su vez, una generalización del modelo isótropo de Huiques⁸³.

Otros modelos se basan en la idea de que el hueso se adapta para obtener una resistencia óptima regulando el daño generado a nivel microestructural (Prendergast y Taylor 1994⁹⁰). En un trabajo posterior, Prendergast y Huiques (1996)⁹⁷ realizan un estudio en el que muestran que existe una correlación entre la acumulación de daño en el sentido propuesto por Prendergast y la iniciación de reabsorción. Jacobs y colaboradores (1994⁸⁸, 1997⁸⁹) proponen que la respuesta adaptativa del hueso es globalmente eficiente desde el punto de vista estructural, lo que implica la necesidad de un proceso de regulación local. Con este principio, se plantea una formulación completamente anisótropa, continuación natural de la formulación isótropa de Stanford, incorporando la anisotropía.

Rodrigues y col.⁹⁶ han propuesto una formulación basada en la optimización global-local de estructuras de materiales porosos. Para ello suponen la existencia de dos escalas, trabajando con variables adscritas a cada una de ellas: una macro caracterizada por una longitud característica igual a la estructura del hueso, y una escala local definida por una longitud característica igual al tamaño de una trabécula¹⁶.

La distribución de la densidad aparente a nivel macro depende de la distribución de la microdensidad local. Posteriormente se plantea un problema de optimización donde se pretende obtener la minimización de la matriz de flexibilidad de la estructura (inversa de la

matriz de rigidez). En este trabajo se obtienen resultados interesantes, pero los conseguidos a nivel microestructural no representan los detalles del hueso esponjoso, es decir, la escala micro no es representativa de la realidad, perdiendo gran parte de su interés¹⁶.

Fernandes, Rodrigues y Jacobs (1999)⁹⁸ presentan otro trabajo con una idea similar, intentando definir un modelo de adaptación ósea basado en las ideas propuestas por Wolff a partir de un proceso de optimización global. Consideran que la microestructura del hueso está formada por una repetición de pequeños agujeros prismáticos, con los que se puede reproducir la anisotropía. De manera análoga, plantean un problema de optimización en el que se busca minimizar la flexibilidad estructural sujeta a restricciones sobre el volumen. Las características del modelo y los resultados del mismo son similares a los del caso anterior.

Modelo isótropo de Stanford

En este modelo de remodelación se considera una condición de remodelación homeostática a nivel local (Carter y col, 1987⁸⁰, Fyhrie y Carter, 1986⁸², Frost, 1987⁷⁵), es decir, que el tejido óseo, para mantener sus características, necesita un cierto nivel de estímulo mecánico e intenta siempre autorregularse para mantener dicho nivel, de modo que si se encuentra sometido a un estado tensional superior modifica sus propiedades mecánicas incrementándolas, para reducir ese nivel de estímulo mecánico, mientras que cuando el estado tensional es inferior, el hueso disminuye sus características mecánicas con el fin de alcanzar, de nuevo, ese nivel¹⁶.

El objetivo global del hueso es pues, según este modelo, homogeneizar el valor del estímulo mecánico local en todos los puntos del mismo. Se supone pues que la respuesta ósea local está relacionada directamente con el efecto provocado por la carga, que hace que no se

cumpla la condición homeostática. Esta condición se define por un escalar (magnitud física que puede expresarse con un único número invariable en cualquier sistema de referencia), que cuantifica el estímulo mecánico local, que se comparará con un valor de referencia. Este escalar se denomina estímulo tensional diario a nivel de tejido (*daily tissue level stress stimulus*)¹⁶.

Se observa pues que la remodelación depende del componente cíclico de las tensiones y de la historia de carga, siendo importante caracterizar la carga de un modo sencillo para facilitar la formulación (Jacobs⁸⁹).

Las cargas a las que está sometido un hueso generan en éste un estado tensional y de deformación que varía con el tiempo de una manera compleja y en espacios de tiempo muy pequeños. La respuesta del hueso, por el contrario, es mucho más lenta que la carga que induce a la respuesta homeostática (por ejemplo, en el caso típico de caminar, el paso es un proceso cíclico que ocurre en segundos, y la dinámica de una carga de impacto es mucho más rápida, cuando las escalas temporales de respuesta ósea son al menos de días). Debido a ello es conveniente caracterizar la historia de carga con unos tensores de tensiones y deformaciones que no cambien en la pequeña escala de tiempos de las cargas aplicadas¹⁶.

De esta manera, las tensiones y deformaciones instantáneas se sustituyen por cantidades que son casi estáticas o varían en una escala de tiempo mucho mayor, pero que incluyen los aspectos de las historias de carga que son relevantes para la remodelación. El valor del incremento de tiempo que se toma para promediar las tensiones y deformaciones tiene un efecto despreciable en la remodelación, siempre que no sea excesivamente grande o pequeño. Para que la descripción y parametrización de las tensiones y deformaciones sean útiles, es necesario condensarlas en el mínimo de información posible.

Por ello la historia de carga se suele resumir en un pequeño número de actividades o casos de carga similares, según la influencia que pueden ejercer en la remodelación ósea¹⁶. La primera hipótesis de partida que habitualmente se considera para poder realizar dicho agrupamiento es que el orden de aplicación de los casos de carga no influye en la respuesta adaptativa del hueso, lo que parece bastante lógico dada la diferente escala de tiempo entre ambos procesos ya comentada. Las cargas se agrupan, por tanto, de modo que aquellas que originan comportamientos de remodelación semejantes pertenecen al mismo grupo y las que no influyen significativamente en la respuesta ósea son despreciadas¹⁶.

REMODELACIÓN ÓSEA ADAPTATIVA

El hueso como tejido vivo, tiene la capacidad de adaptarse en respuesta a la situación mecánica a la que se encuentra solicitado, modificando su geometría externa y su estructura interna. Este proceso adaptativo se conoce como ***remodelación ósea adaptativa***. Existen dos tipos de remodelación: remodelación *externa*, en la que la forma o geometría externa cambia con el tiempo y la remodelación *interna*, en la que las propiedades mecánicas internas del tejido varían con el tiempo sin alterar su forma. Estos procesos suceden simultáneamente y las diferencias entre ambos no son aparentes^{16,99}.

Este fenómeno de remodelación es estudiado cada día más por la comunidad científica dada la capacidad del hueso para adaptarse mecánicamente a la historia de cargas a las que se encuentra sometido y al considerar los cambios en la distribución de los esfuerzos debidos a la colocación de un implante. Las técnicas de diseño y tratamiento con prótesis experimentan rápidos progresos gracias a la integración entre médicos e ingenieros; esto permite que mediante modelos matemáticos y herramientas tecnológicas se simulen comportamientos reales del cuerpo ante prótesis artificiales o procesos biológicos que intervienen cuando el

organismo detecta un cuerpo extraño o una discontinuidad en el hueso, como sucede en la interfaz hueso-prótesis.

Un gran esfuerzo se ha realizado para estudiar y simular, por ejemplo, el efecto llamado "*stress-shielding*" o "*puenteo de fuerzas*", que ocurre cuando las fuerzas que soporta el sistema prótesis-hueso son absorbidas por el implante metálico que es más rígido que el hueso, lo que disminuye las fuerzas que soporta normalmente el hueso adyacente al implante. Al disminuir las cargas sobre el hueso se produce una reacción adaptativa del hueso ante este estímulo, generando un efecto de osteopenia o pérdida de la masa ósea alrededor de la prótesis, lo cual puede conducir al aflojamiento del implante⁹⁹.

Sin embargo, esta respuesta adaptativa del hueso o remodelado óseo, es estimulada no solo por los cambios en la distribución de los esfuerzos debidos a la prótesis o por el sometimiento del hueso a cargas cíclicas; un efecto muy importante juegan también los cambios hormonales o los medicamentos dirigidos a mejorar la calidad ósea de los pacientes.

MATERIALES SUPERELÁSTICOS Y CON MEMORIA DE FORMA

Se define **biomaterial**¹⁰⁰ como una sustancia biocompatible, natural o sintética, o una combinación de sustancias que puestas en contacto con los tejidos vivos o los fluidos biológicos, no afectan de forma adversa a los constituyentes biológicos del conjunto del organismo. Otra definición de biomaterial considera que es aquel material diseñado para actuar interfacialmente con sistemas biológicos con el fin de evaluar, tratar, aumentar o sustituir algún tejido, órgano o función del cuerpo.

La **biocompatibilidad**¹⁰⁰ se define como la tolerancia biológica local de un determinado material, que se manifiesta por la ausencia de respuesta inflamatoria aguda o crónica, o por su incorporación durante un período de tiempo tras su implantación, así como la ausencia de efectos deletéreos sobre tejidos distantes al lugar de implantación.

La *biocompatibilidad* es una característica de suma importancia a la hora de escoger un biomaterial. En sentido estricto es difícil encontrar una definición global válida para biocompatibilidad. En 1988, Williams¹⁰¹ describió este término como “la habilidad de un material para llevar a cabo una aplicación específica en el receptor con una respuesta adecuada”. Esta definición engloba de por sí la gran variedad de interacciones posibles entre el biomaterial y el receptor, no centrándose sólo en la toxicidad u otros efectos perniciosos que pudiera presentar el receptor del biomaterial. Una definición más concreta fue propuesta en 1998 por Wintermantel¹⁰², quien definió la biocompatibilidad como “la compatibilidad a nivel de estructura y superficie entre un sistema técnico y otro biológico, donde la parte estructural está gobernada por las propiedades mecánicas, y la compatibilidad a nivel de superficie por las propiedades físicas, químicas, biológicas y morfológicas de la superficie del biomaterial”. La biocompatibilidad se puede definir pues como la aceptación biológica de materiales no vivos (biomateriales) por parte de los tejidos susceptibles de estar en contacto con ellos.

Se puede afirmar que lo más importante de un biomaterial es que sea biocompatible. Para evaluar esta propiedad se han establecido ensayos normalizados que permiten determinar los grados de compatibilidad o en su caso de toxicidad⁷. Esta compatibilidad puede ser analizada desde varios niveles de interacción, como son la interacción entre el material y los tejidos, la reacción resultante de la degradación del material y, por otra parte, los factores mecánicos (elasticidad, tenacidad, etc.).

La implantación de un biomaterial supone una lesión en los tejidos vivos, reaccionando éstos frente a la lesión. La primera reacción es una inflamación, a la que sigue un proceso reparador y finalmente la cicatrización de la incisión. El proceso inflamatorio consta de dos etapas. En primer lugar se produce una inflamación aguda como respuesta inmediata a la lesión, apareciendo dilataciones vasculares, con aumento de la permeabilidad capilar. En esta etapa las células sanguíneas fagocitan las sustancias extrañas. Posteriormente se produce la inflamación crónica siendo ésta una respuesta exudativa en la que predominan los fibroblastos, acompañados de leucocitos y macrófagos. En el proceso reparador las células que por excelencia están presentes son los fibroblastos. La cicatrización lleva consigo una exudación de leucocitos (neutrófilos) que protegen al cuerpo de microorganismos y, posteriormente, aparece la fibrina portando células de tejido conectivo⁷.

Realmente la presencia de un biomaterial no debería modificar de forma significativa las características y la secuencia de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, se producen inevitablemente interacciones que alteran la respuesta tisular a causa de la composición química y textura específicas del biomaterial y de la acción sobre él de determinados mediadores de acción biodegradante. Se admite que todos los biomateriales producen en mayor o menor grado reacciones titulares “negativas” y se acepta, en consecuencia, que el término *biocompatibilidad* debe ser considerado relativamente¹⁰³.

La respuesta del tejido conectivo a la implantación puede producir una fibrosis mínima, que sería el caso de un sólido monolítico no tóxico, no habiendo degradación de tejidos y siendo el proceso inflamatorio de respuesta semejante al de cicatrización de una incisión. Sin embargo, la presencia del implante prolonga el proceso inflamatorio y de reparación, produciéndose desviaciones de la respuesta fibrótica mínima, lo que da lugar a la formación de una *cápsula fibrótica*, debida a una reacción continuada consecuencia de una reacción fibrosa con presencia de macrófagos. También puede darse el caso de una reacción

continuada consecuencia de una reacción mínima, pero muy prolongada, debida a los productos de corrosión, degradación o abrasión. En este caso se aprecian fibroblastos y fagocitos provocando la presencia de un granuloma, asociado a la presencia de edema y células gigantes⁷.

La respuesta de los tejidos duros a la implantación depende del hueso y la relación entre el hueso y el implante, pero en todos los casos tiende hacia un crecimiento o remodelación ósea⁷.

El Nitinol (NiTi) es una aleación equiatómica de Níquel y Titanio descubierta en el *US Naval Ordnance Laboratory*¹⁰⁴, que pertenece al grupo de **materiales con memoria de forma** (*SMA: Shape Memory Alloys*). Básicamente, estas aleaciones tienen la propiedad de recuperar una forma previamente definida cuando al material se le somete a un tratamiento térmico adecuado. Asociado a este comportamiento, el material presenta una *superelasticidad* que le confiere la propiedad de soportar grandes deformaciones elásticas con tensiones relativamente pequeñas. Puede alcanzar deformaciones elásticas de alrededor del 8%¹⁰⁵. Junto a estas propiedades, el material presenta características mecánicas importantes como una alta *anelasticidad*, tensión de descarga constante, deformación plástica uniforme y resistencia al plegamiento.

Las SMA (Shape Memory Alloy) a base de Ni-Ti son aleaciones equiatómicas o cuasi-equiatómicas que se caracterizan por poseer básicamente dos estructuras cristalográficas distintas, denominadas martensita y austenita, existiendo una u otra en función de la temperatura y de la tensión aplicada sobre el material¹⁰⁶. El rango de temperatura de transformación comienza aproximadamente en -80° C y termina generalmente por debajo de los 100° C. Sin embargo, este rango, así como las propiedades mecánicas de la aleación dependen de su composición química, su historia térmica y su trabajo en frío.

Al aumentar el porcentaje de níquel en la aleación en rangos de menos del 1% disminuye la temperatura a la que se transforma en fase austenítica. Es suficiente con que en vez de 50% Níquel en la aleación haya 49 % ó 51% para que cambie notablemente la temperatura a la que pasamos de fase martensita a austenita.

La transformación sin difusión trae aparejado dos efectos: la capacidad del material para retornar a una configuración preestablecida tras el calentamiento del mismo (memoria de forma), y la capacidad de soportar deformaciones del orden del 8-10% de forma totalmente elástica sin deformación (superelasticidad), a diferencia de los metales normales como el acero que sólo soportan una deformación elástica entorno al 0,8%. Cabe destacar que los comportamientos de memoria de forma y superelasticidad son en realidad consecuencias del mismo tipo de transformación sin difusión, que ocurre debido a distintas energías de activación. En el caso de la memoria de forma, ésta es de origen térmico, mientras que en el caso de la superelasticidad la energía de activación tiene como origen las tensiones desarrolladas en el seno del material.

La mayoría de las aleaciones con memoria de forma tienen composiciones en las cuales la estructura cristalográfica puede cambiar de manera reversible y repetible desde una temperatura de fase más alta a una de menor simetría debido a un cambio muy pequeño de la temperatura.

Los materiales con memoria de forma presentan dos fases diferentes: la fase de baja temperatura se denomina martensita y la de alta austenita. A diferencia de los aceros, en este tipo de materiales la fase martensita presenta niveles más bajos de dureza y resistencia, un módulo elástico inferior y es más dúctil y fácil de trabajar que la austenita. El fundamento del efecto de memoria de forma está asociado a la transformación que tiene lugar entre esas dos fases.

Desde el punto de vista de la estructura atómica, la martensita se adapta a la forma inicial de la austenita por un mecanismo de autoacomodo denominado maclado. Si la martensita se deforma a continuación por aplicación de una fuerza o una carga, se produce un desplazamiento de los átomos, creciendo unas regiones a costa de las otras; es lo que se denomina demaclado. Este proceso se traduce en un cambio de forma exterior de la pieza

El calentamiento posterior de esta martensita deformada por demaclado total o parcial sólo tiene una posibilidad de pasar a austenita, lo que implica, y esto es lo fundamental, volver también a la forma exterior original. En definitiva, calentando la martensita con cualquier grado de demaclado y con la deformación que se haya producido, se obtendrá siempre la misma fase austenítica, con la forma exterior original. Se podría decir que los materiales con memoria de forma presentan la característica de recordar una forma previamente establecida, incluso después de soportar severas deformaciones¹⁰⁷.

La plasticidad lleva asociada la irreversibilidad y una gran histéresis térmica entre la transformación directa ($A \rightarrow M$) e inversa ($M \rightarrow A$), como las que acaecen en los aceros, a diferencia de la transformación martensítica termoelástica del nitinol, en que la histéresis es pequeña ($\approx 10^\circ \text{C}$)⁷.

El efecto *memoria de forma* se caracteriza por la capacidad del material de recordar su forma original después de haber sufrido una determinada deformación. Consiste en que el material con estructura martensítica se puede deformar plásticamente por debajo de la temperatura A_s (temperatura de comienzo de la retransformación), pudiendo recobrar su forma original por un simple calentamiento por encima de A_f (temperatura final de la retransformación). Como consecuencia también de esta transformación martensítica, el Nitinol es una aleación dotada de *superelasticidad* (o comportamiento “*rubber – like*”), lo que le confiere la propiedad de soportar grandes deformaciones elásticas con tensiones relativamente pequeñas. Esto se debe a la aparición de placas martensíticas inducidas por tensión y por la reorientación de dichas placas⁷.

Al comenzar un ciclo de calentamiento del nitinol, el material se encuentra en la fase martensítica. Con un pico de transformación a 50° C (esta temperatura es muy variable en función de la composición de níquel y titanio de la aleación). Con un As: 29.5° C (temperatura de inicio de la transformación de martensita a austenita) y Af: 62° C (temperatura final de transformación en austenita), entre estas dos temperaturas las dos fases coexisten. Al reducir gradualmente la temperatura desde 100 a -70°C se puede apreciar la transformación inversa, es decir comienza en estado austenítico y termina en estado martensítico, previo paso por una fase intermedia (fase R o romboédrica). Estas dos transiciones son exotérmicas. En la fase austenítica la superelasticidad responde a la capacidad de la aleación de para sobrellevar una deformación totalmente recuperable del orden del 8-10%. Otro punto importante a destacar es que las transformaciones de austenita a martensita y viceversa progresan con un nivel de tensión prácticamente constante.¹²⁷

Las propiedades de memoria de forma y de superelasticidad están asociadas a una transformación de fase en estado sólido, llamada *transformación martensítica termoelástica*. Se utiliza el término de austenita o fase beta, para la fase madre, estable a altas temperaturas, y el término de martensita para la fase que proviene de la austenita por una transformación martensítica. La martensita es también la fase estable a bajas temperaturas.

Las temperaturas de transformación de una aleación con memoria de forma son a menudo utilizadas para caracterizar el material. Las temperaturas Ms y Mf (*Martensite Start* y *Martensite Finish*) se refieren respectivamente a las temperaturas de inicio y de fin de la transformación en martensita, y las temperaturas As y Af (*Austenite Start* y *Austenite Finish*) a las temperaturas de inicio y fin de la transformación en austenita.

Concretamente Ms es la temperatura a la que, enfriando desde altas temperaturas donde la fase austenítica es la fase estable, la martensita empieza a ser más estable. Entre Ms y Mf hay coexistencia de las dos fases, y por debajo de Mf solo habrá martensita. Del mismo

modo ocurre con las temperaturas A_s y A_f . Por encima de A_f toda la aleación estará en fase Austenítica. Si un material con memoria de forma se somete a una deformidad plástica, este material será capaz de volver a su forma original por un simple calentamiento por encima de A_f .

En las aleaciones con memoria de forma se puede detener el movimiento de la interfase martensita-austenita manteniendo la temperatura constante, pero si se disminuye de nuevo la temperatura, la interfase vuelve a avanzar.

La transformación martensítica de los materiales con memoria de forma es termoelástica por varias razones. Los materiales con memoria de forma tienen una histéresis térmica pequeña (las temperaturas de transformación difieren según estemos calentando o enfriando), del orden de unos 20-40 °C que está asociada con la transformación martensítica, con lo cual es fácil revertir la transformación.

La *transformación martensítica termoelástica* es una transformación en estado sólido sin fenómenos de difusión. No se requiere un movimiento a largo alcance de los átomos, sino que los átomos se redistribuyen conjuntamente en una red cristalina más estable. Es un desplazamiento colectivo y cooperativo, de pequeña distancia, de los átomos respecto a los parámetros de la red cristalina. No se cambia la composición química de la matriz, y como no hay migración de átomos, la evolución es en la mayor parte de los casos independiente del tiempo, solamente depende de la temperatura. La transformación de austenita a martensita es exotérmica.

Al principio esta potencialidad del Nitinol no se vio reflejada de una manera extensa en aplicaciones en diversos sectores tecnológicos¹⁰⁸. La causas se asociaban a su complejo comportamiento termomecánico, a la dificultad de recoger este comportamiento en programas de simulación de elementos finitos (y por lo tanto en el diseño de dispositivos), a

las pocas pre-formas disponibles en el mercado y a la dificultad intrínseca de su tecnología de conformado¹⁰⁹.

Estos factores, junto a su precio alto, han contribuido a una ralentización en su introducción industrial, tendencia que ha experimentado un fuerte cambio en los últimos años, al solventarse parcialmente los problemas anteriores. La celebración de la *“First European Conference on Shape Memory Alloys and Superelastic Technologies”* en Amberes en 1999, confirmó este cambio y mostró las tendencias de su uso en la Industria¹¹⁰.

De todos los materiales de memoria de forma disponibles, FePt, AuCd, AgCd, CuZn, CuZnAl, CuAlMn, CuAlNi y NiTi, el Nitinol y sus aleaciones presentan la ventaja adicional de su biocompatibilidad^{111,112}. La baja toxicidad de este material y su poca tendencia a la ionización, producto de la capa pasivada de Ti O₂ que lo recubre, han sido confirmadas con la aceptación por la FDA como material de clase II.

Este hecho implica que el NiTi puede competir en prótesis y dispositivos utilizados en Medicina¹¹³, en particular en Traumatología, Ortodoncia y Radiología Intervencionista, con otros materiales metálicos biocompatibles como los aceros 316L, 316LVM, el titanio y sus aleaciones o la aleación CoCrMo. Por otra parte, el que la superelasticidad o la memoria de forma sean efectos más acusados en el NiTi que en otras SMA, ha extendido también la aplicación a diversos sectores industriales^{114,115}.

-En **Cardiología y Radiología Intervencionista** los stents^{116,117} que usan para las dilataciones de las arterias coronarias son de Nitinol. De esta manera tienden a mantener la apertura del vaso por su memoria de forma y la capacidad que tiene de recuperarla gracias a su superelasticidad.

-En **Ortodoncia** se utilizan férulas de Nitinol para mejorar las correcciones dentarias de las férulas ortognáticas fabricadas con otros materiales que no tienen tanta capacidad de recuperar la forma preconcebida¹¹⁸.

-En **Traumatología** se han diseñado múltiples grapas de compresión semirrígida¹¹⁹ para fijación de fracturas y osteotomías aprovechando la memoria de forma del Nitinol, que con el aumento de temperatura tiende a recuperar aun más su forma original favoreciendo así la reducción y compresión del foco de fractura u osteotomía.

-En **Cirugía Cardíaca y Cirugía Torácica** se utilizan para favorecer la consolidación de las esternotomías medias que son necesarias para el abordaje centro-torácico¹²⁰. Además son una opción muy interesante en la infección de la herida quirúrgica y mediastinitis consecuente, ya que permiten la reosteosíntesis poco invasiva tras el tratamiento de la infección con VAC (dispositivo que proporciona un vacío para conseguir la aspiración de las secreciones de la herida, y así acelerar la granulación de la zona superficial infectada)¹²¹.

-También han sido diseñados **arpones de anclaje óseos**¹²², que son un modelo de taco de fijación ósea basado en el comportamiento superelástico de la fase austenítica (sin superar la tensión de transformación a martensita donde se pierde la superelasticidad). Gracias a su diseño, propiedades y características, se consigue la implantación directa, mejorar la capacidad de anclaje y reducir los costes.

El comportamiento superelástico de la aleación, permite soportar deformaciones muy grandes sin que existan deformaciones plásticas, lográndose así la introducción del anclaje, con un agujero de mínimas dimensiones, en la zona subcortical y la recuperación de su forma inicial.

-Férulas para corrección ortopédica de patologías digitales¹²³:

Las fuerzas que mueven las articulaciones durante la corrección ortopédica y/o el tratamiento rehabilitador, proceden por lo general del paciente (fuerzas funcionales) o del ortopédico y/o el paciente activando los componentes del aparato ortésico. La misión de las férulas ortopédicas es básicamente liberar la fuerza que posean por diseño o bien mantener una tensión constante, de un modo determinado sobre articulaciones y estimular de este modo los cambios hísticos que permiten la elongación de las estructuras capsulares y ligamentarias hasta conseguir la corrección de la deformidad. Ahora bien, es necesario ir cambiando progresivamente las ortesis con tensión creciente para conseguir los objetivos.

Hasta ahora se han utilizado ortesis de aluminio, materiales termoplásticos y resinas, que ceden progresivamente la forma dada y además, obligan a remodelar la férula periódicamente cada 3-4 días, según el tipo de patología y grado de deformidad.

El control que se obtiene con las aleaciones de NiTi sobre las fuerzas que se aplican en las articulaciones permite un avance importante en el tratamiento ortopédico de las deformidades y en el tratamiento rehabilitador funcional de las articulaciones. Las ventajas son las siguientes:

- Superan la función correctora de las férulas pasivas, debido a que estas aleaciones ejercen unas tensiones constantes durante largos periodos de tiempo hasta recuperar la posición original
- Evitan el cambio progresivo de las ortesis con tensión creciente para conseguir los objetivos
- Mejoran el ajuste inicial y, por lo tanto, potencian el efecto corrector.

HIPÓTESIS DE TRABAJO:

En el remodelado óseo pueden influir, dentro de los factores mecánicos, los materiales con memoria de forma, que actuando en un hueso en crecimiento pueden modificar su remodelado fisiológico.

Mediante un estudio experimental aleatorizado con conejos machos de Nueva Zelanda, esqueléticamente inmaduros comprobaremos que la capacidad de inducir remodelación ósea del fémur mediante la implantación endomedular de clavos de Níquel-Titanio (NiTi) es superior a la de los clavos de acero. A su vez, estudiaremos las posibles diferencias resultantes entre el empleo de clavos macizos o tubulares con ambos materiales.

Esta remodelación ósea será cuantificada midiendo el cambio de ángulo del antecurvatum fisiológico del fémur medido en el plano lateral mediante radiografías de los fémures intervenidos comparándolos con los contralaterales que nos servirán de control.

MATERIAL Y MÉTODOS:

1.-Animal de experimentación

Como animal de experimentación se utilizó el conejo de Nueva Zelanda, por ser éste un animal usado habitualmente para este tipo de estudios y por la gran facilidad para la obtención de una muestra homogénea. El grupo de trabajo tiene amplia experiencia en el manejo y cuidados de este animal.

La edad de los animales en el momento de la intervención era de 2,5 meses, garantizando de esta forma la inmadurez esquelética de éstos, de acuerdo con la fórmula propuesta por Cañadell ¹²⁴ y utilizada por González Herranz ¹²⁵, según la cual, la edad en días del conejo multiplicada por 0,11 es igual a la edad en años del humano (8,25 años). Así asegurábamos una gran capacidad de remodelación ósea.



Fig 5: Conejo albino de Nueva Zelanda utilizado en la fase experimental

El fémur de estos animales presenta un *antecurvatum* fisiológico, que se pretendió modificar con el material probado.

2.-GRUPOS DE EXPERIMENTACIÓN

Se emplearon un total de 25 animales distribuidos en 5 grupos de experimentación de 5 individuos cada uno, agrupados de forma aleatoria.

-**1er grupo** de conejos: se les implantó un tubo (clavo hueco) de acero (AISI 316L) de 2,2 mm de diámetro externo y 1,7 mm de diámetro interno (0,5 mm de espesor de pared).

A este grupo se asignaron aleatoriamente los conejos identificados con los números:

1, 2, 16, 17 y 18

-**2º grupo** de conejos: se les implantó un tubo (clavo hueco) de Nitinol de 2,178 mm de diámetro externo y 1,68 mm de diámetro interno (0,498 mm de espesor de pared).

A este grupo se asignaron aleatoriamente los conejos identificados con los números:

3, 4, 19, 20 y 23

-**3º grupo** de conejos: se les implantó un tubo (clavo hueco) de Nitinol de 2,2 mm de diámetro externo y 1,55 de diámetro interno (0,65 mm de espesor de pared).

A este grupo se asignaron aleatoriamente los conejos identificados con los números:

5, 6, 21,22, y 25

-**4º grupo** de conejos: se les implantó una barra (clavo macizo) de Nitinol de 2,31mm de diámetro. A este grupo se asignaron aleatoriamente los conejos identificados con los números: **7, 8, 11, 12 y 24**

-**5º grupo** de conejos: se les implantó una barra (clavo macizo) de acero (AISI 316L) de 2,3 mm de diámetro. A este grupo se asignaron aleatoriamente los conejos identificados con los números: **9, 10 13, 14 y 15**



Fig 6: Visión de los implantes: dos clavos macizos (barras) a la izquierda y tres huecos (tubos) de acero y níquel-titanio a la derecha.

3.-MATERIALES IMPLANTADOS

Los implantes fueron seleccionados en función de la existencia en el mercado de clavos macizos o huecos de los materiales elegidos con diámetros similares, para permitir su implantación en el canal medular del animal de experimentación utilizado (Figura 6 y 7).

Los clavos se mantuvieron empaquetados en condiciones de esterilidad y a una temperatura de -10°C en una cámara frigorífica hasta el momento inmediatamente antes de la implantación en cada conejo para asegurar el estado **en fase martensítica** de los clavos de Nitinol. De esta forma el Nitinol era más maleable facilitando la introducción en el canal endomedular del fémur.

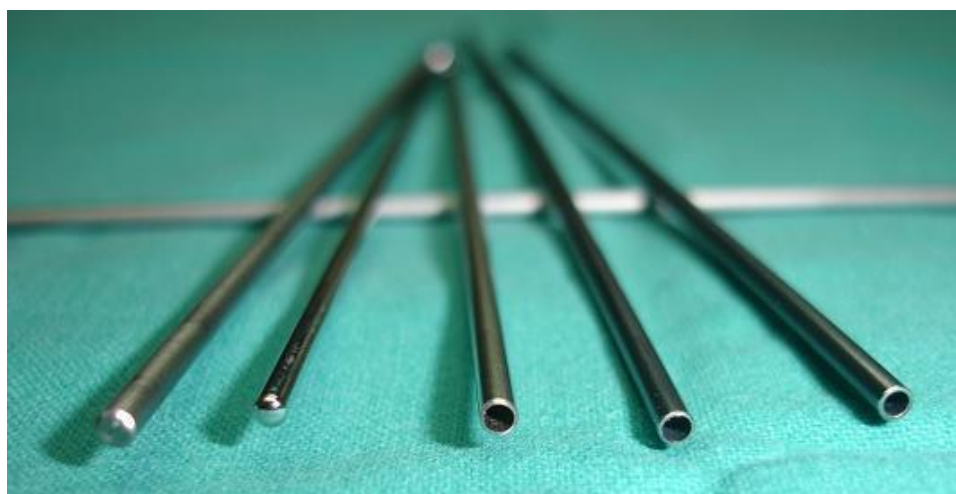


Fig 7: Detalle de los clavos macizos y huecos

4.-TÉCNICA QUIRÚRGICA

Preoperatorio:

Los conejos, procedentes de una granja de crianza oficialmente homologada, fueron llevados al estabulario un día antes de la intervención. Allí fueron identificados, medidos y pesados. Previamente a la intervención se procedió a rasurar minuciosamente la extremidad posterior derecha.

Anestesia:

Como inducción a la anestesia se empleó Ketamina intramuscular a una dosis de 75 mg/Kg. Posteriormente se canalizó una vía en la vena marginal de la oreja del conejo que se mantuvo con suero glucosado al 5%. La anestesia profunda del animal fue inhalatoria, administrada mediante mascarilla. Los gases utilizados fueron oxígeno e isoflurano (Forane®), a unos flujos de 2,5 l/minuto y 0,8-1,5 l/minuto respectivamente. Como analgésico se utilizó Buprenorfina a una dosis de 0,001-0,05 mg/Kg. de forma subcutánea o intravenosa.



Fig 8: Conejo durante la fase anestésica en el quirófano experimental

Profilaxis antibiótica:

Se empleó Cefazolina (Kefol®), administrando a cada conejo dos dosis de 50 mg/Kg./día por vía intramuscular. La primera dosis se administró una hora antes de la intervención y la segunda 12 horas después.

Tiempo quirúrgico:

Una vez anestesiado el animal, se colocó en posición de decúbito lateral izquierdo en la mesa de operaciones inmovilizando mediante cintas las extremidades anteriores y la extremidad posterior izquierda.

Se pinceló toda la extremidad posterior derecha con solución alcohólica de yodo, aislando mediante un vendaje estéril su extremo distal hasta el nivel de la meseta tibial, preparándose a continuación el campo quirúrgico.



Fig 9: Cirujanos en el tiempo quirúrgico (Dr Garrido y Dr Gil)

El acceso quirúrgico al surco intercondíleo se realizó con la rodilla en flexión, a través de un abordaje para-rotuliano interno. Se luxó la rótula hacia el lado externo y, una vez expuesta, se inició el orificio en el surco intercondíleo con un punzón.



Fig 10: Punzón penetrando en el surco intercondíleo femoral tras luxar la rótula

Después, con broca motorizada, se perforó la cavidad endomedular del fémur hasta la metáfisis trocantérica proximal. A continuación se introdujeron los clavos de acero o níquel-titanio según los grupos, distribuidos aleatoriamente. La longitud del clavo se ajustó a la del canal femoral de cada animal, eliminando la porción sobrante del tallo implantado, que quedó enterrado en el surco intercondíleo. El fémur izquierdo se utilizó como control.



Fig 11: Brocado endomedular del fémur previo a la introducción del clavo



Fig 12: Introducción del clavo en la cavidad medular del fémur derecho del conejo



Fig13: Clavo en la cavidad medular antes de ser recortado

Tras lavar con suero el campo quirúrgico se comprobó la hemostasia y se procedió al cierre de la herida operatoria por planos con material de sutura reabsorbible (Vicryl Rapid® 3/0 y la piel con seda trenzada 4/0), asociándose desinfección con povidona yodada al 10%.

Postoperatorio:

Finalizada la intervención, y tras retirar la vía venosa, se trasladó al animal a la sala contigua al quirófano experimental, y desde allí hasta las dependencias de estabulación cuando estuvo suficientemente despierto.

5.-SEGUIMIENTO HASTA FINALIZACIÓN DE LA FASE EXPERIMENTAL

Los animales fueron estabulados durante los 4 meses del estudio, en las dependencias del grupo de Biomateriales y Biomedicina de la Universidad de Zaragoza (Unidad Mixta de Investigación, Centro Usuario en la Diputación General de Aragón con el nº 47186-18ª.)

Al día siguiente de la intervención los animales se trasladaron al hospital de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza para la realización de la primera radiografía de control, donde permanecieron estabulados hasta el momento del sacrificio.



Fig 14: Estabulación de los conejos

Se realizaron radiografías seriadas mensuales en posición estandarizada (decúbito supino con ambas extremidades inferiores en abducción máxima, para así conseguir una proyección lateral pura de ambos fémures). Para la realización del estudio radiográfico y con el objeto de minimizar el sufrimiento de los animales, se procedió a su sedación con Domtor® 0,5 mgr/kg y Ketamina 25mgr/kg vía intramuscular.

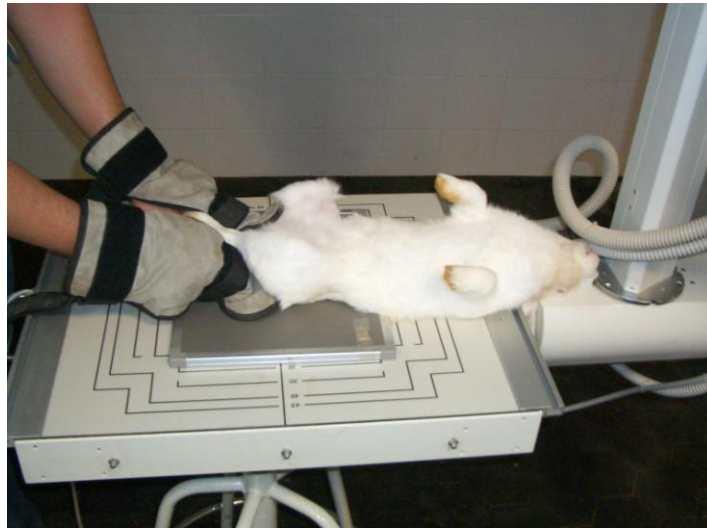


Fig 15: Realización de Rx estandarizada en abducción máxima de ambas extremidades inferiores, tras la sedación del animal

Durante el tiempo de estudio los animales fueron estabulados en jaulas con total libertad de movimiento (lo que se traduce en carga libre desde el primer momento), bajo condiciones estándar (temperatura de la habitación $20 \pm 1^\circ \text{C}$, humedad relativa $55 \pm 5\%$ e iluminación con un fotoperiodo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad). Durante todo el tiempo los conejos fueron sometidos a una misma dieta estándar con proteínas, grasas, hidratos de carbono, cenizas, fibra, vitaminas y minerales (pienso NANTA®). Este pienso no altera el metabolismo fosfo-cálcico, ni otros parámetros relacionados con el tema a estudio. La estabulación, control sanitario, utilización y manejo de animales se realizaron con arreglo a los principios éticos y a la legislación vigente según lo prescrito en el Real Decreto 223/88 (B.O.E. 18/10/89) sobre protección de animales utilizados en experimentación y otros fines científicos.

6.-PROCEDIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DE MEDIDAS EN IMÁGENES:

Se utilizó el software de Análisis de Imagen: *UTHSCSA ImageTool Versión 3.0* (<http://ddsdx.uthscsa.edu/dig/itdesc.html>), que permite obtener medidas de distancias y ángulos seleccionados de forma interactiva sobre la imagen y exportar las medidas a un fichero para su posterior tratamiento.

Una vez digitalizadas las imágenes de las radiografías, pudimos obtener mediciones lo más exactas posible mediante la herramienta informática anteriormente citada. Medimos el ángulo del *antecurvatum* del fémur en las radiografías de proyección lateral, tanto de la cortical anterior del fémur, como de la posterior en cada mes desde el post-operatorio inmediato hasta el cuarto mes. También medimos la longitud total del fémur en cada mes, la longitud del calvo introducido en el fémur, así como el ángulo de *antecurvatum* del clavo.

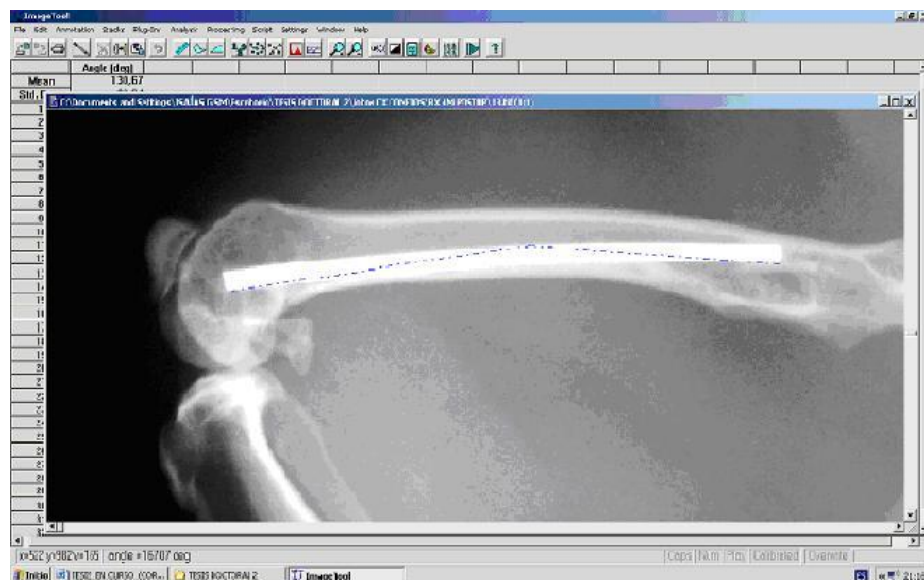


Fig 16: Pantalla del programa de medición utilizado con imágenes de radiografías digitalizadas

Descripción de las mediciones:

ÁNGULO DE LA CORTICAL ANTERIOR: se midió en ambos fémures tomando como referencias los siguientes puntos:

-Punto distal: lugar de unión proximal de los cóndilos femorales con la cortical anterior del fémur en proyección lateral radiográfica, conseguida en abducción máxima de ambas extremidades inferiores del conejo en sedación.

-Vértice: punto más alto del *antecurvatum* que describe la cortical anterior del fémur en proyección lateral radiográfica, conseguida en abducción máxima de ambas extremidades inferiores del conejo en sedación.

-Punto proximal: lugar donde la cortical anterior da paso al macizo trocantéreo del fémur en proyección lateral radiográfica, conseguida en abducción máxima de ambas extremidades inferiores del conejo en sedación

La figura siguiente muestra ejemplos de los referidos puntos de medición.

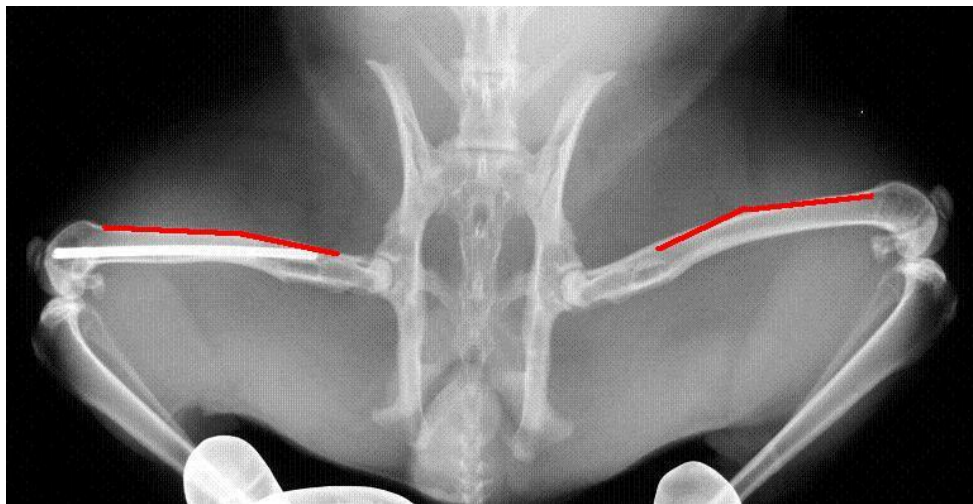


Figura n°17: Detalle de la medición del ángulo cortical anterior en el fémur intervenido (derecho) y en el NO intervenido (izquierdo)

ÁNGULO CORTICAL POSTERIOR: se midió en ambos fémures tomando como referencias los siguientes puntos

-Punto distal: lugar de unión proximal de los cóndilos femorales con la cortical posterior del fémur en proyección lateral radiográfica, conseguida en abducción máxima de ambas extremidades inferiores del conejo en sedación.

-Vértice: punto más alto del *antecurvatum* que describe la cortical posterior del fémur, en proyección lateral radiográfica, conseguida en abducción máxima de ambas extremidades inferiores del conejo en sedación.

-Punto proximal: lugar donde la cortical posterior da paso al macizo trocantéreo del fémur en proyección lateral radiográfica, conseguida en abducción máxima de ambas extremidades inferiores del conejo en sedación.

La figura siguiente muestra ejemplos de los referidos puntos de medición.

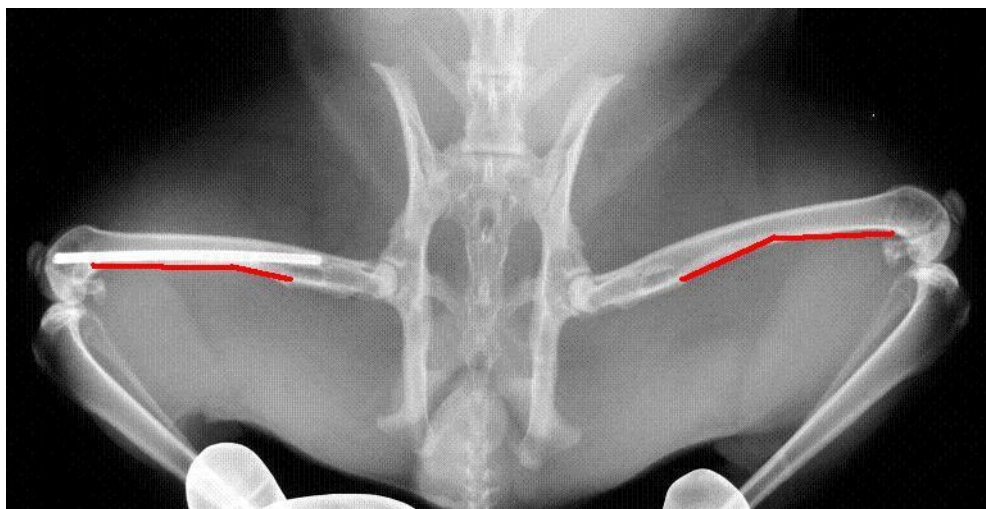


Figura n°18. Detalle de la medición del ángulo cortical posterior en el fémur intervenido (derecho) y en el NO intervenido (izquierdo)

ÁNGULO DEL CLAVO ENDOMEDULAR: ángulo que describe el clavo recto al introducirse en la cavidad medular del fémur debido al *antecurvatum* fisiológico de éste, medido desde el punto inferior de los extremos de clavo al punto más alto de la curvatura central ; en proyección lateral radiográfica, conseguida en abducción máxima de ambas extremidades inferiores del conejo en sedación. La figura siguiente muestra un ejemplo de la medición.

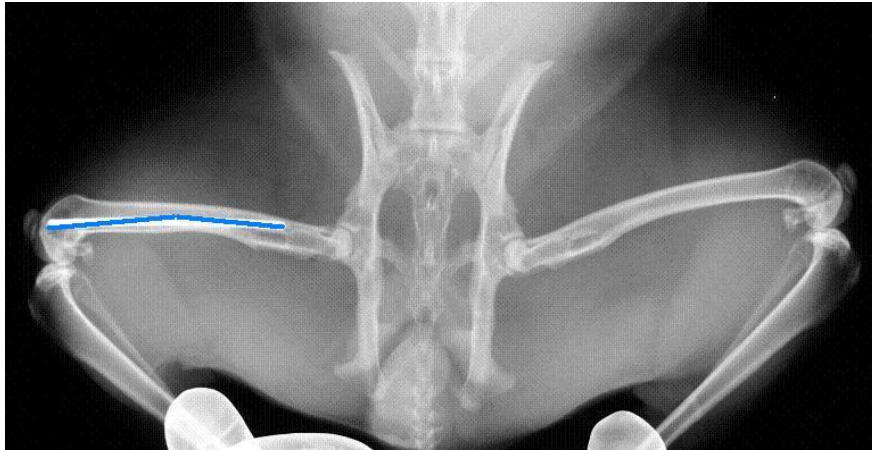


Figura n° 19. Detalle de la medición del ángulo del clavo endomedular

LONGITUD DEL CLAVO ENDOMEDULAR: Longitud total, medida en milímetros (mm), entre los dos extremos del clavo endomedular introducido en el fémur del conejo de Nueva Zelanda en proyección lateral radiográfica, conseguida en abducción máxima de ambas extremidades inferiores del conejo en sedación. La figura siguiente muestra un ejemplo de la medición.

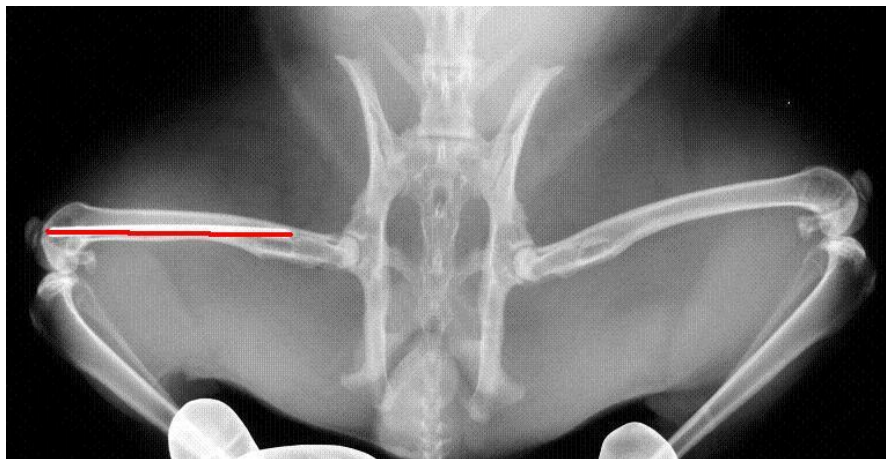


Figura n°20: Detalle de la medición de la longitud del clavo endomedular

-LONGITUD DEL FÉMUR:

Longitud total ambos fémures del conejo medida en milímetros (mm) desde la línea interarticular de la cabeza femoral hasta el surco intercondíleo en proyección lateral radiográfica, conseguida en abducción máxima de ambas extremidades inferiores del conejo en sedación.

La figura siguiente muestra un ejemplo de la medición.

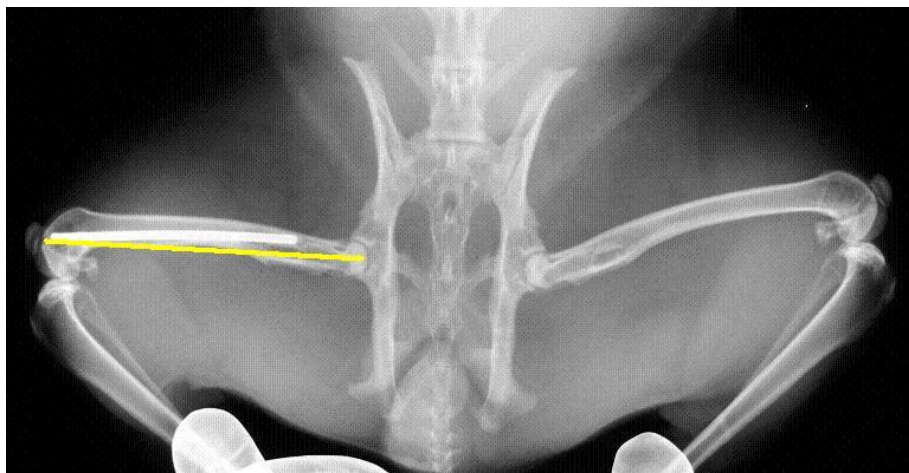


Figura n°2. Detalle de la medición de la longitud de fémur

PESO:

Medida del peso del conejo antes de la cirugía y antes del sacrificio expresado en gramos. Importante para la dosificación anestésica y cuantificar el crecimiento total en masa del animal durante el periodo experimental.

7.-ESTUDIO NECRÓPSICO

A los 4 meses del postoperatorio los animales fueron sacrificados por inhalación de monóxido de carbono (CO) en cámara hermética.



Fig 22: Sacrificio de los animales de experimentación según la normativa vigente

Posteriormente se realizó una disección cuidadosa de ambas extremidades inferiores de los conejos para extraer ambos fémures de cada conejo para su estudio macroscópico y conservación en formaldehído al 10%.

Los cadáveres de los animales de experimentación fueron incinerados según marca la legislación vigente.



Figura 23: Fémur disecado y conservado en formol, que se muestra en posición lateral



Figura 24: Fémures del mismo conejo (intervenido y el no intervenido) en posición AP

8.-METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Los datos fueron analizados con el paquete de programas estadísticos SPSS, v. 10.1 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Para comparar variables cuantitativas en más de dos grupos se aplicó el **test del Anova** para muestras independientes, si se cumplían las hipótesis necesarias (normalidad e igualdad de varianzas), optando en caso contrario por la técnica no paramétrica de la **prueba de Kruskal-Wallis**. Si existían diferencias, se realizaron las comparaciones múltiples para ver entre qué grupos se daban las diferencias.

Para comparar variables continuas entre dos grupos se utilizó el **test de la T de Student** para muestras independientes, si se cumplían las hipótesis necesarias (normalidad en cada grupo, e igualdad de varianzas entre los grupos). Si no, se usó la técnica no paramétrica de la **prueba de U de Mann-Whitney**.

Para comparar variables continuas en más de dos poblaciones pareadas se aplicó el **test de Análisis de Varianza** de un factor en un diseño en bloque, si se daban las hipótesis necesarias. En caso contrario, la técnica no paramétrica empleada fue de la **prueba de Friedman**. Si existían diferencias, se procedió a realizar comparaciones múltiples.

El nivel de confianza para los todos los test fue del 95%.

RESULTADOS

De los 25 conejos que comenzaron el estudio, 24 sobrevivieron. Un animal del primer grupo (animal nº 2) murió en el post-operatorio antes de realizar la primera radiografía y no finalizó, por tanto, el estudio. La muerte de dicho animal se atribuyó al estrés de la intervención quirúrgica y su posterior traslado, dado que esta raza es muy sensible a los cambios.

Un animal del segundo grupo (animal nº 19) sufrió una fractura del fémur intervenido durante el acto quirúrgico y fue desechado del estudio. En el resto de los animales no hubo incidencias.



Fig. 25: Fractura de fémur del conejo 19, que se produjo durante la intervención quirúrgica

No hubo migraciones de los clavos, salvo en el conejo 19 que sufrió una fractura con el consiguiente acortamiento del fémur, por lo que el clavo protuyó por el orificio intercondileo de introducción del mismo en el canal endomedular.

En los demás fémures operados no hubo migraciones ni movilizaciones de los clavos endomedulares, lo que indica que la elección del diámetro y longitud de los mismos fue adecuada, así como la implantación de los mismos en la posición deseada. Tampoco hubo

protusiones intraarticulares del clavo, a pesar de permitir la carga y movilización activa desde el primer momento del post-operatorio inmediato.

Observamos zonas de esclerosis ósea en los extremos de los clavos y en la parte central que corresponde con los tres apoyos del clavo sobre las corticales óseas, es decir, donde ejerce su fuerza sobre el hueso al recuperar su forma original recta gracias a la elasticidad del material, siempre que éste no haya alcanzado su punto de deformidad plástica. **(Fig. 26 y 27).**



Fig. 26: Rx al 4º mes post-operatorio del conejo nº 12 donde observamos la diferencia de curvatura de las corticales anterior y posterior con el fémur contralateral no intervenido. Además podemos ver la reabsorción ósea bajo el clavo entre el centro y los extremos del mismo y la esclerosis reactiva en ambas puntas del clavo.

También hay osteolisis en las zonas donde el clavo ha cambiado de posición, es decir, entre el centro del clavo donde este contacta con la cortical y los extremos del clavo, proximal y distal. Más concretamente se aprecian zonas de reabsorción ósea en la zona situada entre la cortical posterior del fémur y el clavo endomedular, sobre todo en la zona trocantérica. Esta es la zona donde se ha desplazado el clavo al cambiar su ángulo durante los meses post-operatorios. A este respecto se observa una mayor osteolisis en los grupos del Nitinol, ya que también han sufrido mayor cambio en su angulación. **(Fig. 26 y 27).**



Fig. 27: Rx al 4º mes post-operatorio del conejo nº 11 donde observamos la diferencia de angulación de las corticales anterior y posterior del mismo con el fémur contralateral no intervenido.

Tras la disección de ambas extremidades inferiores para extraer el fémur, no se observó en el estudio macroscópico ningún hallazgo histológico como granulomas a cuerpo extraño, fibrosis exagerada, metalosis o cualquier otro hallazgo que pudieran sugerir intolerancia o reacción alérgica al material implantado, tanto en los grupos del clavo de acero, como en los del clavo de Nitinol. Tampoco se observó ningún síntoma clínico de alergia debida al material implantado durante todo el periodo de seguimiento de los animales.



Fig 28: Fémures del conejo 11 (barra NiTi) tras su disección necrópsica, en posición lateral. Nótese la rectificación del antecurvatum del fémur intervenido (el de la parte inferior de la imagen)



Fig 29: Detalle en el fémur intervenido (a la izquierda de la imagen), del orificio de entrada del clavo en espacio intercondíleo, tapizado por un fibrocartilago. A la derecha, fémur no intervenido del mismo conejo n° 12.



Fig. 30: Protusión del clavo endomedular por el orificio de entrada intercondíleo en el fémur del conejo n° 19 que se fracturó durante la intervención

A continuación se exponen las tablas con las medidas obtenidas en la fase experimental. Recogimos los datos en el primer día tras la intervención quirúrgica, el primer, el segundo, tercero y cuarto meses post-operatorios. Se midieron los valores de los ángulos anterior y posterior del fémur, el ángulo del clavo endomedular introducido, la longitud del clavo y del fémur, el peso del animal al comienzo de la fase experimental y antes del sacrificio.

Los valores del peso se expresan en gramos, los de longitud en milímetros, y los ángulos en grados sexagesimales. El programa informático de medición permitió considerar hasta dos decimales.

TABLA 1: Mediciones de los 25 conejos el 1º día tras la implantación del clavo endomedular

Conejos	Medida clavo	Peso	Rx post IQx	Rx post IQx	Rx post IQx	Rx post IQx	Rx post IQx	Rx post IQx	Rx post IQx
Tubo Acero (2,2/1,7) AISI 316l	(mm)	gramos	Ángulo cortical ANT intervenido	Ángulo cortical ANT NO intervenido	Ángulo cortical POST intervenido	Ángulo cortical POST NO intervenido	Ángulo clavo	medida LONG hueso intervenido (mm)	medida LONG hueso NO intervenido (mm)
1	54,63	2470	164.8	163,33	158.26	157.39	161.19	69.97	70.33
2	51.78	2610	165.22	165.73	156.65	155.14	162.56	68.69	68.17
16	50.34	2520	162.32	161.28	154.77	153.19	168	70.07	71.57
17	45.94	2440	163.12	163.13	155.82	154.98	162.1	60.34	63.22
18	45.87	2355	161.31	161.83	153.18	151.6	160.31	64.6	65.41
Tubo NiTi 2,178/1,68									
3	54.20	3200	164.16	163.83	146.18	145.54	160.11	73.25	72.01
4	45.02	2620	160.03	159.94	148.57	147.58	159.92	60.02	59.67
19 fractura	48.08	2270	162.98	161.14	151.5	149.17	164.85	64.44	65.84
20	47.17	2490	161.23	161.32	150.21	149.99	161.17	64.27	64.67
23	57.88	2800	161.81	161.15	152.41	151.51	163.61	74.57	74.86
Tubo NiTi (2,2/1,55)									
5	50.42	2970	164.92	163.21	155.2	157.82	158.49	67.51	68.89
6	42.25	2760	163.95	163.18	151.72	151.33	161.51	60.15	62.86
21	46.95	3135	163.33	164.1	151.61	150.23	161.45	67.84	68.10
22	54.22	2880	164.45	165.06	156.44	154.89	162.28	71	71.3
25	48.64	2520	159.62	159.96	153.25	153.43	158.17	64.27	65.4
Barra NiTi (2,31)									
7	52.36	2370	159.3	161.11	153.61	156.04	159.33	70.21	69.23
8	41.09	2400	161.74	161.91	153.84	155.73	156.85	53.72	54.02
11	45.24	2450	159.68	161.32	158.14	159.25	156.51	61.55	63.97
12	57.97	2780	164.93	164.37	154.42	155.97	161.08	70.87	69.84
24	48.07	2820	162.63	164.75	153.5	154.99	157.28	66.51	67.16
Barra Acero (2,3mm)									
9	43.91	2940	164.2	164.3	155.32	155.21	165.63	63.92	64.9
10	46.59	2900	161.94	162.46	152.07	152.23	161.9	62.85	63.45
13	45.7	2130	162.58	162.85	154.29	154.86	160.56	59.3	60.79
14	53.75	2850	160.56	160.54	153.32	154.86	164.76	74.38	74.99
15	46.45	2180	160.28	159.58	153.34	153.23	162.85	60.3	60.6

TABLA 2: Mediciones al mes de la implantación de los clavos endomedulares

Conejos	Rx 1° Mes	Rx 1M	Rx 1M	Rx 1M	Rx 1M	Rx 1M	Rx 1M
Tubo Acero (2,2/1,7)	Ángulo cortical ANT intervenido	Ángulo cortical ANT NO intervenido	Ángulo cortical POST intervenido	Ángulo cortical POST NO intervenido	Ángulo clavo	Medida LONG hueso intervenido (mm)	Medida LONG hueso NO intervenido (mm)
1	166.45	164.16	159.53	153.68	162.71	72.12	70.36
2	éxitus	éxitus	éxitus	éxitus	éxitus	éxitus	éxitus
16	163.41	160.63	156.42	154.15	160.65	73.39	75.04
17	167.82	164.24	165.63	155.91	164.82	64.82	69.16
18	163.71	161.27	164.51	153.87	162.77	68.72	70.92
Tubo NiTi 2,178/1,68							
3	166.73	164.81	153.51	150.28	165.33	74.15	74.19
4	161.72	161.24	149.66	144.46	160.53	63.9	63.37
19 fractura	164.84	161.27	157.87	151.02	170.3	65.75	67.67
20	164.25	163.36	154.51	12.66	162.98	68.16	71.71
23	166.15	162.93	155.02	153.8	166.1	77.86	79.93
Tubo NiTi (2,2/1,55)							
5	165.55	164.38	158.23	157.96	161.56	68.86	71.83
6	166.14	164.41	154.76	154.19	161.57	66.57	69.28
21	165.71	164.9	155.41	153.55	163.53	70.79	76.58
22	167.27	166.72	158.78	157.03	163.58	77.76	78.23
25	164.15	163.98	157.46	157.05	161.8	73.09	76.55
Barra NiTi (2,31)							
7	164.8	161.35	158.8	160.39	160.35	70.21	70.15
8	165.28	161.97	158.48	156.06	159.92	59.87	61.03
11	163.72	161.41	162.21	159.25	158.41	66.88	69.93
12	167.54	164.41	158.13	160.97	163.27	72.42	70.85
24	168.25	165.81	156.64	155.05	160.56	70.18	73.21
Barra Acero (2,3mm)							
9	165.57	164.71	159.67	150.19	167.2	69.72	71.65
10	163.26	162.46	154.8	153.28	167.64	71.49	74.24
13	165.51	164.39	156.99	151.04	152.94	66.55	69.77
14	164.74	161.74	155.32	154.8	166.64	81.75	82.38
15	163.93	162.22	156.91	154.18	164.85	69.94	70.22

TABLA 3: Mediciones a los dos meses de la implantación de los clavos endomedulares

Conejos	Rx 2Meses	Rx 2M	Rx 2M	Rx 2M	Rx 2M	Rx 2M	Rx 2M
Tubo Acero 2,2/1,7	Ángulo cortical ANT intervenido	Ángulo cortical ANT NO intervenido	Ángulo cortical POST intervenido	Ángulo cortical POST NO intervenido	Ángulo clavo	Medida long hueso intervenido (mm)	Medida long hueso NO intervenido (mm)
1	168.14	164.89	163.79	155.11	165.28	73.31	70.38
2	éxitus	éxitus	éxitus	éxitus	éxitus	éxitus	éxitus
16	164.91	161.37	157.69	155.21	161.49	76.19	78.13
17	167.49	165.32	165.39	157.84	167.47	68.96	74.07
18	167.08	163.69	162.83	157.14	165.14	71.51	75.83
Tubo NiTi 2,178/1,68							
3	167.23	165.03	155.29	151.84	164.54	76.75	75.37
4	163.38	162.52	150.2	145.33	165.91	67.15	69.13
19 fractura	171.18	163.21	164.02	156.48	171.75	67.48	72.03
20	167.26	165.4	156.74	155.32	164.77	71.13	76.03
23	167.45	164.7	156.62	156.09	167.1	80.06	84.06
Tubo NiTi (2,2/1,55)							
5	165.98	165.55	161.26	158.12	163.6	69.95	74.62
6	167.37	164.63	157.79	157.09	161.62	72.84	75.52
21	168.08	167.69	159.19	156.87	164.91	73.44	80.52
22	170.08	168.38	161	160.17	164.88	80.92	83.65
25	168.68	167.57	160.56	160.68	165.39	81.27	86.26
Barra NiTi (2,31)							
7	166.29	161.58	163.99	160.73	165.36	70.21	72.78
8	168.81	161.49	163.11	156.12	164.96	65.86	67.86
11	167.75	161.43	166.28	159.25	164.31	72.09	75.84
12	170.14	164.43	161.84	160.98	165.46	73.72	72.86
24	169.89	165.88	161.77	156.1	163.83	73.82	79.19
Barra Acero (2,3mm)							
9	166.95	164.11	160.01	157.16	168.75	75.42	78.82
10	164.57	162.46	157.53	155.33	163.35	79.08	83.91
13	166.44	164.92	159.69	155.21	160.32	73.87	78.65
14	166.42	162.93	156.73	156.74	168.5	86.93	89.52
15	166.57	163.98	160.48	159.12	166.84	77.83	79.59

TABLA 4: Mediciones a los tres meses de la implantación de los clavos endomedulares

Conejos	Rx 3 meses	Rx 3M	Rx 3M	Rx 3M	Rx 3M	Rx 3M	Rx 3M
Tubo Acero (2,2/1,7) AISI 316l	Ángulo cortical ANT intervenido	Ángulo cortical ANT NO intervenido	Ángulo cortical POST intervenido	Ángulo cortical POST NO intervenido	Ángulo clavo	Medida LONG hueso intervenido (mm)	Medida LONG hueso NO intervenido (mm)
1	168.8	165.12	165.47	157.81	166.53	75.89	75.78
2	éxito	éxito	éxito	éxito	éxito	éxito	éxito
16	165.82	162.95	165.39	159.13	162.14	77.53	79.92
17	168.85	165.88	166.31	158.81	168.85	70.34	77.34
18	168.49	164.92	163.01	158.78	166.42	73.65	78.76
Tubo NiTi 2,178/1,68							
3	167.47	165.14	156.21	152.62	165.64	77.62	75.97
4	164.22	163.18	157.02	152.81	166.33	69.13	67.89
19 fractura	175.56	165.71	170.12	160.78	172.48	69.45	77.31
20	168.77	166.06	157.86	145.77	165.67	73.13	78.76
23	168.13	165.59	157.42	157.95	167.84	81.26	86.32
Tubo NiTi (2,2/1,55)							
5	166.21	166.14	162.83	156.65	165.64	70.54	76.03
6	168.42	164.75	159.31	158.47	161.65	75.99	78.66
21	169.27	168.59	161.1	158.53	166.3	76.89	82.62
22	171.49	169.21	162.14	161.75	168.53	82.63	86.47
25	170.94	169.37	163.12	162.5	167.21	85.95	91.24
Barra NiTi (2,31)							
7	168.54	161.7	166.59	160.91	166.87	70.21	74.21
8	170.58	162.03	165.43	156.15	167	68.93	71.35
11	169.18	161.47	168.32	159.25	166.26	74.81	78.94
12	171.45	164.45	163.69	160.98	166.56	74.38	73.87
24	172.82	164.91	164.34	156.13	165.47	75.77	82.19
Barra Acero (2,3mm)							
9	167.68	165.22	160.19	159.15	169.54	78.27	82.42
10	165.23	162.46	158.9	156.36	166.23	83.91	88.4
13	169.41	166.19	161.04	157.8	164.01	78.56	83.19
14	168.02	163.53	157.94	157.21	169.45	89.02	93.29
15	167.89	165.74	162.27	160.59	167.84	82.38	84.43

TABLA 5 Mediciones a los cuatro meses de la implantación de los clavos endomedulares

	Rx 4Meses	Rx 4M	Rx 4M	Rx 4M	Rx 4M	Rx 4M	Rx 4M	
Tubo Acero (2,2/1,7) AISI 316I	Ángulo cortical ANT intervenido	Ángulo cortical ANT NO intervenido	Ángulo cortical POST intervenido	Ángulo cortical POST NO intervenido	Ángulo clavo	Medida LONG hueso intervenido (mm)	Medida LONG hueso NO intervenido (mm)	PESO FINAL (gramos)
1	169.27	166.36	166.67	158.37	166.89	78.21	79.97	4250
2	éxitus	éxitus	éxitus	éxitus	éxitus	éxitus	éxitus	éxitus
16	165.95	163.49	162.24	159.65	163.34	78.72	81.18	3700
17	169.2	166.43	167.19	159.77	168.21	72.94	80.36	3800
18	168.49	166.14	163.16	160.41	166.67	76.56	81.51	3500
Tubo NiTi 2,178/1,68								
3	167.72	165.25	157.07	153.4	166.72	78.2	78.2	5100
4	165.05	163.83	158.84	152.21	167.74	70.11	70.58	3900
19 fractura	175.04	166.76	170.72	160.82	173.2	72.61	77.39	2800
20	170.28	167.44	158.98	157.98	168.56	75.03	80.29	4350
23	168.48	166.68	158.22	157.38	168.58	82.45	86.58	4900
Tubo NiTi (2,2/1,55)								
5	166.4	166.72	164.29	157.23	167.68	71.13	76.4	5300
6	169	164.86	160.83	159.89	169.67	79.13	81.8	4350
21	170.45	169.48	163	160.19	167.68	79.1	84.66	5500
22	172.89	170.05	163.28	161.32	170.18	84.08	89.09	5200
25	173.2	171.17	165.67	163.31	167.03	90.68	95.98	3750
A16Barra NiTi (2,31)								
7	170.79	161.81	169.18	161.08	170.38	71.23	73.48	3750
8	172.34	162.04	167.75	157.18	169.15	71.9	74.76	3850
11	171.81	161.48	170.35	160.25	168.21	77.5	81.8	3750
12	172.75	164.47	166.54	160.98	171.65	75.03	76.87	5150
24	174.74	164.93	166.91	157.16	169.1	80.5	84.17	4750
Barra Acero (2,3mm)								
9	168.31	165.51	160.36	159.13	170.33	81.12	84.01	4450
10	165.89	162.46	160.26	156.38	166.4	88.67	93.76	5300
13	168.38	169.46	162.39	160.69	167.7	83.04	86.73	3700
14	169.1	164.12	159.14	157.67	170.39	93.11	96.86	4800
15	169.21	167.5	164.05	160.06	168.83	86.92	89.16	3450

1.A.- COMPARACIÓN DEL CAMBIO DE ÁNGULO EN EL FÉMUR INTERVENIDO ENTRE LOS DIFERENTES TIPOS DE CLAVOS UTILIZADOS

Estudiamos si hay **diferencias en el cambio del ángulo en el fémur intervenido según el tipo de clavo utilizado**. Se utilizaron **5 tipos de clavos**: acero hueco, acero macizo, NiTi hueco 2,2/1,55, NiTi hueco 2,178/1,88 y NiTi macizo. Se midieron las siguientes variables: ángulo cortical anterior y ángulo cortical posterior, en **cinco instantes de tiempo** (en el post-operatorio inmediato y en el 1º, 2º, 3º y 4º mes desde la intervención quirúrgica). Analizamos el cambio de ángulos en los instantes 1 al 4 con respecto al instante 0 (post-operatorio).

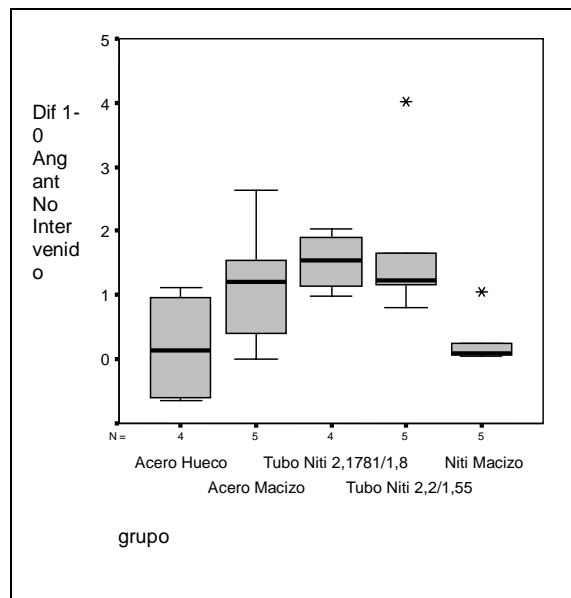
Con el objetivo de demostrar que se dispone de una muestra homogénea de individuos entre los grupos con diferente tipo de clavo, es decir, que la diferencia entre grupos es por el tipo de clavo y no por otra circunstancia, se midió el ángulo de la cortical anterior y posterior en el fémur no intervenido (fémur contralateral de cada conejo en el que NO se ha introducido el clavo de metal endomedular) en los cinco instantes de tiempo. Por tanto, analizamos si los cambios de ángulos en los instantes 1 al 4 con respecto al instante 0 (post-operatorio) en el fémur no intervenido no son significativamente diferentes.

Si la transformación que se produce en el fémur no intervenido, fruto del crecimiento normal, no cambia el *antecurvatum* de la cortical anterior y posterior de forma estadísticamente significativa, se puede decir que si se produce un cambio significativo en el fémur intervenido es por la acción del material introducido.

Como se comparaban más de dos grupos y las variables eran continuas, se aplicó el **test del Anova** para muestras independientes si se cumplían las hipótesis necesarias (normalidad e igualdad de varianzas). Si no, se utilizó la técnica no paramétrica de la prueba de **Kruskal-Wallis**. Si existían diferencias, se realizaron las comparaciones múltiples para ver entre qué grupos se daban las diferencias. El nivel de confianza escogido para los test fue del 95%.

1.A.1.- ANÁLISIS DE MUESTRAS HOMOGÉNEAS ENTRE GRUPOS DE CLAVO

1.A.1.1.-Cambio de Ángulo Cortical ANTERIOR NO INTERVENIDO del instante 1 con respecto al instante 0.

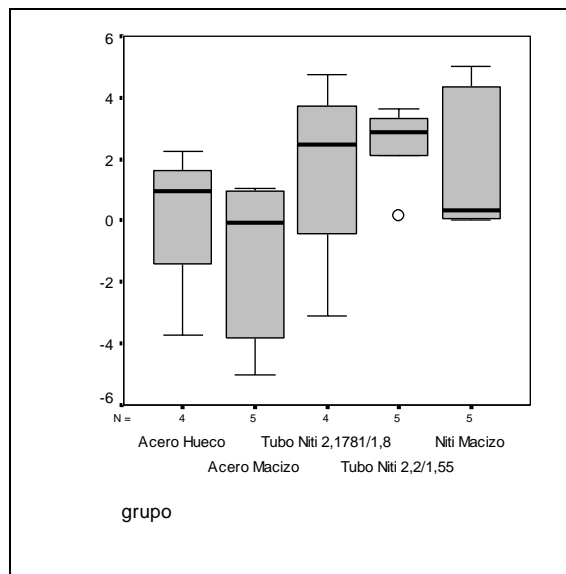


TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical anterior Cambio Instante 1-0			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)				
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,88	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	Acero Hueco	4	0,182		0,917	0,055			
Acero Macizo	5	1,158	1,030						
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	1,525	0,475						
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	1,776	1,291						
NiTi Macizo	5	0,298	0,433						
Total	23	1,000	1,050						

Viendo el valor de la $p = 0,055$ ($>0,05$) de la prueba de Anova se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical ANTERIOR del instante 1 con respecto a antes de la intervención.

1.A.1.2. Cambio de Ángulo Cortical POSTERIOR NO INTERVENIDO del instante

1 con respecto al instante 0.

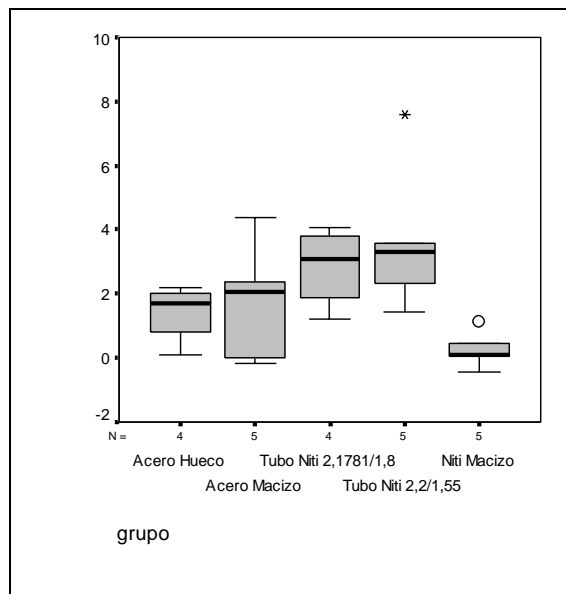


TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical posterior Cambio Instante 1-0			Significación	Comparaciones múltiples (significación)				
	N	Media	Desv. típica	Anova	Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,8	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
Acero Hueco	4	0,113	2,624	0,174					
Acero Macizo	5	-1,380	2,841						
Tubo NiTi 2,1781/1,8	4	1,645	3,354						
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	2,416	1,389						
NiTi Macizo	5	1,948	2,503						
Total	23	0,954	2,756						

Viendo el valor de la $p = 0,174$ ($>0,05$) de la prueba de Anova se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical Posterior del instante 1 con respecto a antes de la intervención.

1.A.1.2.1. Cambio de Ángulo Cortical ANTERIOR NO INTERVENIDO del instante

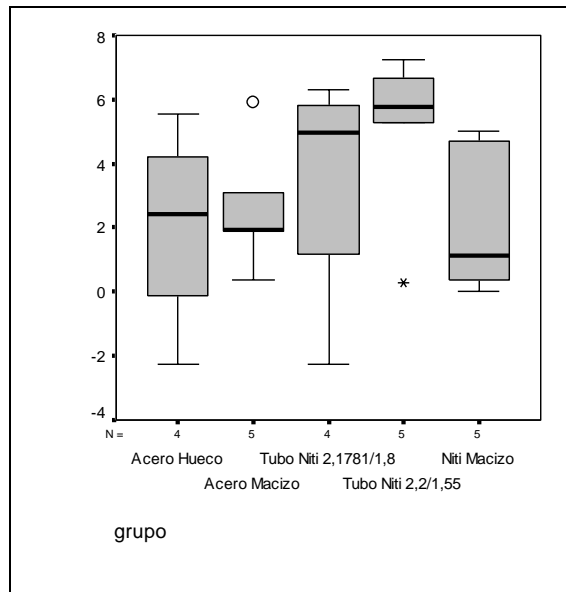
2 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical anterior Cambio Instante 2-0			Significación <i>ción</i> Anova	Comparaciones múltiples (significación)				
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,88	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	Acero Hueco	4	1,425		0,926			1,000	1,000
Acero Macizo	5	1,734	1,895	0,034			1,000	0,709	1,000
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	2,852	1,265					1,000	0,261
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	3,662	2,364						0,034
NiTi Macizo	5	0,270	0,576						
Total	23	1,976	1,892						

Viendo el valor de la $p = 0,034 (\leq 0,05)$ de la prueba de Anova se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical anterior del instante 2 con respecto a antes de la intervención. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los individuos de clavo NiTi Macizo toman en media valores inferiores a los de Tubo NiTi 2,2/1,55. Consideramos que este hallazgo estadístico aislado es casual y no tiene significado relevante en nuestra valoración de grupos homogéneos.

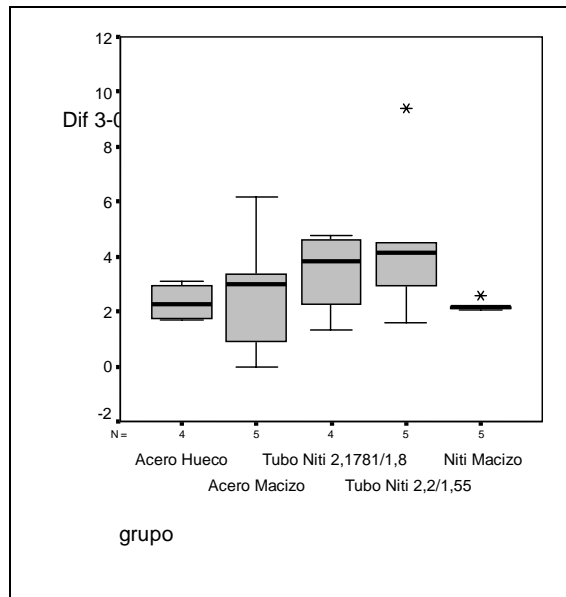
1.A.1.2.2.- Cambio de Ángulo Cortical Posterior No Intervenido del instante 2 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical posterior			Significación	Comparaciones múltiples (significación)				
	Cambio Instante 2-0				Anova	Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,88	Tubo NiTi 2,2/1,55
	N	Media	Desv. típica						
Acero Hueco	4	2,035	3,245	0,497					
Acero Macizo	5	2,634	2,066						
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	3,490	3,891						
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	5,046	2,761						
NiTi Macizo	5	2,240	2,418						
Total	23	3,117	2,835						

Viendo el valor de la $p = 0,497 (>0,05)$ de la prueba de Anova se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 2 con respecto a antes de la intervención.

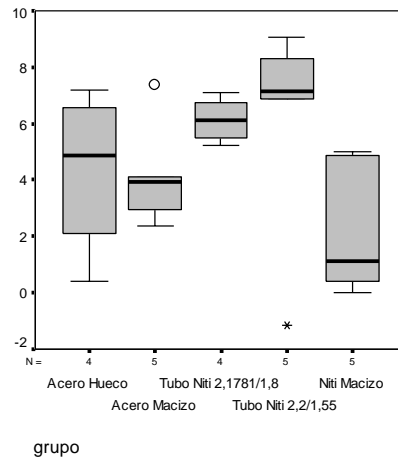
1.A.1.3.1.- Cambio de Ángulo Cortical Anterior No Intervenido del instante 3 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical anterior			Significación	Comparaciones múltiples (significación)					
	Cambio Instante 3-0				Anova	Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,88	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	N	Media	Desv. típica							
Acero Hueco	4	2,325	0,703	0,357						
Acero Macizo	5	2,682	2,394							
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	3,432	1,556							
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	4,510	2,970							
NiTi Macizo	5	2,220	0,209							
Total	23	3,047	1,961							

Viendo el valor de la $p = 0,357 (>0,05)$ de la prueba de Anova se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical Anterior del instante 3 con respecto a antes de la intervención.

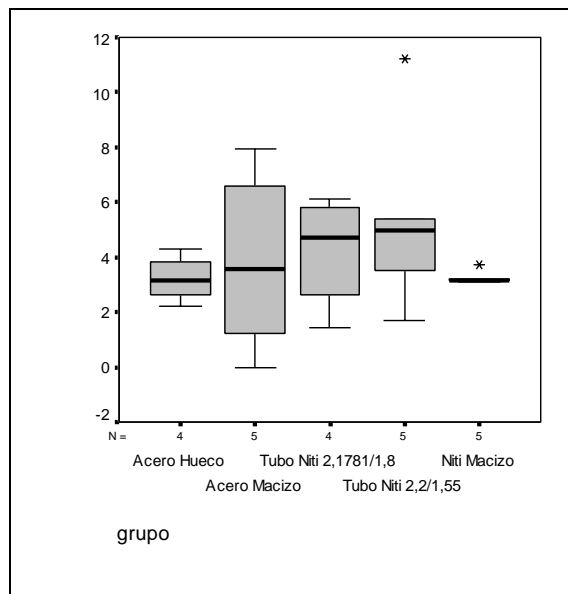
1.A.1.3.2.- Cambio de Ángulo Cortical Posterior No Intervenido del instante 3 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical posterior			Significación	Comparaciones múltiples (significación ≤0,0050)				
	N	Media	Desv. típica		Anova	Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,88	Tubo NiTi 2,2/1,55
Cambio Instante 3-0									
Acero Hueco	4	4,343	2,958	0,222					
Acero Macizo	5	4,144	1,940						
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	6,133	0,802						
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	6,040	4,128						
NiTi Macizo	5	2,288	2,456						
Total	23	4,533	2,886						

Viendo el valor de la $p = 0,222$ ($>0,05$) de la prueba de Anova se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical Posterior del instante 3 con respecto a antes de la intervención.

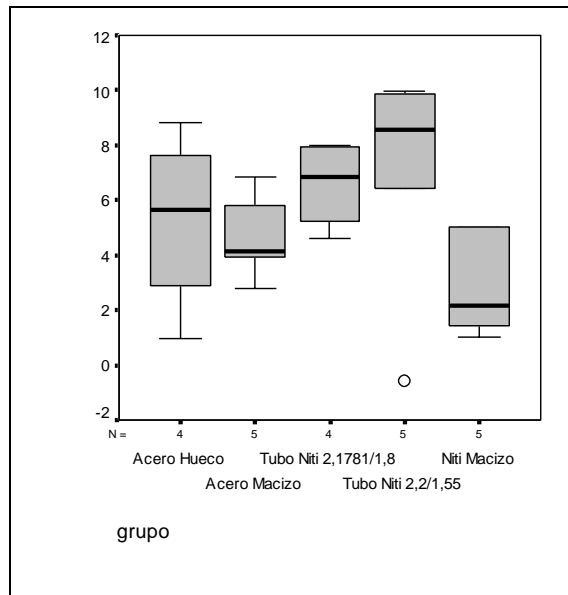
1.A.1.4.1.- Cambio de Ángulo Cortical Anterior No Intervenido del instante 4 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical anterior			Significación	Comparaciones múltiples (significación $\leq 0,0050$)					
	Cambio Instante 4-0				Kruskal-Wallis	Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,88	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	N	Media	Desv. típica							
Acero Hueco	4	3,212	0,866	0,651						
Acero Macizo	5	3,864	3,393							
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	4,240	2,103							
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	5,354	3,582							
Niti Macizo	5	3,254	0,251							
Total	23	4,007	2,411							

Viendo el valor de la $p = 0,651$ ($>0,05$) de la prueba de Kruskal-Wallis se observa que **no existen diferencias** significativas en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical Anterior del instante 4 con respecto a antes de la intervención.

1.A.1.4.2.- Cambio de Ángulo Cortical Posterior No Intervenido del instante 4 con respecto al instante 0.

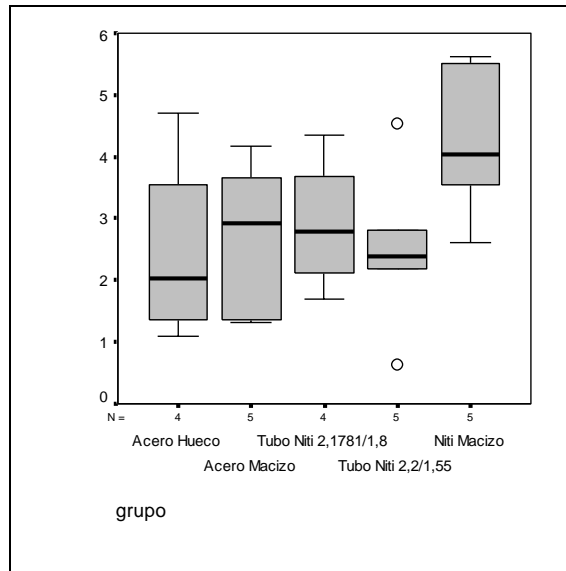


TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical posterior			Significación	Comparaciones múltiples (significación)					
	Cambio Instante 4-0				Anova	Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,88	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	N	Media	Desv. típica							
Acero Hueco	4	5,260	3,296	0,241						
Acero Macizo	5	4,708	1,604							
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	6,587	1,626							
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	6,848	4,396							
NiTi Macizo	5	2,934	1,954							
Total	23	5,210	2,951							

Viendo el valor de la $p = 0,241$ ($>0,05$) de la prueba de Anova se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical Posterior del instante 4 con respecto a antes de la intervención.

1.A.2.- COMPARACIÓN DEL CAMBIO DEL ÁNGULO EN EL FÉMUR INTERVENIDO ENTRE los diferentes TIPOS DE CLAVO

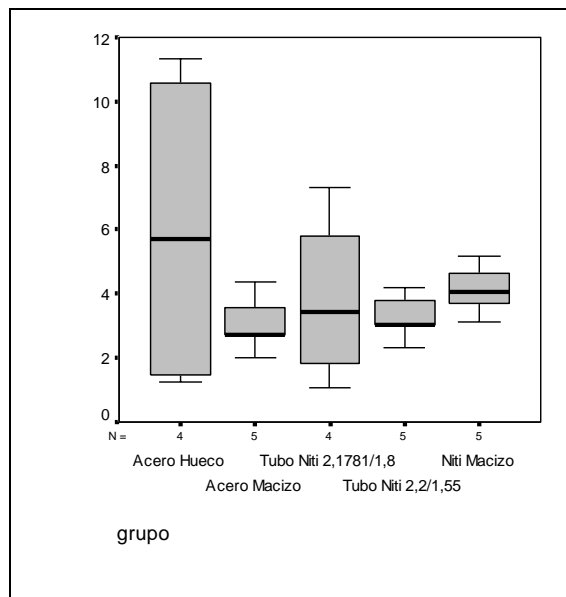
1.A.2.1.1.- Cambio de Ángulo Cortical Anterior Intervenido del instante 1 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical anterior Cambio Instante 1-0			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)				
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,8	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	Acero Hueco	4	2,460		1,587	0,244			
Acero Macizo	5	2,690	1,306						
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	2,905	1,105						
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	2,510	1,399						
NiTi Macizo	5	4,262	1,292						
Total	23	2,990	1,404						

Viendo el valor de la $p = 0,244$ ($>0,05$) de la prueba de Anova se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical Anterior intervenido del instante 1 con respecto a antes de la intervención.

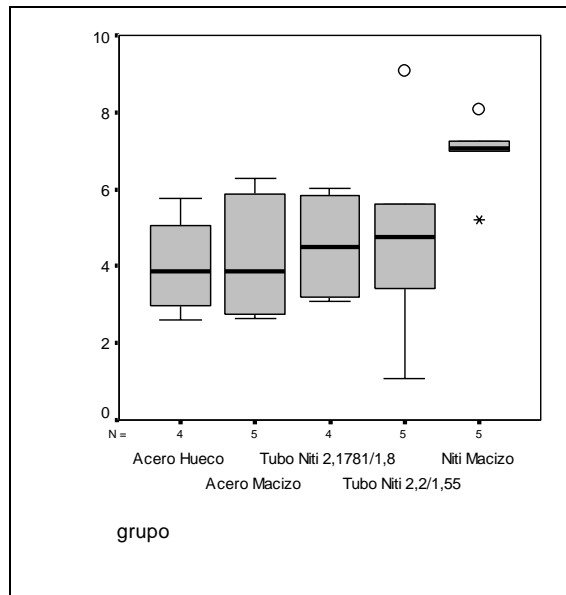
1.A.2.1.2.- Cambio de Ángulo Cortical POSTERIOR Intervenido del instante 1 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical posterior			Significación	Comparaciones múltiples (significación)					
	Cambio Instante 1-0				Kruskal-Wallis	Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,88	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	N	Media	Desv. típica							
Acero Hueco	4	6,015	5,298	0,706						
Acero Macizo	5	3,070	0,906							
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	3,832	2,675							
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	3,284	0,731							
NiTi Macizo	5	4,150	0,797							
Total	23	3,996	2,496							

Viendo el valor de la $p = 0,706$ ($>0,05$) de la prueba de Kruskal-Wallis se observa que **no existen diferencias** significativas en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical Posterior intervenido del instante 1 con respecto a antes de la intervención.

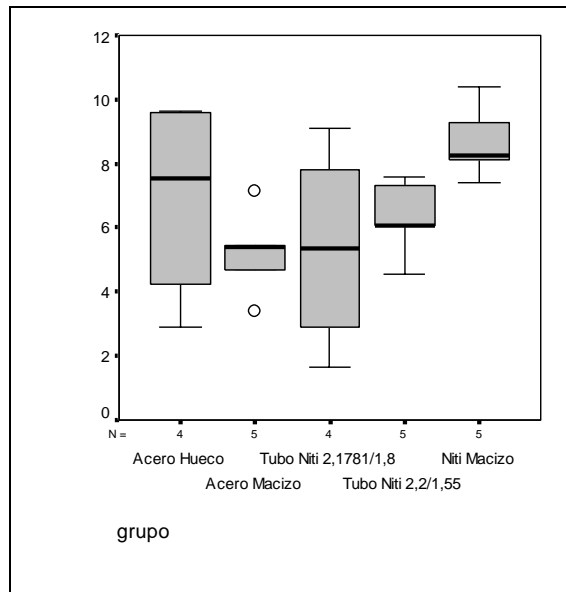
1.A.2.2.1.- Cambio de Ángulo Cortical ANTERIOR Intervenido del instante 2 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical anterior			Significación	Comparaciones múltiples (significación)				
	Cambio Instante 2-0				Anova	Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,88	Tubo NiTi 2,2/1,55
	N	Media	Desv. típica	Acero Hueco		Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,88	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
Acero Hueco	4	4,017	1,377	0,165					
Acero Macizo	5	4,278	1,716						
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	4,522	1,528						
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	4,784	2,947						
NiTi Macizo	5	6,920	1,048						
Total	23	4,960	2,018						

Viendo el valor de la $p = 0,165 (>0,05)$ de la prueba de Anova se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical ANTERIOR intervenido del instante 2 con respecto a antes de la intervención.

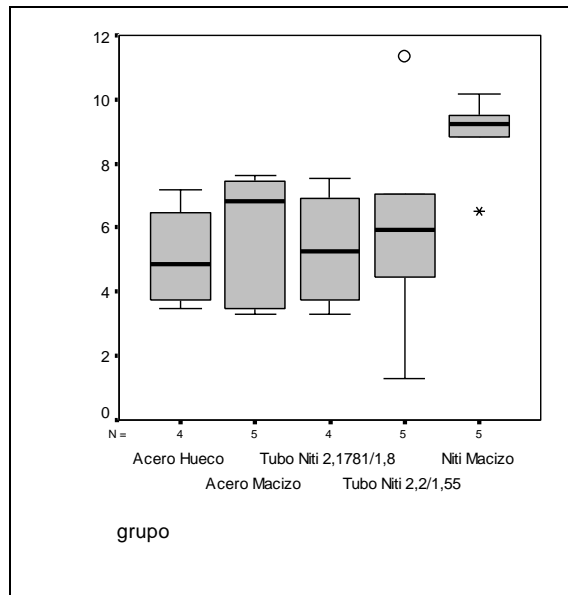
1.A.2.2.2.- Cambio de Ángulo Cortical POSTERIOR Intervenido del instante 2 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical posterior			Significación	Comparaciones múltiples (significación)					
	Cambio Instante 2-0				Kruskal-Wallis	Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,88	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	N	Media	Desv. típica							
Acero Hueco	4	6,917	3,287	0,089						
Acero Macizo	5	5,220	1,354							
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	5,370	3,197							
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	6,316	1,204							
NiTi Macizo	5	8,696	1,149							
Total	23	6,535	2,333							

Viendo el valor de la $p = 0,089$ ($>0,05$) de la prueba de Kruskal-Wallis se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical POSTERIOR Intervenido del instante 2 con respecto a antes de la intervención.

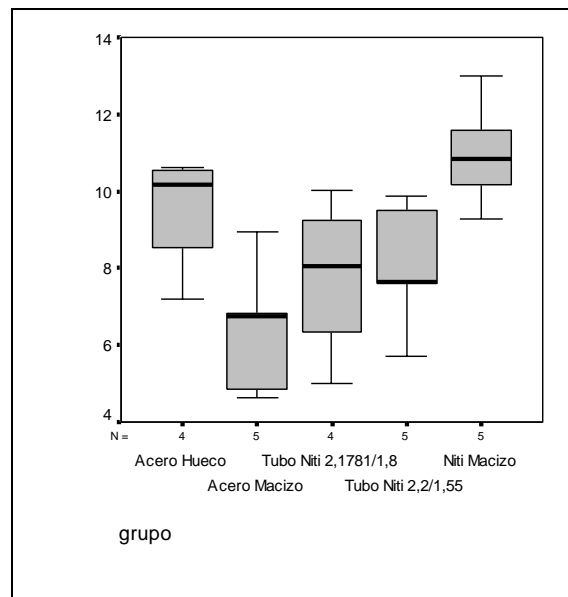
1.A.2.3.1.- Cambio de Ángulo Cortical ANTERIOR Intervenido del instante 3 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical anterior			Significación	Comparaciones múltiples (significación)				
	Cambio Instante 3-0				Anova	Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,88	Tubo NiTi 2,2/1,55
	N	Media	Desv. típica						
Acero Hueco	4	5,102	1,683	0,140					
Acero Macizo	5	5,734	2,165						
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	5,340	1,936						
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	6,012	3,671						
NiTi Macizo	5	8,858	1,396						
Total	23	6,295	2,562						

Viendo el valor de la $p = 0,140$ ($>0,05$) de la prueba de Anova se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical Anterior intervenido del instante 3 con respecto a antes de la intervención.

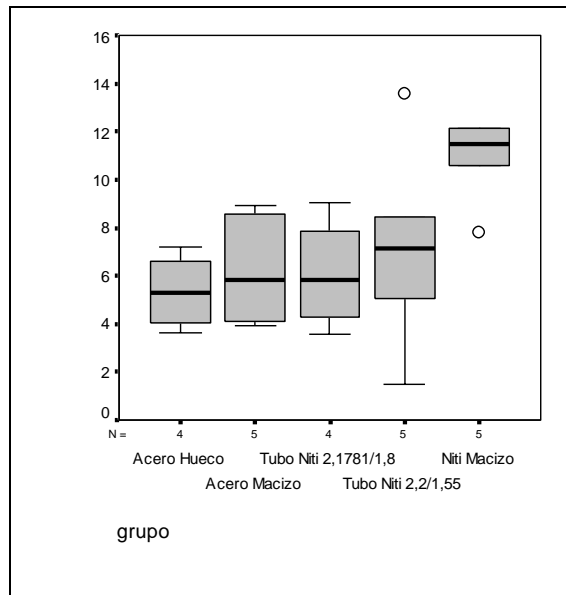
1.A.2.3.2.- Cambio de Ángulo Cortical POSTERIOR Intervenido del instante 3 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical posterior Cambio Instante 3-0			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)				
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,88	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	Acero Hueco	4	9,537		1,590			0,133	1,000
Acero Macizo	5	6,400	1,748	0,006			1,000	1,000	0,005
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	7,785	2,098					1,000	0,121
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	8,056	1,680						0,145
NiTi Macizo	5	10,972	1,410						
Total	23	8,540	2,258						

Viendo el valor de la $p = 0,006$ ($\leq 0,05$) de la prueba de Anova se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical Posterior intervenido del instante 3 con respecto a antes de la intervención. Realizando las comparaciones múltiples se observa que **los individuos con clavo de NiTi Macizo toman en media valores superiores a los de Acero Macizo.**

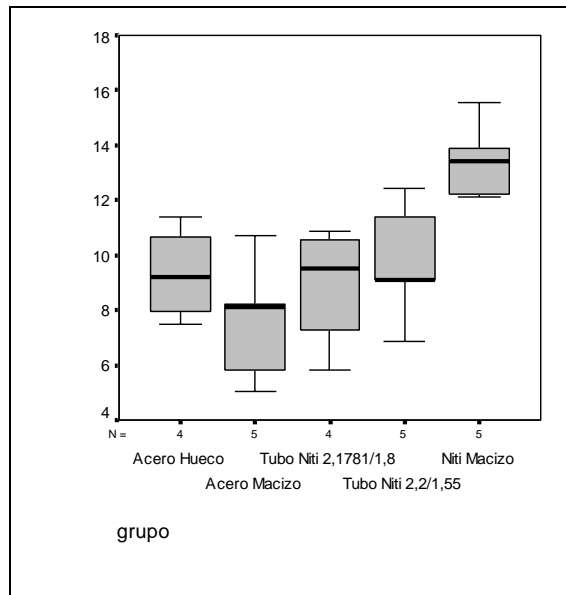
1.A.2.4.1.- Cambio de Ángulo Cortical ANTERIOR Intervenido del instante 4 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical anterior			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)				
	Cambio Instante 4-0				Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,8	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	N	Media	Desv. típica						
Acero Hueco	4	5,340	1,593	0,053					
Acero Macizo	5	6,266	2,372						
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	6,075	2,355						
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	7,134	4,460						
NiTi Macizo	5	10,830	1,794						
Total	23	7,253	3,221						

Viendo el valor de la $p = 0,053$ ($>0,05$) de la prueba de Anova se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical ANTERIOR intervenido del instante 4 con respecto al postoperatorio inmediato. De todos modos, el p-valor no se aleja mucho del punto crítico.

1.A.2.4.2.- Cambio de Ángulo Cortical POSTERIOR intervenido del instante 4 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical posterior Cambio Instante 4-0			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)				
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,88	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	Acero Hueco	4	9,307		1,721			1,000	1,000
Acero Macizo	5	7,572	2,235	0,003			1,000	0,981	0,002
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	8,935	2,265					1,000	0,034
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	9,770	2,187						0,092
NiTi Macizo	5	13,444	1,415						
Total	23	9,865	2,751						

Viendo el valor de la $p = 0,003$ ($\leq 0,05$) de la prueba de Anova se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical POSTERIOR intervenido del instante 4 con respecto al postoperatorio inmediato. Realizando las comparaciones múltiples se observa que **los individuos con clavo de NiTi Macizo toman en media valores superiores a los de Acero Macizo y Tubo NiTi 2,1781/1,88.**

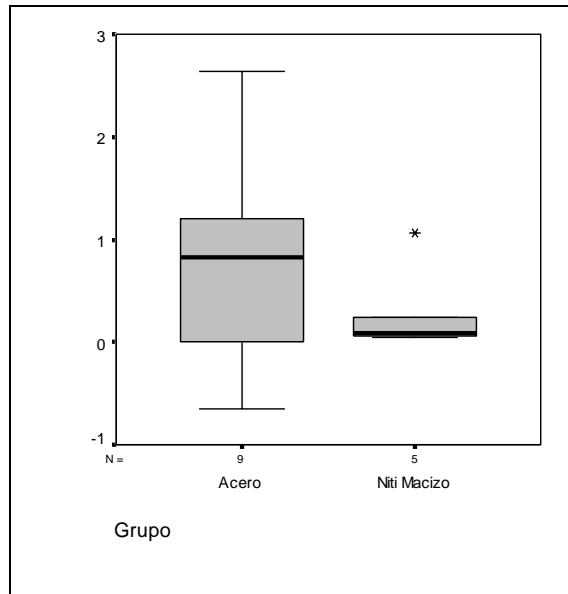
1.B.- COMPARACIÓN DEL CAMBIO DEL ÁNGULO EN EL FÉMUR INTERVENIDO ENTRE CLAVO NiTi MACIZO Y ACERO

En el apartado anterior podemos observar que en el grupo de NiTi Macizo el cambio de ángulo en el fémur intervenido toma valores más altos que en el resto de materiales, pero como únicamente disponemos como máximo de 5 datos por grupo y queremos establecer la comparación entre cinco grupos, **el test no es suficientemente potente para detectar diferencias significativas**. Por este motivo se opta por comparar dos grupos: NiTi Macizo (objeto principal de nuestro análisis) contra Acero (tanto Tubo como Barra). Es decir, en este apartado se realiza el mismo análisis que para el apartado 1.A., comparando dos grupos de clavo: NiTi Macizo contra Acero Tubo y Barra.

Al compararse dos grupos con variables continuas, el test aplicado fue el de la **T de Student** para muestras independientes si se cumplían las hipótesis necesarias (normalidad en cada grupo, e igualdad de varianzas entre los grupos). Si no, se utilizó la técnica no paramétrica de la prueba de **U de Mann-Whitney**. El nivel de confianza escogido para los test fue del 95%.

1.B.1.- ANÁLISIS DE MUESTRAS HOMOGÉNEAS ENTRE CLAVO DE NITI MACIZO Y ACERO

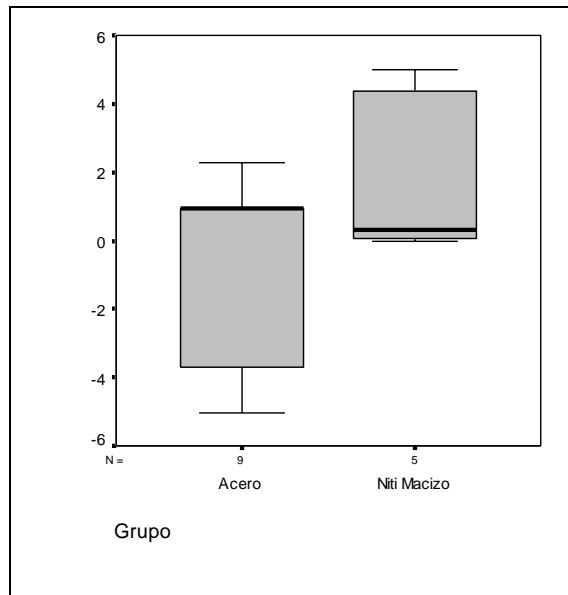
1.B.1.1.1.- Cambio de Ángulo Cortical Anterior No Intervenido del instante 1 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical anterior			Significación
	Cambio Instante 1-0			
	N	Media	Desv. típica	U de Mann-Whitney
Acero	9	0,724	1,054	0,518
NiTi Macizo	5	0,298	0,433	
Total	14	0,572	0,887	

Viendo el valor de la $p = 0,518 (>0,05)$ de la prueba U de Mann-Whitney se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical anterior del instante 1 con respecto al postoperatorio inmediato, entre el tallo de Acero y el de NiTi Macizo.

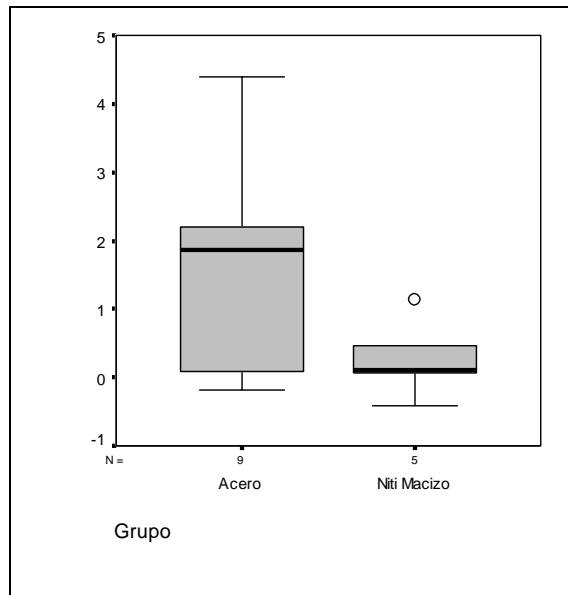
1.B.1.1.2.- Cambio de Ángulo Cortical Posterior No Intervenido del instante 1 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical posterior			Significación
	Cambio Instante 1-0			
	N	Media	Desv. típica	U de Mann-Whitney
Acero	9	-0,717	2,690	0,364
NiTi Macizo	5	1,948	2,503	
Total	14	0,235	2,852	

Viendo el valor de la $p = 0,364$ ($>0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 1 con respecto al postoperatorio inmediato entre el clavo de Acero y el de NiTi Macizo.

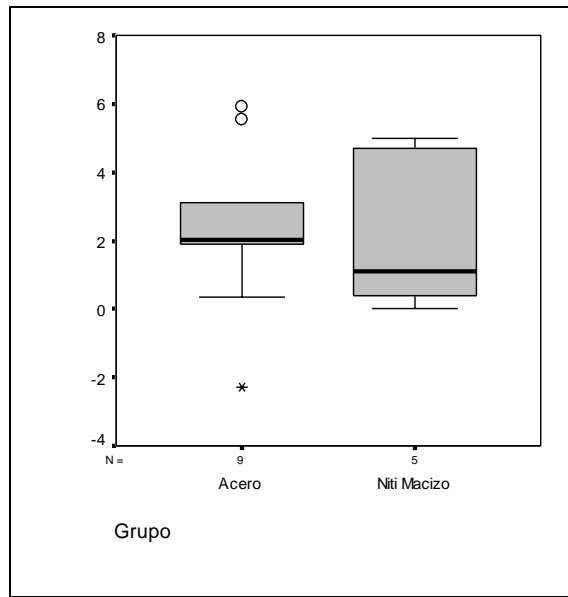
1.B.1.2.1.- Cambio de Ángulo Cortical anterior No Intervenido del instante 2 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical anterior			Significación
	Cambio Instante 2-0			
	N	Media	Desv. típica	t de Student
Acero	9	1,597	1,464	0,079
NiTi Macizo	5	0,270	0,576	
Total	14	1,123	1,362	

Viendo el valor de la $p = 0,518$ ($>0,05$) de la prueba t de Student se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de cambio de ángulo de cortical anterior del instante 2 con respecto al postoperatorio inmediato entre el clavo de Acero y el de NiTi Macizo.

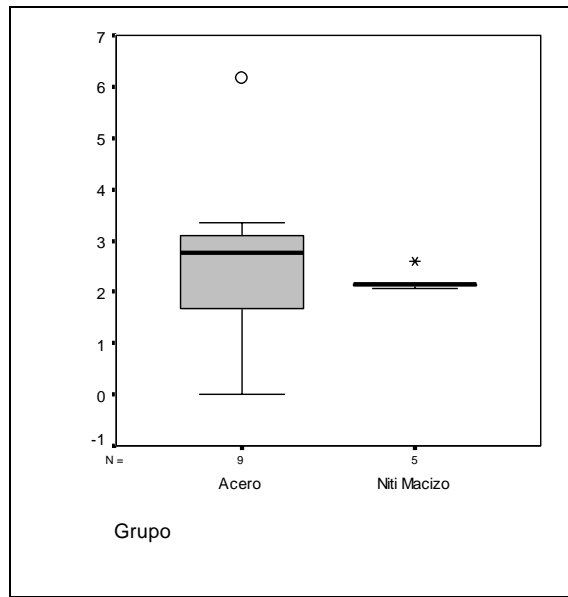
1.B.1.2.2.- Cambio de Ángulo Cortical posterior No Intervenido del instante 2 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical posterior			Significación
	Cambio Instante 2-0			
	N	Media	Desv. típica	t de Student
Acero	9	2,368	2,486	0,927
NiTi Macizo	5	2,240	2,418	
Total	14	2,322	2,368	

Viendo el valor de la $p = 0,927 (>0,05)$ de la prueba t de Student se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 2 con respecto al postoperatorio inmediato entre el clavo de Acero y el de NiTi Macizo.

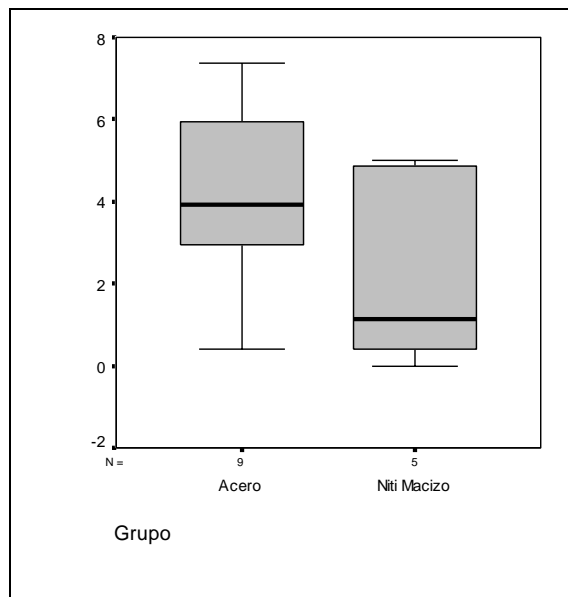
1.B.1.3.1.- Cambio de Ángulo Cortical Anterior No Intervenido del instante 3 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical anterior			Significación
	Cambio Instante 3-0			
	N	Media	Desv. típica	U de Mann-Whitney
Acero	9	2,523	1,757	0,797
NiTi Macizo	5	2,220	0,209	
Total	14	2,415	1,391	

Viendo el valor de la $p = 0,797 (>0,05)$ de la prueba U de Mann-Whitney se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical Anterior del instante 3 con respecto al postoperatorio inmediato entre el clavo de Acero y el de NiTi Macizo.

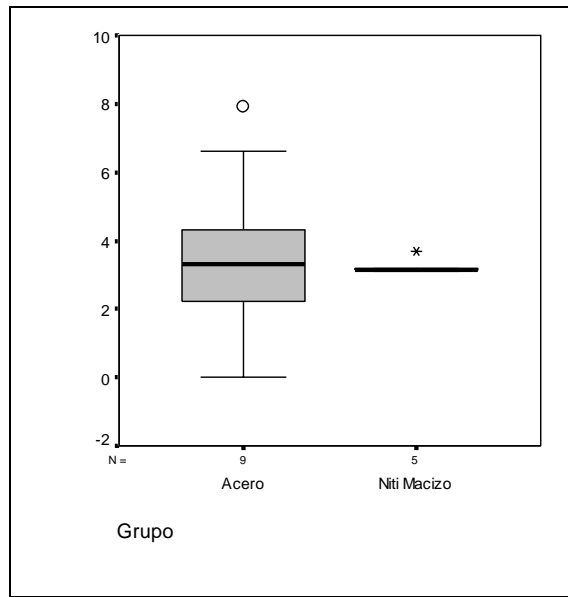
1.B.1.3.2.- Cambio de Ángulo Cortical posterior No Intervenido del instante 3 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical posterior			Significación
	Cambio Instante 3-0			
	N	Media	Desv. típica	t de Student
Acero	9	4,232	2,275	0,162
NiTi Macizo	5	2,288	2,456	
Total	14	3,538	2,444	

Viendo el valor de la $p = 0,162$ ($>0,05$) de la prueba t de Student se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 3 con respecto al postoperatorio inmediato entre el clavo de Acero y el de NiTi Macizo.

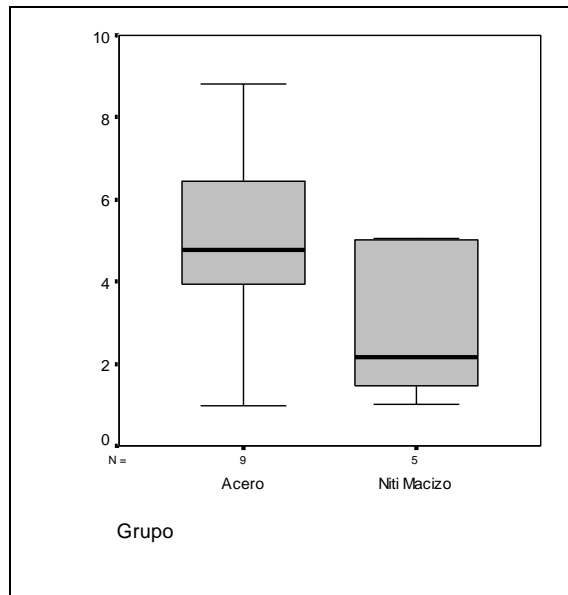
1.B.1.4.1.- Cambio de Ángulo Cortical Anterior No Intervenido del instante 4 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical anterior			Significación
	Cambio Instante 4-0			
	N	Media	Desv. típica	U de Mann-Whitney
Acero	9	3,574	2,481	1,000
NiTi Macizo	5	3,254	0,251	
Total	14	3,460	1,958	

Viendo el valor de la $p = 1,000 (>0,05)$ de la prueba U de Mann-Whitney se observa que **no existen diferencias** significativas en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical Anterior del instante 4 con respecto al postoperatorio inmediato entre el clavo de Acero y el de NiTi Macizo.

1.B.1.4.2.- Cambio de Ángulo Cortical Posterior No Intervenido del instante 4 con respecto al instante 0.

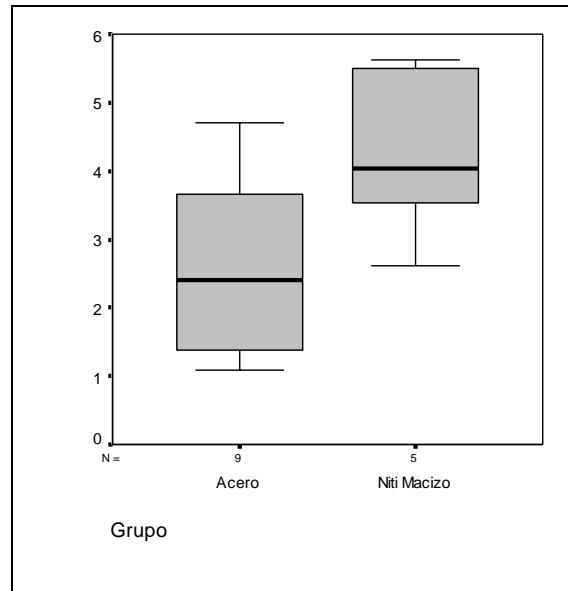


TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical posterior			Significación
	Cambio Instante 4-0			
	N	Media	Desv. típica	t de Student
Acero	9	4,953	2,333	0,128
NiTi Macizo	5	2,934	1,954	
Total	14	4,232	2,352	

Viendo el valor de la $p = 0,128$ ($>0,05$) de la prueba t de Student se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 4 con respecto al postoperatorio inmediato entre el clavo de Acero y el de NiTi Macizo.

I.B.2.- COMPARACIÓN DEL CAMBIO DEL ÁNGULO EN EL FÉMUR INTERVENIDO ENTRE CLAVO DE NITI MACIZO Y ACERO

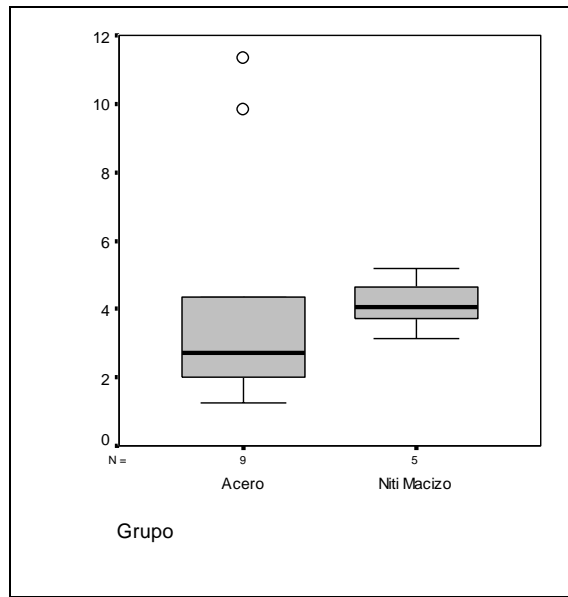
1.B.2.1.1.- Cambio de Ángulo Cortical Anterior Intervenido del instante 1 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical Anterior			Significación
	Cambio Instante 1-0			
	N	Media	Desv. típica	t de Student
Acero	9	2,588	1,346	0,043
NiTi Macizo	5	4,262	1,292	
Total	14	3,186	1,524	

Viendo el valor de la $p = 0,043$ ($\leq 0,05$) de la prueba t de Student se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical Anterior del instante 1 con respecto al instante 0, entre Acero y NiTi Macizo. Observando las medias apreciamos que los individuos de NiTi Macizo alcanzan valores más altos, es decir, **cambia más el ángulo de la cortical anterior del fémur en el grupo de NiTi macizo que en los dos tipos de clavo de acero macizo y hueco agrupados.**

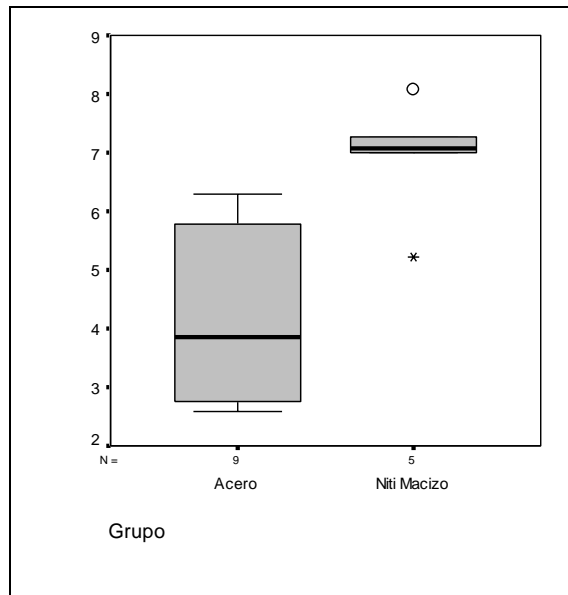
1.B.2.1.2.- Cambio de Ángulo Cortical Posterior Intervenido del instante 1 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical Posterior			Significación
	Cambio Instante 1-0			
	N	Media	Desv. típica	U de Mann-Whitney
Acero	9	4,379	3,653	0,298
NiTi Macizo	5	4,150	0,797	
Total	14	4,297	2,902	

Viendo el valor de la $p = 0,298 (>0,05)$ de la prueba U de Mann-Whitney se observa que no existen diferencias significativas en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical Posterior del instante 1 con respecto al instante 0 entre el clavo de Acero y el de NiTi Macizo.

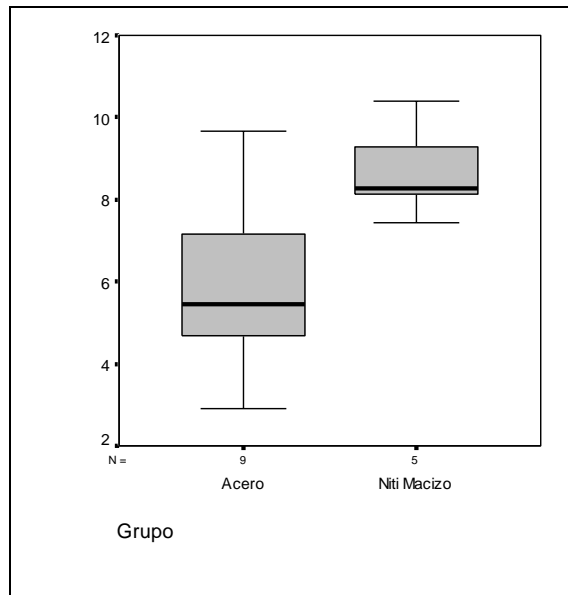
1.B.2.2.1.- Cambio de Ángulo Cortical anterior Intervenido del instante 2 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical anterior			Significación
	Cambio Instante 2-0			
	N	Media	Desv. típica	t de Student
Acero	9	4,162	1,484	0,003
NiTi Macizo	5	6,920	1,048	
Total	14	5,147	1,890	

Viendo el valor de la $p = 0,003 (\leq 0,05)$ de la prueba t de Student se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical anterior del instante 2 con respecto al instante 0 entre el clavo de Acero y el de NiTi Macizo. Observando las medias apreciamos que los individuos de NiTi Macizo en media toman valores más altos.

1.B.2.2.2.- Cambio de Ángulo Cortical posterior Intervenido del instante 2 con respecto al instante 0.

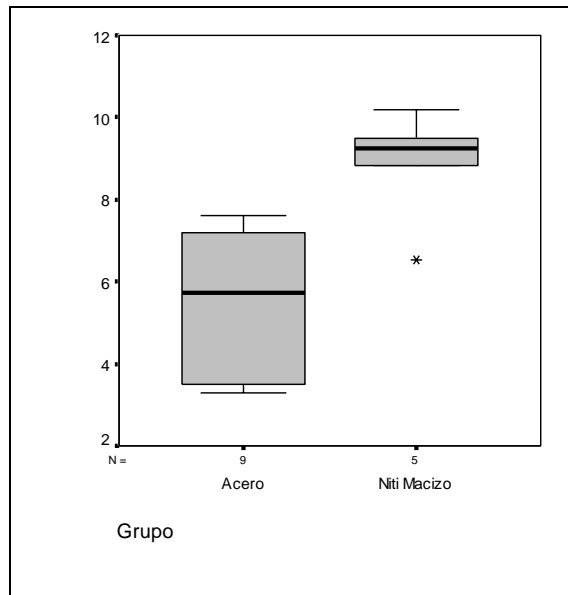


TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical posterior			Significación
	Cambio Instante 2-0			
	N	Media	Desv. típica	
Acero	9	5,974	2,402	0,036
NiTi Macizo	5	8,696	1,149	
Total	14	6,946	2,406	

Viendo el valor de la $p = 0,036 (\leq 0,05)$ de la prueba t de Student se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 2 con respecto al 0, entre el clavo Acero y NiTi Macizo. Observando las medias apreciamos que los individuos de NiTi Macizo en media toman valores más altos.

Como ocurría en el primer mes del post-operatorio con la cortical anterior, cambia más el ángulo de la cortical posterior del fémur del grupo de NiTi macizo comparado con los dos tipos de clavo de acero macizo y hueco agrupados.

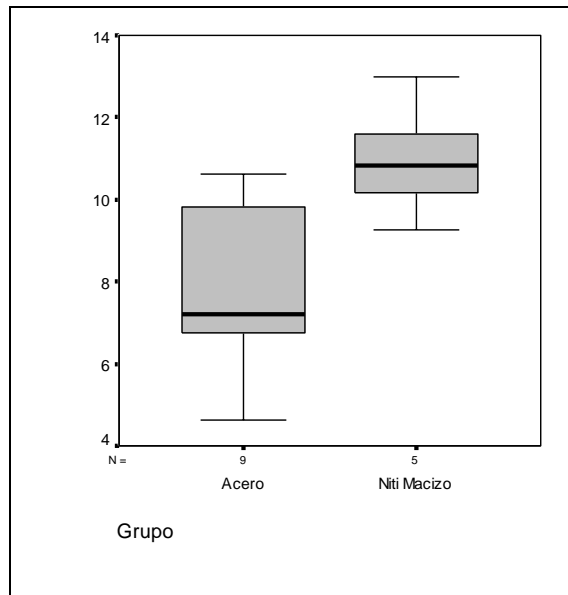
1.B.2.3.1.- Cambio de Ángulo Cortical anterior Intervenido del instante 3 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical anterior			Significación
	Cambio Instante 3-0			
	N	Media	Desv. típica	U de Mann-Whitney
Acero	9	5,453	1,875	0,012
NiTi Macizo	5	8,858	1,396	
Total	14	6,669	2,373	

Viendo el valor de la $p = 0,012 (\leq 0,05)$ de la prueba U de Mann-Whitney se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical anterior del instante 3 con respecto al 0, entre el clavo Acero y NiTi Macizo. Observando las medias apreciamos que los individuos de NiTi Macizo en media toman valores más altos.

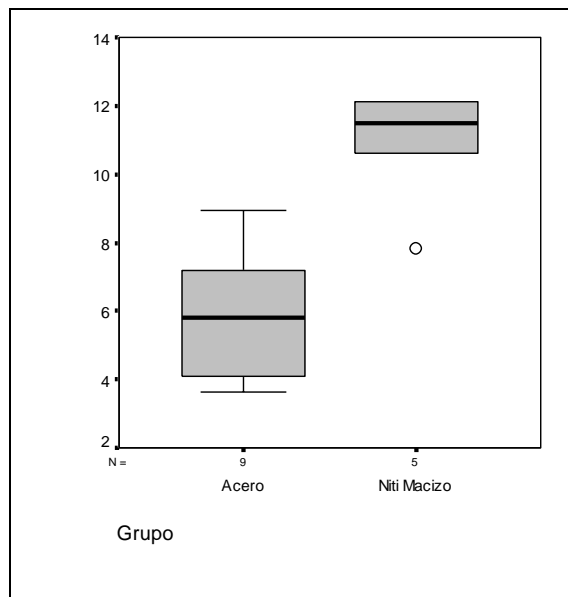
1.B.2.3.2.- Cambio de Ángulo Cortical posterior Intervenido del instante 3 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical posterior			Significación
	Cambio Instante 3-0			
	N	Media	Desv. típica	t de Student
Acero	9	7,794	2,282	0,016
NiTi Macizo	5	10,972	1,410	
Total	14	8,929	2,513	

Viendo el valor de la $p = 0,016 (\leq 0,05)$ de la prueba t de Student se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 3 con respecto al 0 entre el clavo de Acero y el de NiTi Macizo. Observando las medias apreciamos que los individuos de NiTi Macizo en media toman valores más altos.

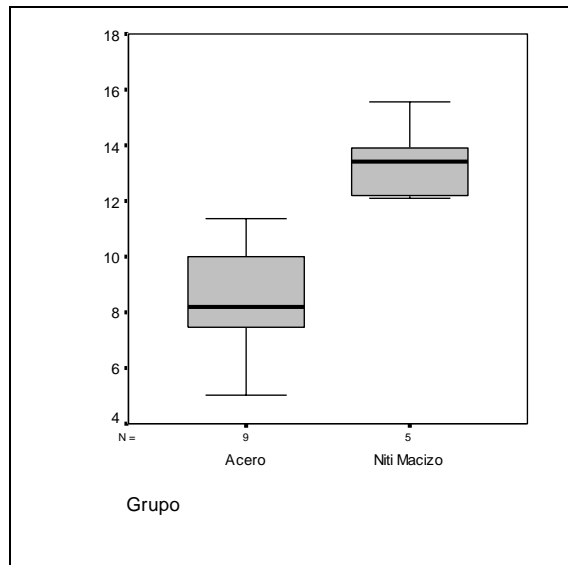
1.B.2.4.1.- Cambio de Ángulo Cortical anterior Intervenido del instante 4 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical anterior			Significación
	Cambio Instante 4-0			
	N	Media	Desv. típica	t de Student
Acero	9	5,854	2,001	0,001
NiTi Macizo	5	10,830	1,794	
Total	14	7,631	3,094	

Viendo el valor de la $p = 0,001$ ($\leq 0,05$) de la prueba t de Student se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical anterior del instante 4 con respecto al 0 entre el clavo de Acero y el de NiTi Macizo. Observando las medias apreciamos que los individuos de NiTi Macizo en media toman valores más altos.

1.B.2.4.2.- Cambio de Ángulo Cortical posterior Intervenido del instante 4 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Cortical posterior Cambio Instante 4-0			Significación
	N	Media	Desv. típica	t de Student
Acero	9	8,343	2,109	0,000
NiTi Macizo	5	13,444	1,415	
Total	14	10,165	3,128	

Viendo el valor de la $p = 0,000 (\leq 0,05)$ de la prueba t de Student se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 4 con respecto al postoperatorio inmediato entre el clavo de Acero y el de NiTi Macizo. Observando las medias apreciamos que los individuos de NiTi Macizo en media toman valores más altos.

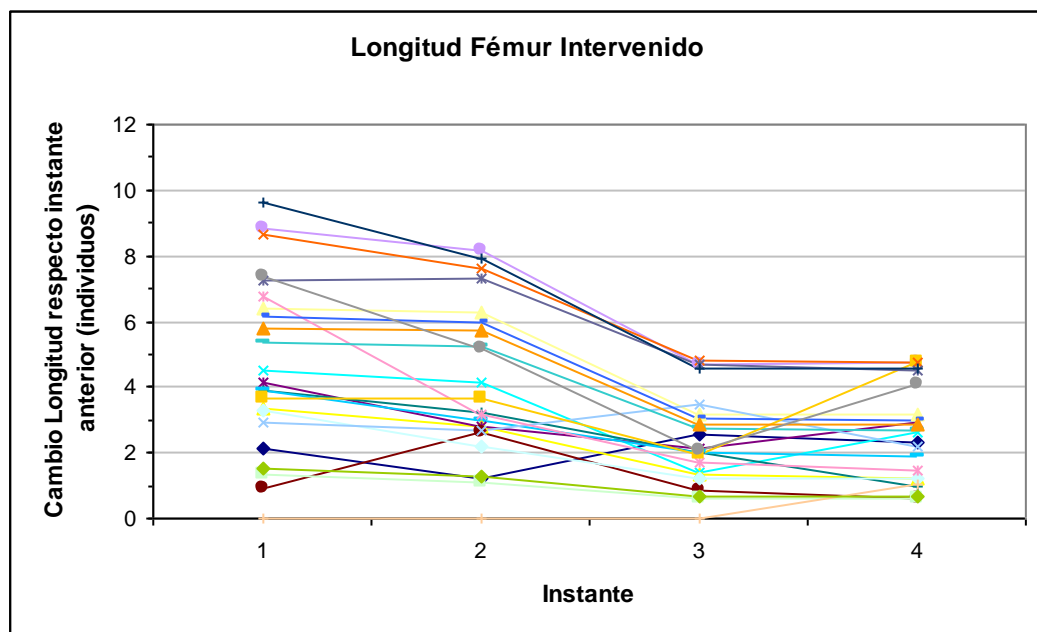
Así, en este apartado hemos comprobado que sí hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo del NiTi macizo comparado con los dos grupos de clavo de acero, tanto en la mayor rectificación de la cortical anterior como la posterior del fémur, consiguiendo aproximar el fémur a los 180°.

2.- COMPARACIÓN DE CAMBIO DE LONGITUD DEL FÉMUR ENTRE LOS DISTINTOS MESES DEL POST-OPERATORIO

El objetivo de este apartado es conocer si hay diferencias en el cambio de longitud en el fémur respecto al mes anterior en los 4 instantes de tiempo. Para ello se analizan los cambios tanto en el fémur intervenido como en el no intervenido con el fin de **saber en qué mes crece más el fémur de los conejos.**

Como se comparaban más de dos poblaciones pareadas y las variables eran continuas, se aplicó **el test de Análisis de Varianza** de un factor en un diseño en bloque si se cumplían las hipótesis necesarias y si no, se utilizó la técnica no paramétrica de la **prueba de Friedman**. Si existían diferencias, se realizaron las comparaciones múltiples para ver entre qué meses se modificaban más los ángulos. El nivel de confianza escogido para los test fue del 95%.

2.1.- Cambio de Longitud Fémur Intervenido en los cuatro instantes de tiempo.



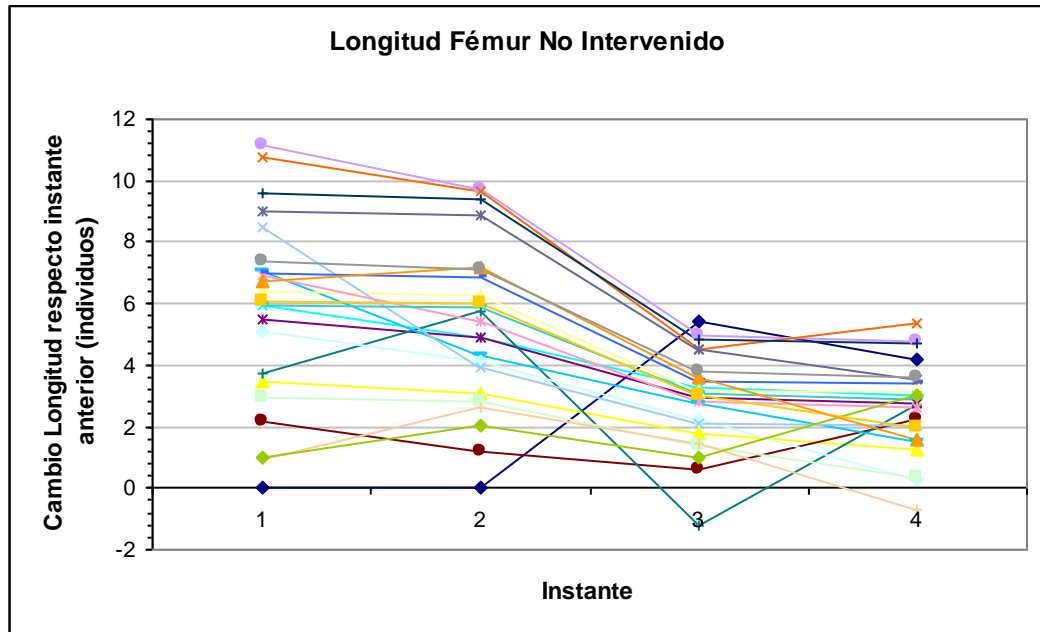
INSTANTE	Cambio Longitud Fémur Intervenido			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)			
	N	Media	Desv. típica		Instante	Instante	Instante	Instante
					1 - 0	2 - 1	3 - 2	4 - 3
Instante 1 - 0	23	4,684	2,657			1,000	0,000	0,000
Instante 2 - 1	23	4,048	2,368	0,000			0,000	0,000
Instante 3 - 2	23	2,369	1,391					1,000
Instante 4 - 3	23	2,547	1,459					

Viendo el valor de la $p = 0,000 (\leq 0,05)$ de la prueba de Anova de un factor en un diseño en bloque, se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de cambio de longitud del fémur intervenido respecto al mes anterior, entre los meses. Desde un punto de vista descriptivo, observando las medias y el gráfico, apreciamos que cada mes disminuye el cambio de ángulo. Desde el punto de vista inferencial, realizando las comparaciones múltiples, se observa que el cambio respecto del mes anterior del mes 1 es, en media, significativamente superior que

los cambios de los instantes 3 y 4. De igual modo, el cambio del mes 2 es significativamente, en media, superior que los cambios de los instantes 3 y 4. Los cambios respecto al mes anterior del instante 1 y 2 no son significativamente diferentes, ni tampoco entre los instantes 3 y 4.

Podemos observar que en el primer y segundo mes tras la intervención quirúrgica, que corresponden con el tercer y cuarto mes de vida de los conejos, es cuando se produce un mayor crecimiento en longitud del fémur. En el tercer y cuarto mes postoperatorio hay un crecimiento similar pero menor que en los dos primeros meses. Esto lo hemos analizado para ver si hay relación entre el crecimiento natural de los conejos y la remodelación que se induce con la implantación de los clavos endomedulares.

2.2.- Cambio de Longitud Fémur No Intervenido en los cuatro instantes de tiempo.



INSTANTE	Cambio Longitud Fémur			Significación	Comparaciones múltiples			
	No Intervenido				(significación)			
	N	Media	Desv. típica		Anova	Instante 1 - 0	Instante 2 - 1	Instante 3 - 2
Instante 1 - 0	23	5,797	3,056	0,000		0,190	0,000	0,000
Instante 2 - 1	23	5,305	2,676				0,000	0,000
Instante 3 - 2	23	2,846	1,567					1,000
Instante 4 - 3	23	2,615	1,489					

Viendo el valor de la $p = 0,000 (\leq 0,05)$ de la prueba de Anova de un factor en un diseño en bloque, se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de cambio de longitud del fémur intervenido respecto al mes anterior, entre los meses.

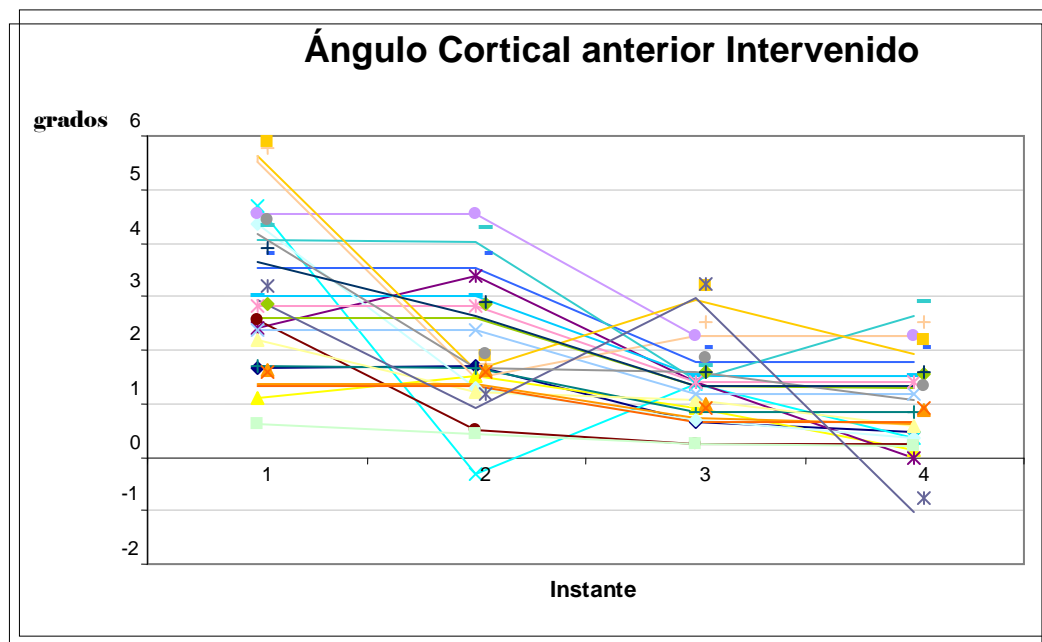
Descriptivamente, observando las medias y el gráfico, apreciamos que cada mes disminuye el cambio de ángulo. Desde el punto de vista inferencial, realizando las comparaciones múltiples se observa que el cambio respecto del mes anterior del mes 1 es significativamente en media, superior que los cambios de los instantes 3 y 4; y, de igual modo, el cambio del mes 2 es significativamente, en media, superior que los cambios de los instantes 3 y 4. Los cambios respecto al mes anterior del instante 1 y 2 no son significativamente diferentes, ni tampoco entre los instantes 3 y 4.

3- COMPARACIÓN DE CAMBIO DE ÁNGULO ENTRE LOS DIFERENTES MESES DEL POST-OPERATORIO

Estudiamos si hay diferencias en el cambio del ángulo en el fémur **respecto al mes anterior** en los 4 instantes de tiempo. Se analizan los cambios tanto en el fémur intervenido como en el no intervenido, y en la cortical anterior y posterior.

Como se comparaban más de dos poblaciones pareadas y las variables eran continuas, se aplicó el test de **Análisis de Varianza** de un factor en un diseño en bloque si se cumplían las hipótesis necesarias. Si no, se utilizó la técnica no paramétrica de la **prueba de Friedman**. Si existían diferencias, se realizaron las comparaciones múltiples para ver entre qué meses se modificaban más los ángulos. El nivel de confianza escogido para los test fue del 95%.

3.1.- Cambio de Ángulo Cortical anterior Intervenido en los cuatro instantes de tiempo.



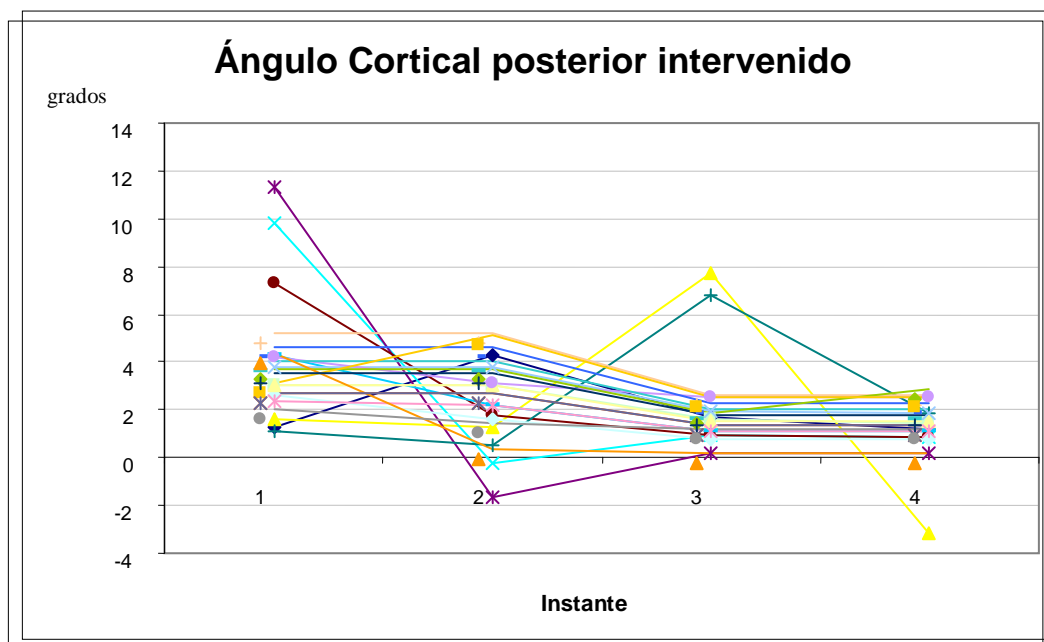
INSTANTE	Cambio Ángulo Cortical ANTERIOR Intervenido			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)			
	N	Media	Desv. típica		Instante 1 - 0	Instante 2 - 1	Instante 3 - 2	Instante 4 - 3
	Instante 1 - 0	23	2,990		1,404	0,000		0,001
Instante 2 - 1	23	1,970	1,196				0,075	0,001
Instante 3 - 2	23	1,336	0,735					0,780
Instante 4 - 3	23	,957	0,867					

Viendo el valor de la $p = 0,000 (\leq 0,05)$ de la prueba de Anova de un factor en un diseño en bloque, se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de **Cortical anterior** intervenido respecto al mes anterior, entre los meses. Descriptivamente, observando las medias y el gráfico, apreciamos que cada mes disminuye el cambio de ángulo. Desde el punto de vista inferencial, realizando las comparaciones múltiples se observa que el cambio respecto del mes anterior del mes 1 es significativamente, en media, superior que los

cambios en el resto de los instantes; y el cambio del mes 2 es significativamente, en media, superior que el cambio del instante 4. Los cambios respecto al mes anterior del instante 2 y 3 no son significativamente diferentes, ni tampoco entre los instantes 3 y 4.

Observamos que en el primer y segundo mes tras la implantación del clavo endomedular es cuando más cambia el ángulo de la cortical anterior.

3.2.- Cambio de Ángulo Cortical posterior Intervenido en los cuatro instantes de tiempo.



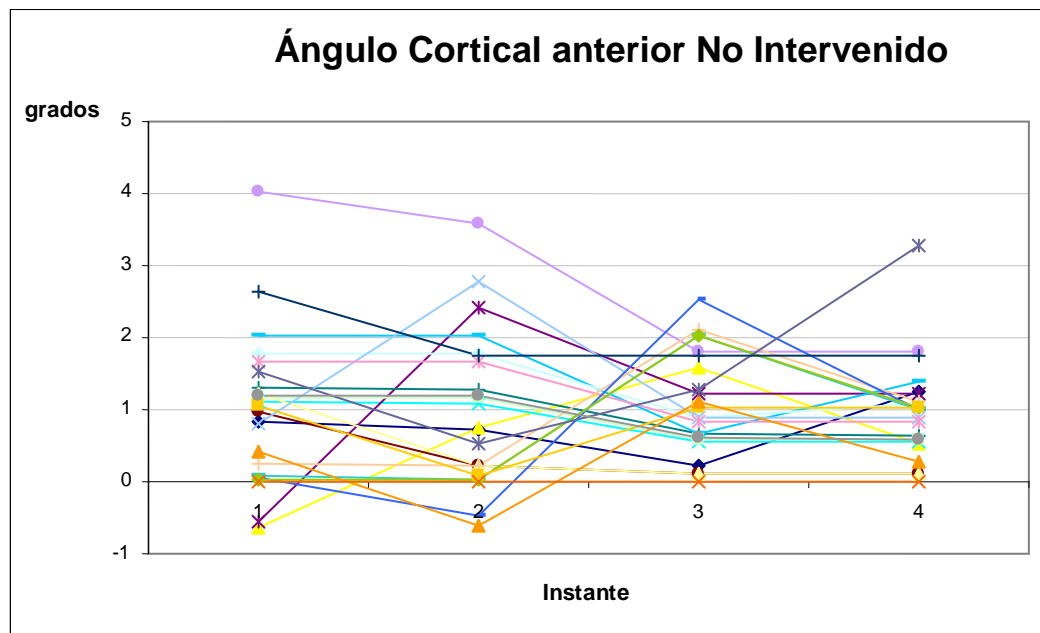
INSTANTE	Cambio Ángulo Cortical posterior Intervenido			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)			
	N	Media	Desv. típica		Instante 1 - 0	Instante 2 - 1	Instante 3 - 2	Instante 4 - 3
	Instante 1 - 0	23	3,996		2,496	0,000		0,099
Instante 2 - 1	23	2,539	1,747				1,000	0,266
Instante 3 - 2	23	2,005	1,794					1,000
Instante 4 - 3	23	1,325	1,222					

Viendo el valor de la $p = 0,000$ ($\leq 0,05$) de la prueba de Anova de un factor en un diseño en bloque, se observa que **existen diferencias significativas en los valores de Cambio de Ángulo de Cortical Inferior Intervenido** respecto al mes anterior. Descriptivamente, observando las medias y el gráfico, apreciamos que cada mes disminuye el cambio de ángulo.

Desde el punto de vista inferencial, realizando las comparaciones múltiples se observa que el cambio respecto del mes anterior del mes 1 es significativamente, en media, superior que los cambios de los instantes 3 y 4. Los cambios respecto al mes anterior del instante 1 y 2 no son significativamente diferentes, ni tampoco entre los instantes 2 y 3; entre los instantes 2 y 4, y entre los instantes 3 y 4.

De nuevo observamos que cuando mayor modificación se produce es en el primer mes tras el implante de los clavos endomedulares.

3.3.- Cambio de Ángulo Cortical anterior No Intervenido en los cuatro instantes de tiempo.

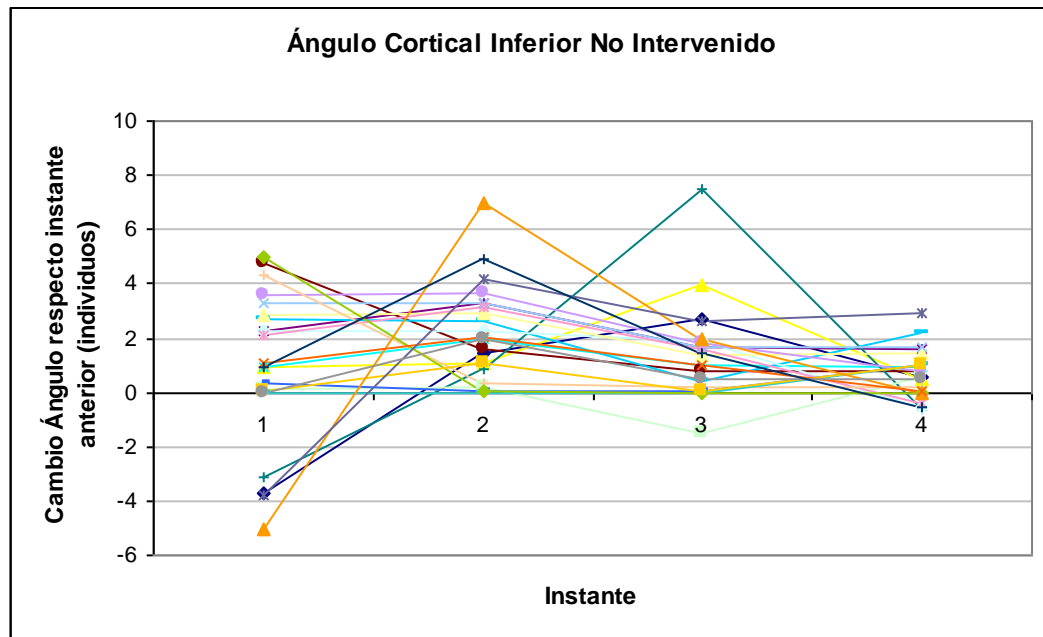


INSTANTE	Cambio Ángulo Cortical anterior No Intervenido			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)			
	N	Media	Desv. típica		Instante 1 - 0	Instante 2 - 1	Instante 3 - 2	Instante 4 - 3
Instante 1 - 0	23	1,000	1,050	0,963				
Instante 2 - 1	23	0,976	1,076					
Instante 3 - 2	23	1,072	0,716					
Instante 4 - 3	23	0,960	0,695					

Viendo el valor de la $p = 0,963$ ($>0,05$) de la prueba de Anova de un factor en un diseño en bloque, se observa que **NO existen diferencias significativas**, en los valores de cambio de ángulo de la cortical anterior del fémur no intervenido respecto al mes anterior, entre los diferentes meses.

Observamos que en el fémur no intervenido no hay ningún mes en que el ángulo de la cortical anterior se modifique significativamente más que en el mes anterior.

3.4.- Cambio de Ángulo Cortical posterior No Intervenido en los cuatro instantes de tiempo.



INSTANTE	Cambio Ángulo Cortical posterior No Intervenido			Significación <i>Anova</i>	Comparaciones múltiples (significación)			
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>		Instante 1 - 0	Instante 2 - 1	Instante 3 - 2	Instante 4 - 3
Instante 1 - 0	23	0,954	2,756	0,080				
Instante 2 - 1	23	2,163	1,752					
Instante 3 - 2	23	1,416	1,748					
Instante 4 - 3	23	0,677	0,898					

Viendo el valor de la $p = 0,080$ ($>0,05$) de la prueba de Anova de un factor en un diseño en bloque, se observa que **NO existen diferencias significativas**, en los valores de cambio de ángulo de la cortical posterior del fémur no intervenido respecto al mes anterior.

Observamos lo mismo que en la cortical anterior, es decir que **en el fémur no intervenido no hay ningún mes en que el ángulo de la cortical posterior se modifique significativamente más que en el mes anterior.**

4.- ASOCIACIÓN ENTRE EL CRECIMIENTO EN LONGITUD/PESO DE LOS CONEJOS Y EL CAMBIO DE ÁNGULO DEL FÉMUR.

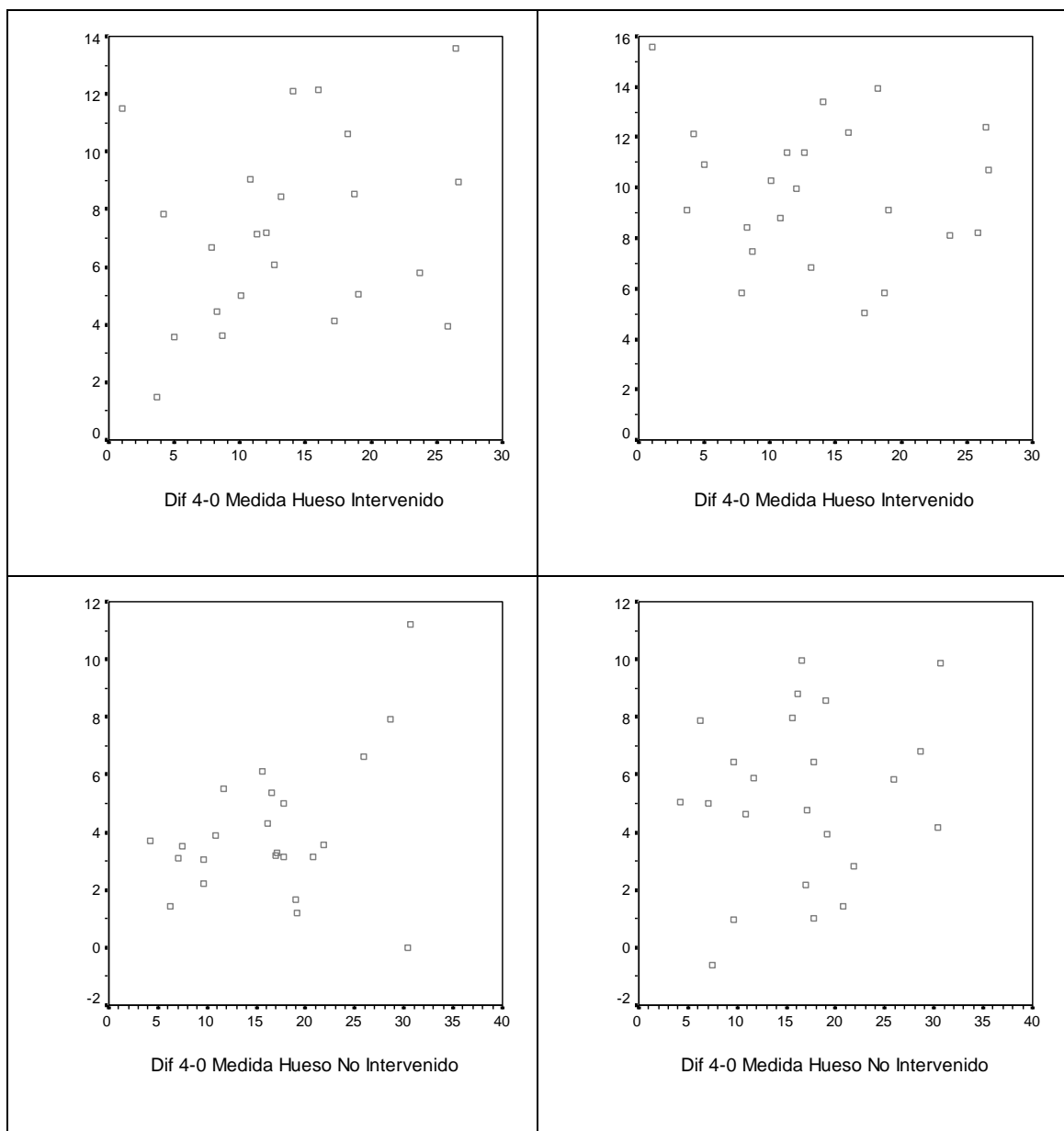
Se estudia si existe asociación, por un lado, entre el crecimiento en la longitud del fémur, y por otro el peso de los conejos, con el cambio del ángulo cortical anterior y posterior en el fémur intervenido y no intervenido. El crecimiento del fémur se midió como la diferencia entre la medida del hueso en el mes 4 y la inicial. El cambio de ángulo se midió como la diferencia entre los instantes 4 e inicial. El peso se trató como peso inicial y como cambio de peso, medido como la diferencia del peso en el instante 4 y el 0.

Como se comparaban dos variables cuantitativas se aplicó el **Coefficiente de Correlación de Pearson**. Este coeficiente mide el grado de asociación entre las variables, oscilando entre -1 y 1 . Un valor próximo a 1 indica una fuerte relación positiva entre ambas variables, es decir, valores altos de una variable se corresponden con valores altos en la otra variable. Un valor próximo a -1 indica una fuerte relación negativa entre ambas variables, es decir, valores altos de una variable se corresponden con valores bajos en la otra variable. Un valor próximo a 0 nos indica que no existe relación entre las dos variables. El nivel de confianza escogido para los test fue del 95%.

Para cada apartado, primero se presentan las tablas con los coeficientes de correlación junto con su valor de p (significación de hipótesis nulo coeficiente igual a cero), y el número de datos con el que se ha calculado el coeficiente. Los coeficientes significativos se resaltan en negrita. A continuación se presenta el gráfico de nube de puntos asociado a cada coeficiente de rango de Pearson.

4.1.- Crecimiento de Longitud del Fémur y Cambio del Ángulo en el Fémur del mes 4 con respecto del inicial.

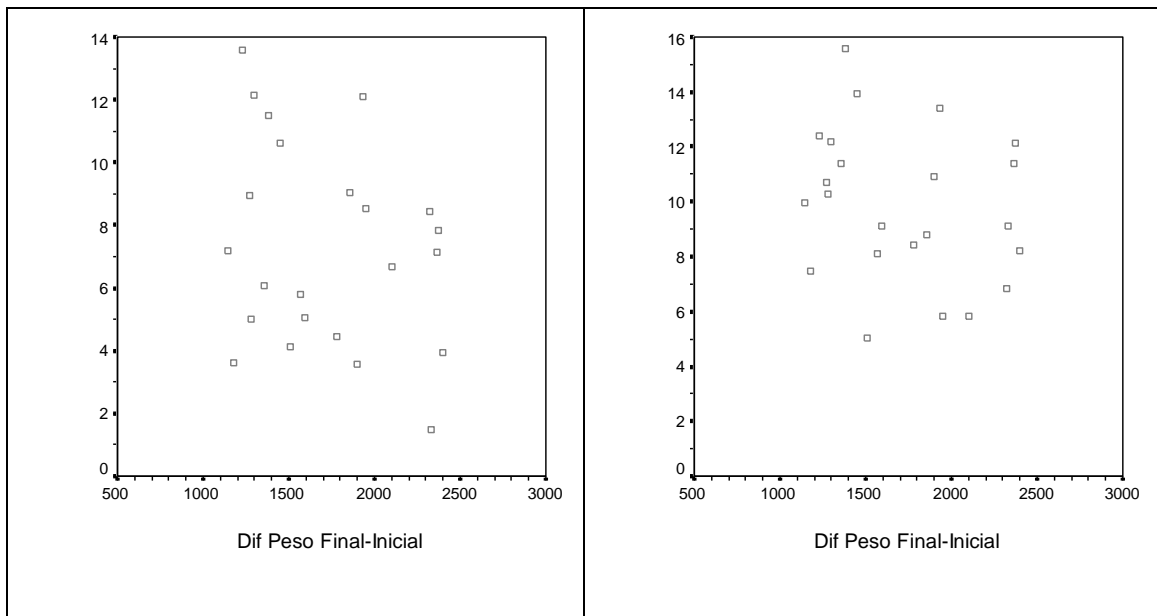
Crecimiento Longitud / Cambio Ángulo		Cortical anterior	Cortical posterior
Fémur Intervenido	<i>coeficiente</i>	0,248	-0,144
	<i>valor de p</i>	0,254	0,513
	<i>N</i>	23	23
Fémur No Intervenido	<i>coeficiente</i>	0,379	0,188
	<i>valor de p</i>	0,075	0,391
	<i>N</i>	23	23

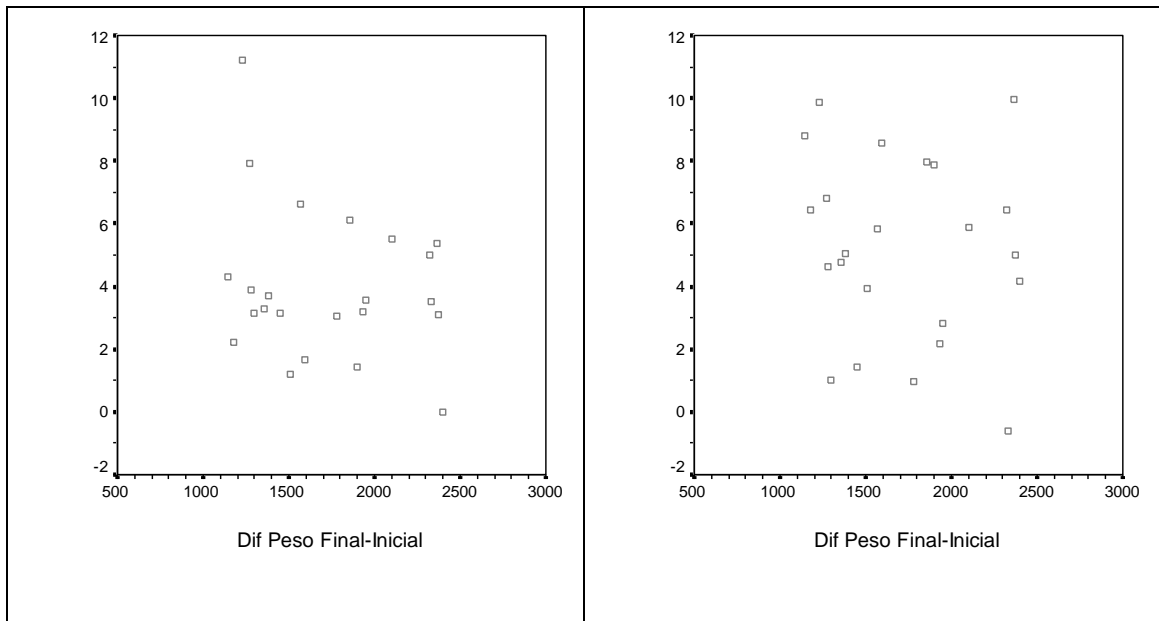


Observando los coeficientes de correlación, que, además de **NO ser significativos**, tienen valores muy bajos, vemos que **no existe asociación entre el cambio de longitud del fémur y el cambio del ángulo superior e inferior entre los instantes 4 y 0. No se han modificado más los ángulos en el fémur en los conejos cuyo fémur ha crecido más en longitud**

4.2.- Cambio Peso conejos y Cambio del Ángulo en el Fémur del mes 4 con respecto al inicial.

Cambio Peso / Cambio Ángulo		Cortical anterior	Cortical posterior
Fémur Intervenido	<i>coeficiente</i>	-0,257	-0,248
	<i>valor de p</i>	0,236	0,254
	<i>N</i>	23	23
Fémur No Intervenido	<i>coeficiente</i>	-0,219	-0,131
	<i>valor de p</i>	0,315	0,552
	<i>N</i>	23	23

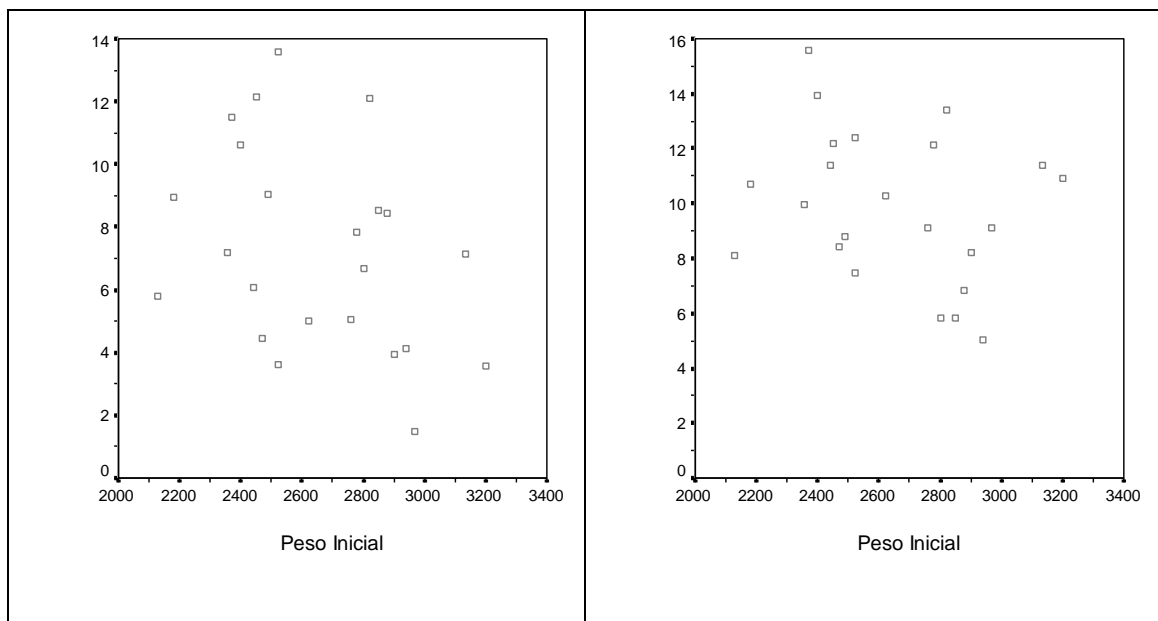


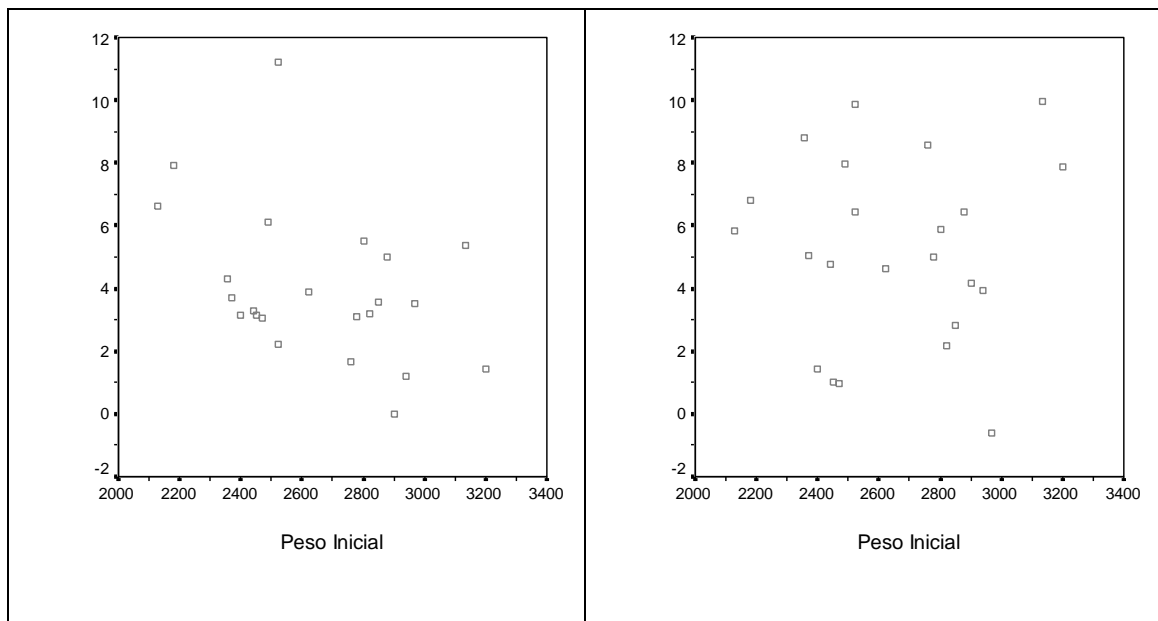


Observando los coeficientes de correlación, que, además de **NO ser significativos**, tienen valores muy bajos, vemos **que no existe asociación entre el cambio de peso y el cambio del ángulo superior e inferior entre los instantes 4 y 0.**

4.3.- Peso Inicial conejos y el Cambio del Ángulo en el Fémur del mes 4 con respecto del inicial.

Cambio Peso / Cambio Ángulo		Cortical anterior	Cortical posterior
Fémur Intervenido	<i>coeficiente</i>	-0,360	-0,260
	<i>valor de p</i>	,091	0,231
	<i>N</i>	23	23
Fémur No Intervenido	<i>coeficiente</i>	-0,415	0,017
	<i>valor de p</i>	0,049	0,937
	<i>N</i>	23	23





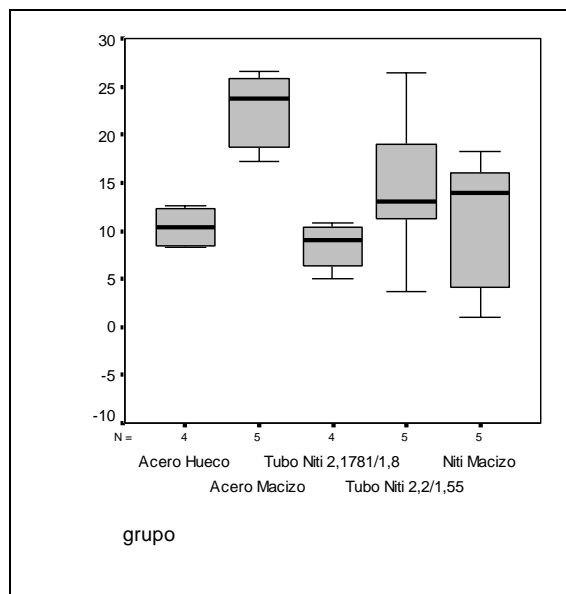
Observamos que los coeficientes de correlación son bajos y además, salvo para el valor de Cortical Superior de Fémur No Intervenido, no son significativamente diferentes de cero, y éste está muy cercano al punto crítico 0,05. Por todo ello podemos decir que **no existe asociación** entre el peso inicial y el cambio del ángulo superior e inferior entre los instantes 4 y 0. **Así pues, NO existe relación entre el mayor crecimiento en longitud o peso de los conejos y que se modifique más hacia la rectificación la forma de su fémur. Tampoco hay relación entre el peso inicial y la modificación de los ángulos de la cortical anterior y posterior del fémur, es decir un conejo más pequeño o más grande no responde más a la introducción de los clavos endomedulares.**

5.- COMPARACIÓN DE CRECIMIENTO DEL FÉMUR Y CAMBIO DE PESO ENTRE LOS DIFERENTES TIPOS DE CLAVOS UTILIZADOS

Se estudia si hay diferencias *según el tipo de clavo utilizado* en el crecimiento del fémur intervenido respecto al no intervenido y en el peso de los conejos. Se han utilizado 5 tipos de clavos: acero hueco, acero macizo, níquel- titanio hueco 2,2/1,55, níquel- titanio hueco 2,178/1,88 y níquel- titanio macizo. El crecimiento del fémur se midió como la diferencia entre la medida del hueso en el mes 4 y la inicial. El cambio de peso se midió como la diferencia del peso entre el instante 4 y el 0.

Como se comparaban más de dos grupos y las variables eran continuas, se aplicó el test del Anova para muestras independientes si se cumplían las hipótesis necesarias, y si no, se utilizó la prueba no paramétrica de la prueba de Kruskal-Wallis. Si existían diferencias, se realizaron las comparaciones múltiples para ver entre qué grupos se daban las diferencias. El nivel de confianza escogido para los test fue del 95%.

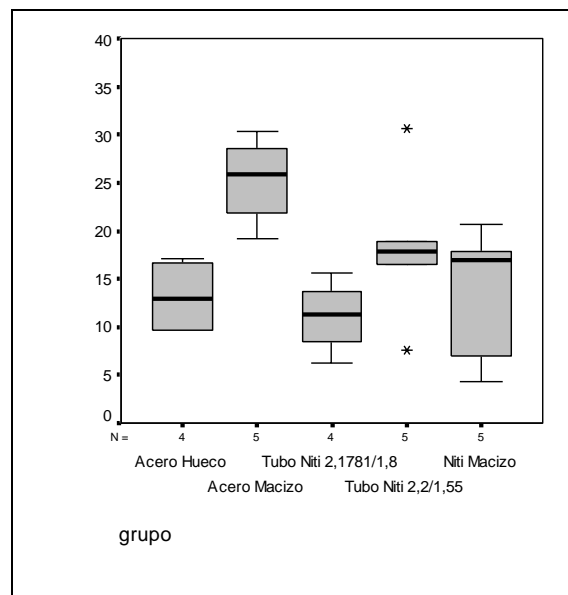
5.1.- Cambio de Longitud del Fémur Intervenido del instante 4 con respecto al instante 0 entre tipo de Clavo.



TIPO CLAVO	Cambio Longitud Fémur Intervenido Cambio Instante 4-0			Significación Kruskal-Wallis	Comparaciones múltiples (significación ≤0,0050)					
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,8	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo	
Acero Hueco	4	10,363	2,236	0,036			0,0198	0,6022	0,3559	0,8260
Acero Macizo	5	22,422	4,237					0,0040	0,1357	0,0252
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	8,420	2,620						0,1409	0,4417
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	14,670	8,554							0,4557
NiTi Macizo	5	10,660	7,596							
Total	23	13,647	7,441							

Viendo el valor de la $p = 0,036$ ($\leq 0,05$) de la prueba de Kruskal-Wallis se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de cambio de longitud del fémur intervenido del instante 4 con respecto a antes de la intervención. Tras realizar las comparaciones múltiples se observa que los individuos de clavo Acero Macizo toman en media valores superiores a los de Tubo NiTi 2,1781/1,88. **Se observa que creció más en longitud el fémur intervenido del grupo de acero macizo con respecto a Tubo NiTi 2,1781/1,88.**

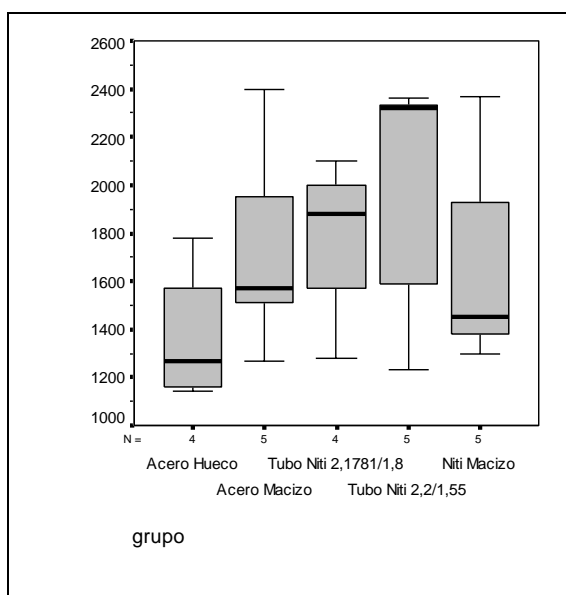
5.2.- Cambio de Longitud del Fémur No Intervenido del instante 4 con respecto al instante 0 entre grupo de Clavo.



TIPO CLAVO	Cambio Longitud Fémur No Intervenido Cambio Instante 4-0			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)				
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,8	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
Acero Hueco	4	13,123	4,061	0,016		0,084	1,000	1,000	1,000
Acero Macizo	5	25,158	4,640				0,028	0,896	0,066
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	11,110	3,871					0,952	1,000
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	18,276	8,230						1,000
NiTi Macizo	5	13,372	7,260						
Total	23	16,563	7,578						

Viendo el valor de la $p = 0,016$ ($\leq 0,05$) de la prueba de Anova se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Medida Hueso del Fémur No Intervenido del instante 4 con respecto a antes de la intervención. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los individuos de clavo Acero Macizo toman en media valores superiores a los de Tubo NiTi 2,1781/1,88. **Se observa que crece más el fémur en longitud en el grupo de acero macizo comparado con el grupo del tubo NiTi 2,1781/1,88.**

5.3.- Cambio de Peso del instante 4 con respecto al instante 0 entre grupo de Clavo.



TIPO CLAVO	Cambio Peso Cambio Instante 4-0			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)				
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,8	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	Acero Hueco	4	1366,3		291,5	0,378			
Acero Macizo	5	1740,0	442,3						
Tubo NiTi 2,1781/1,8	4	1785,0	352,7						
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	1967,0	524,4						
NiTi Macizo	5	1686,0	454,3						
Total	23	1720,4	435,2						

Viendo el valor de la $p = 0,378$ ($>0,05$) de la prueba de Anova se observa que **no existen diferencias significativas** en los valores de cambio de peso entre el instante 4 y el 0 en los distintos grupos de tallo endomedular.

6.- COMPARACIÓN CAMBIO DE ÁNGULO DEL CLAVO ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS DE CLAVOS UTILIZADOS

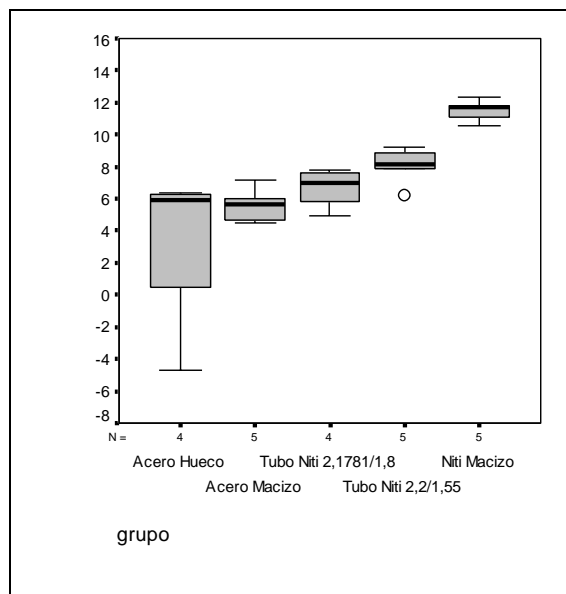
Se estudia si hay diferencias entre el cambio del ángulo del clavo del fémur intervenido según el tipo de clavo utilizado en la intervención. Se han utilizado 5 tipos de clavos: acero hueco, acero macizo, níquel- titanio hueco 2,2/1,55, níquel- titanio hueco 2,178/1,88 y níquel- titanio macizo. El cambio de ángulo del clavo se mide como la diferencia del ángulo entre el mes 4 y el inicial.

Primero se realiza la comparación entre los cinco tipos de clavos, y posteriormente, al igual que se hizo en el apartado 1., se compara el NiTi Macizo con los dos grupos de acero conjuntamente.

Para analizar los 5 tipos de clavo, como se comparaban más de dos grupos y las variables eran continuas, se aplicó el test del Anova para muestras independientes si se cumplían las hipótesis necesarias. Si no, se utilizó la prueba no paramétrica de la prueba de Kruskal-Wallis. Si existían diferencias, se realizaron las comparaciones múltiples para ver entre qué grupos se daban las diferencias. El nivel de confianza escogido para los test fue del 95%.

Para analizar el NiTi Macizo contra Acero, como se comparaban dos grupos y las variables eran continuas, se aplicó el test de la T de Student para muestras independientes si se cumplían las hipótesis necesarias. Si no, se utilizó la prueba no paramétrica de la prueba de U de Mann-Whitney. El nivel de confianza escogido para los test fue del 95%.

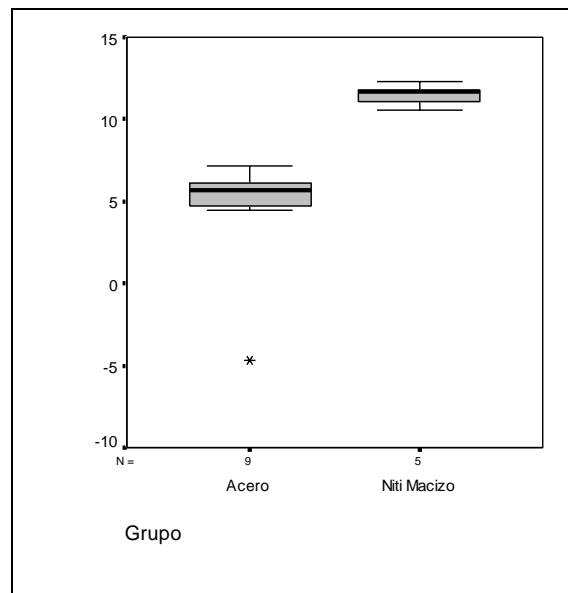
6.1.- Cambio de Ángulo del Clavo del instante 4 con respecto al instante 0 entre tipo de Clavo (5 grupos).



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Clavo Cambio Instante 4-0			Significación Kruskal-Wallis	Comparaciones múltiples (significación ≤0,0050)				
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,8	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
Acero Hueco	4	3,377	5,365	0,002		0,9212	0,3755	0,0545	0,0012
Acero Macizo	5	5,590	1,065				0,3016	0,0320	0,0004
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	6,698	1,256					0,3226	0,0210
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	8,068	1,151						0,1619
NiTi Macizo	5	11,488	0,680						
Total	23	7,219	3,509						

Viendo el valor de la $p = 0,002$ ($\leq 0,05$) de la prueba de Kruskal-Wallis se observa que **existen diferencias significativas** en los valores de Cambio de Ángulo de Clavo del instante 4 con respecto a antes de la intervención. Tras realizar las comparaciones múltiples se observa que los individuos con clavo de NiTi Macizo toman en media valores superiores a los de Acero tanto Hueco como Macizo.

6.2.- Cambio de Ángulo del Clavo del instante 4 con respecto al instante 0 entre grupo de Clavo NiTi Macizo y Acero.



TIPO CLAVO	Cambio Ángulo Clavo			Significación
	Cambio Instante 4-0			
	N	Media	Desv. típica	U de Mann-Whitney
Acero	9	4,607	3,567	0,001
NiTi Macizo	5	11,488	0,680	
Total	14	7,064	4,436	

Viendo el valor de la $p = 0,001$ ($\leq 0,05$) de la prueba t de Mann-Whitney se observa que existen diferencias significativas en los valores de Cambio de Ángulo de Clavo del instante 4 con respecto a antes de la intervención, entre el clavo Acero y NiTi Macizo. Observando las medias apreciamos que los individuos con clavo de NiTi Macizo toman en media valores más altos.

Tras analizar los 5 grupos por separado y asociando el acero frente al NiTi macizo, observamos que el clavo de NiTi macizo cambia más su angulación hacia la rectificación (180°).

7.- COMPARACIÓN DEL CAMBIO DEL ÁNGULO ENTRE FÉMUR INTERVENIDO Y NO INTERVENIDO EN CADA TIPO DE CLAVO

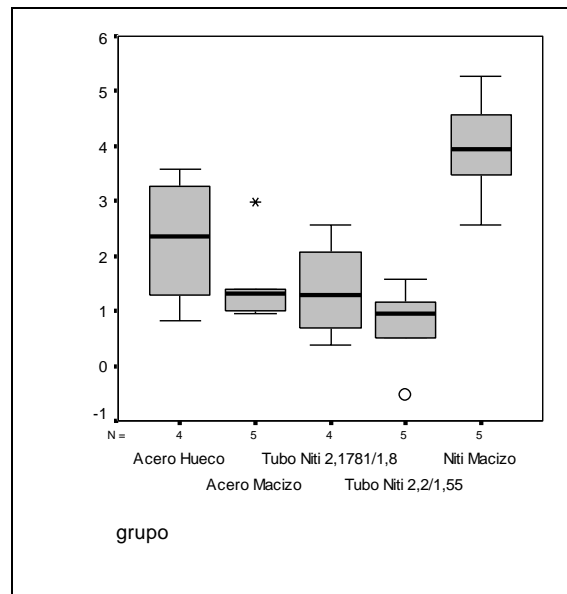
Se estudia si hay diferencias en el cambio del ángulo entre el fémur intervenido y el no intervenido según el tipo de tallo utilizado en la intervención. Se han utilizado 5 tipos de tallos: acero hueco, acero macizo, NiTi hueco 2,2/1,55, NiTi hueco 2,178/1,88 y NiTi macizo. Se han medido las siguientes variables: ángulo cortical anterior y ángulo cortical posterior, en cinco instantes de tiempo, antes de la intervención y en cuatro instantes de tiempo posterior, en dos fémur: intervenido y no intervenido. Se analiza la diferencia entre los cambios de ángulos, en los instantes 1 al 4 con respecto al instante 0, del fémur intervenido y no intervenido.

Primero se realizó la comparación entre los cinco tipos de clavos, y posteriormente como se hizo en el apartado 1.- se comparó el NiTi Macizo con los dos grupos de Acero conjuntamente.

Para analizar los 5 tipos de clavo, como se comparaban más de dos grupos y las variables eran continuas, se aplicó el **test del Anova para muestras independientes** si se cumplían las hipótesis necesarias. Si no, se utilizó la técnica no paramétrica de la prueba de **Kruskal-Wallis**. Si existían diferencias, se realizaron las comparaciones múltiples para ver entre qué grupos se daban las diferencias. El nivel de confianza escogido para los test fue del 95%.

Para analizar el NiTi Macizo contra Acero, como se comparaban dos grupos y las variables eran continuas, se aplicó el test de la **T de Student** para muestras independientes si se cumplían las hipótesis necesarias. Si no, se utilizó la técnica no paramétrica de la prueba de **U de Mann-Whitney**. El nivel de confianza escogido para los test fue del 95%.

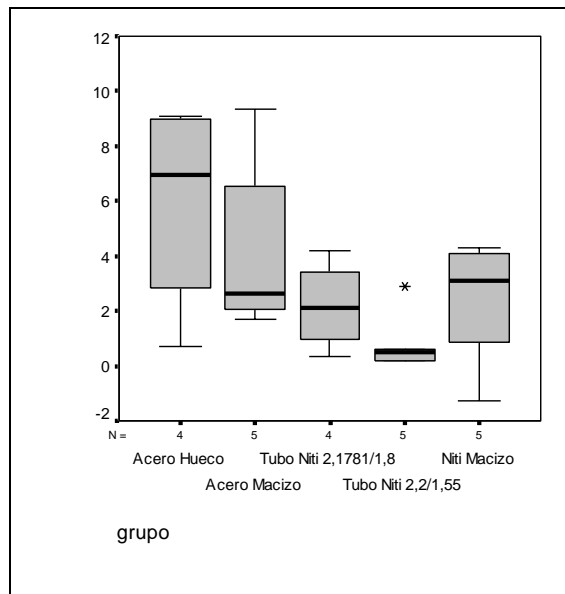
7.A.1.1.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical anterior del instante 1 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido/No Intervenido			Significación	Comparaciones múltiples (significación)					
	Inter. Ángulo Cortical anterior				Anova	Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,8	Tubo Niti 2,2/1,55	NiTi Macizo
	N	Media	Desv. típica							
Acero Hueco	4	2,277	1,239	0,001		1,000	1,000	0,284	0,179	
Acero Macizo	5	1,532	0,831				1,000	1,000	0,009	
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	1,380	0,927					1,000	0,009	
Tubo Niti 2,2/1,55	5	0,734	0,810						0,000	
NiTi Macizo	5	3,964	1,026							
Total	23	1,990	1,462							

Viendo el valor de la $p = 0,001$ ($\leq 0,05$) de la prueba de Anova se observa que **existen diferencias significativas** en la diferencia entre fémur intervenido y el no intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical anterior del instante 1 con respecto al post-operatorio inmediato o instante 0, según el tipo de clavo. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los individuos con el clavo de NiTi Macizo toman en media valores superiores a los de Acero Macizo, Tubo NiTi 2,1781/1,88 y Tubo NiTi 2,2/1,55.

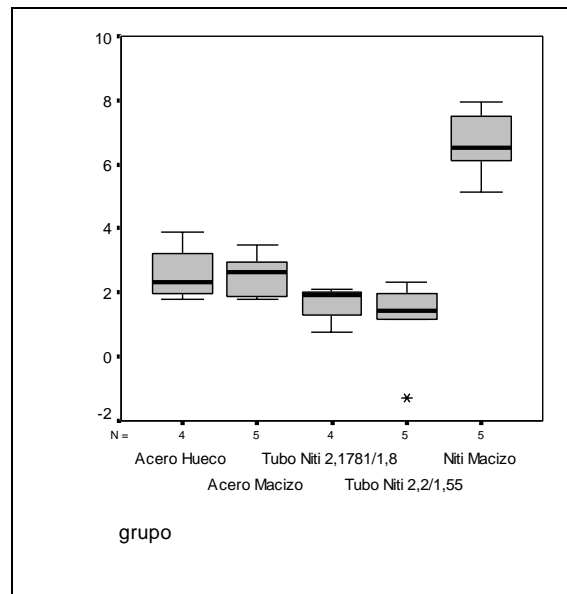
7A.1.2.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical posterior del instante 1 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido / No Intervenido del Cambio Instante 1-0			Significación Kruskal-Wallis	Comparaciones múltiples (significación)				
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,8	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
Acero Hueco	4	5,902	3,952	0,100					
Acero Macizo	5	4,450	3,362						
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	2,187	1,638						
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	0,868	1,144						
NiTi Macizo	5	2,202	2,385						
Total	23	3,042	3,021						

Viendo el valor de la $p = 0,100$ ($>0,05$) de la prueba de Kruskal-Wallis se observa que no existen diferencias significativas en la diferencia entre fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 1 con respecto al instante 0, según el tipo de clavo.

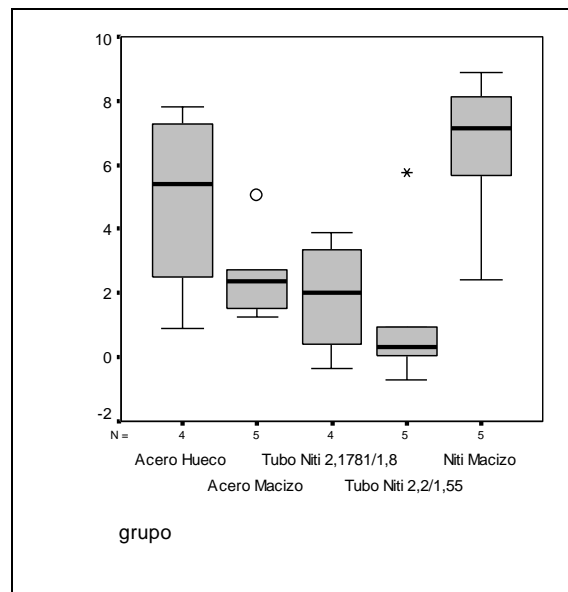
7.A.2.1.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical anterior del instante 2 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido / No Inter. Ángulo Cortical anterior Cambio Instante 2-0			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)				
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,8	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	Acero Hueco	4	2,593		0,926	0,000		1,000	1,000
Acero Macizo	5	2,544	0,710				1,000	0,405	0,000
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	1,670	0,607					1,000	0,000
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	1,122	1,415						0,000
NiTi Macizo	5	6,650	1,113						
Total	23	2,984	2,253						

Viendo el valor de la $p = 0,000$ ($\leq 0,05$) de la prueba de Anova se observa que **existen diferencias significativas** en la diferencia entre fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical anterior del instante 2 con respecto al instante 0, según el tipo de clavo. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los individuos con el clavo de NiTi Macizo toman en media valores superiores al resto de materiales.

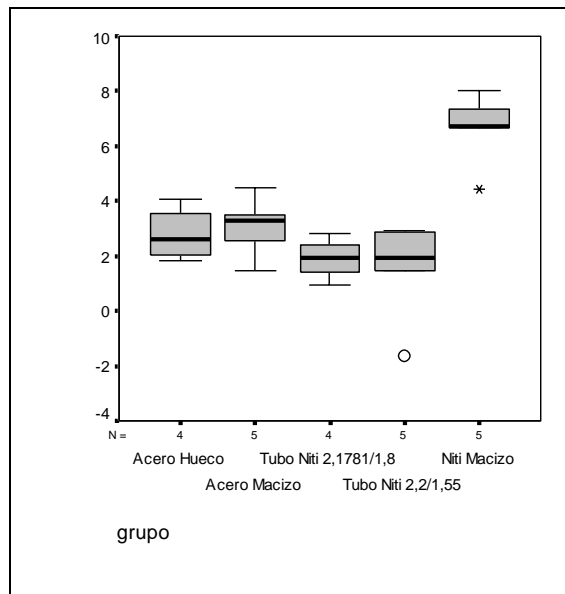
7.A.2.2.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical post del instante 2 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido / No Inter. Ángulo Cortical posterior Cambio Instante 2-0			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)				
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,8	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	Acero Hueco	4	4,882		3,075	0,016		1,000	0,893
Acero Macizo	5	2,586	1,504				1,000	1,000	0,185
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	1,880	1,861					1,000	0,098
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	1,270	2,579						0,027
NiTi Macizo	5	6,456	2,558						
Total	23	3,418	2,949						

Viendo el valor de la $p = 0,016 (\leq 0,05)$ de la prueba de Anova se observa que **existen diferencias significativas** en la diferencia entre fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 2 con respecto al post-operatorio inmediato, según el tipo de clavo. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los individuos con el clavo de NiTi Macizo toman en media valores superiores a los de Tubo NiTi 2,2/1,55.

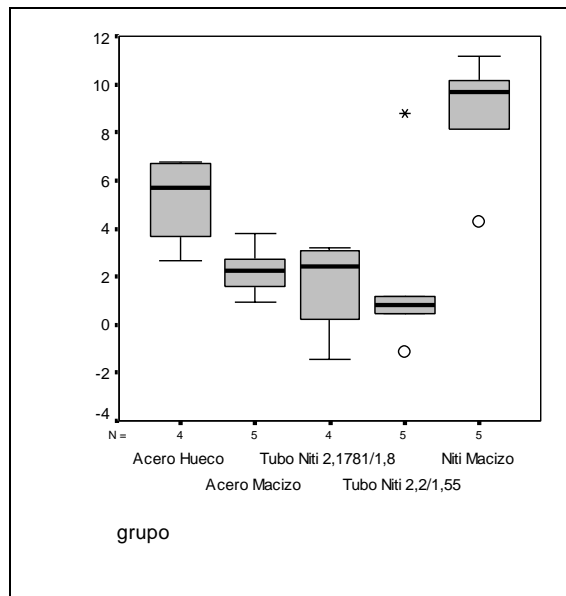
7.A.3.1.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical anterior del instante 3 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido / No Inter. Ángulo Cortical anterior Cambio Instante 3-0			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)				
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,8	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	Acero Hueco	4	2,778		0,997	0,000		1,000	1,000
Acero Macizo	5	3,052	1,126				1,000	0,781	0,004
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	1,908	0,758					1,000	0,000
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	1,502	1,866						0,000
NiTi Macizo	5	6,638	1,349						
Total	23	3,248	2,256						

Viendo el valor de la $p = 0,000$ ($\leq 0,05$) de la prueba de Anova se observa que **existen diferencias significativas** en la diferencia entre fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical anterior del instante 3 con respecto al instante 0, según el tipo de clavo. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los individuos con el clavo de NiTi Macizo toman en media valores superiores al resto de materiales.

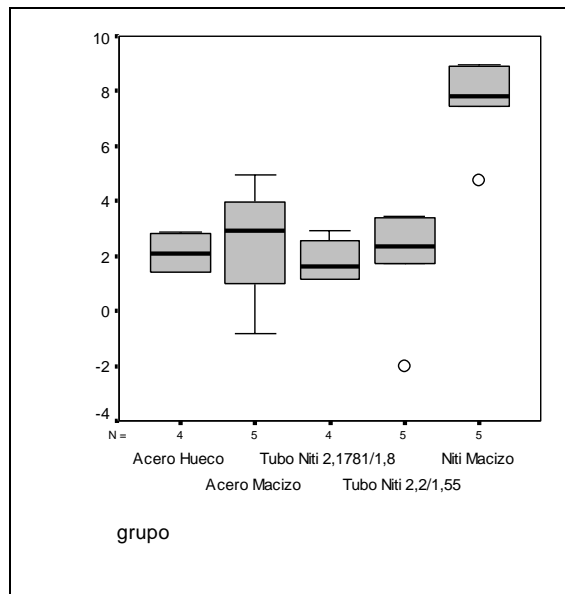
7.A.3.2.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical posterior del instante 3 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido/No Inter Ángulo Cortical posterior Cambio Instante 3-0			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)				
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo Niti 2,1781/1,8 8	Tubo Niti 2,2/ 1,55	Niti Macizo
	Acero Hueco	4	5,195		1,952	0,002		1,000	0,682
Acero Macizo	5	2,256	1,100				1,000	1,000	0,010
Tubo Niti 2,1781/1,88	4	1,653	2,136					1,000	0,007
Tubo Niti 2,2/1,55	5	2,016	3,896						0,007
Niti Macizo	5	8,684	2,709						
Total	23	4,007	3,646						

Viendo el valor de la $p = 0,002$ ($\leq 0,05$) de la prueba de Anova se observa que **existen diferencias significativas** en la diferencia entre fémur intervenido y No intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 3 con respecto al post-operatorio inmediato, según el tipo de clavo. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los individuos con el clavo de NiTi Macizo toman en media valores superiores a los de Acero Macizo, Tubo NiTi 2,1781/1,88 y Tubo NiTi 2,2/1,55.

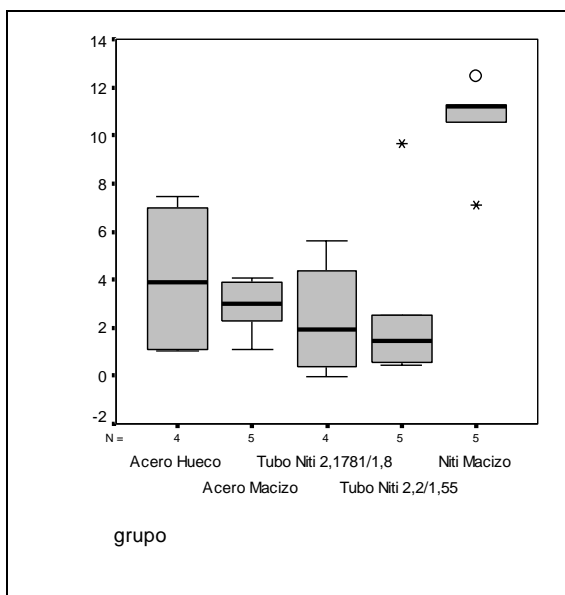
7.A.4.1.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical anterior del instante 4 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido / No Inter. Ángulo Cortical anterior Cambio Instante 4-0			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)				
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,8	Tubo NiTi 2,2/1,55	NiTi Macizo
	Acero Hueco	4	2,127		0,806	0,000		1,000	1,000
Acero Macizo	5	2,402	2,315				1,000	1,000	0,002
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	1,835	0,870					1,000	0,002
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	1,780	2,246						0,001
NiTi Macizo	5	7,576	1,731						
Total	23	3,245	2,851						

Viendo el valor de la $p = 0,000 (\leq 0,05)$ de la prueba de Anova se observa que **existen diferencias significativas** en la diferencia entre fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical anterior del instante 4 con respecto al momento 0, según el tipo de clavo. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los individuos con el clavo de **NiTi Macizo** toman en media valores superiores al resto de materiales.

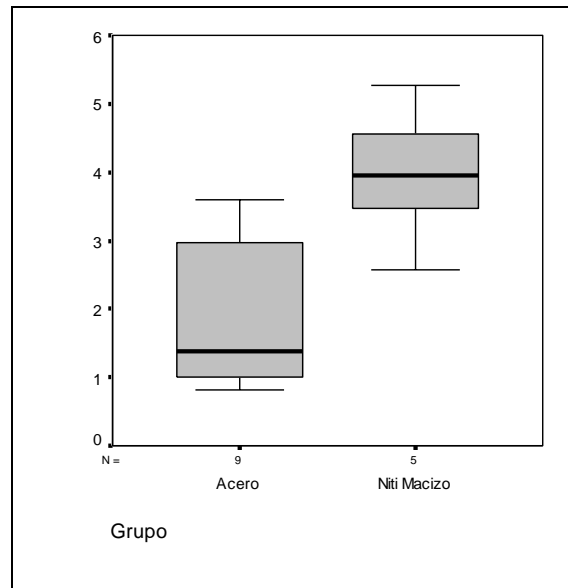
7.A.4.2.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical posterior del instante 4 con respecto al instante 0.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido/ No Inter Ángulo Cortical posterior Cambio Instante 4-0			Significación Anova	Comparaciones múltiples (significación)				
	N	Media	Desv. típica		Acero Hueco	Acero Macizo	Tubo NiTi 2,1781/1,8 8	Tubo NiTi 2,2/ 1,55	NiTi Macizo
Acero Hueco	4	4,047	3,433	0,001		1,000	1,000	1,000	0,026
Acero Macizo	5	2,864	1,207				1,000	1,000	0,004
Tubo NiTi 2,1781/1,88	4	2,347	2,553					1,000	0,003
Tubo NiTi 2,2/1,55	5	2,922	3,872						0,004
NiTi Macizo	5	10,510	2,024						
Total	23	4,655	4,058						

Viendo el valor de la $p = 0,001 (\leq 0,05)$ de la prueba de Anova se observa que **existen diferencias significativas** en la diferencia entre fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 4 con respecto al post-operatorio inmediato, según el tipo de tallo. Realizando las comparaciones múltiples se observa que los individuos con el clavo de NiTi Macizo toman en media valores superiores al resto de materiales.

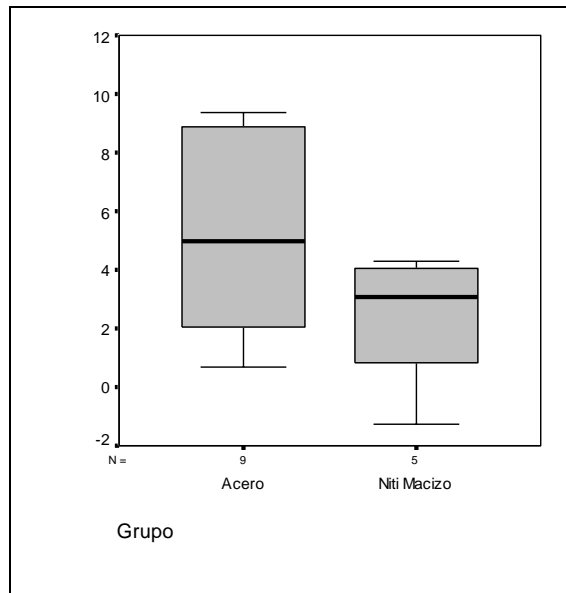
7.B.1.1.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical anterior del instante 1 con respecto al instante 0, entre grupo de Clavo NiTi Macizo y Acero.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido/ No Inter.			Significación
	Ángulo Cortical anterior			
	Cambio Instante 1-0			t de Student
	N	Media	Desv. típica	
Acero	9	1,863	1,037	0,003
NiTi Macizo	5	3,964	1,026	
Total	14	2,614	1,441	

Viendo el valor de la $p = 0,003$ ($\leq 0,05$) de la prueba de t de Student se observa que **existen diferencias significativas** en la diferencia entre fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical anterior del instante 1 con respecto al post-operatorio inmediato, según el tipo de clavo. Observando las medias apreciamos que los individuos con el clavo de NiTi Macizo toman en media valores más altos.

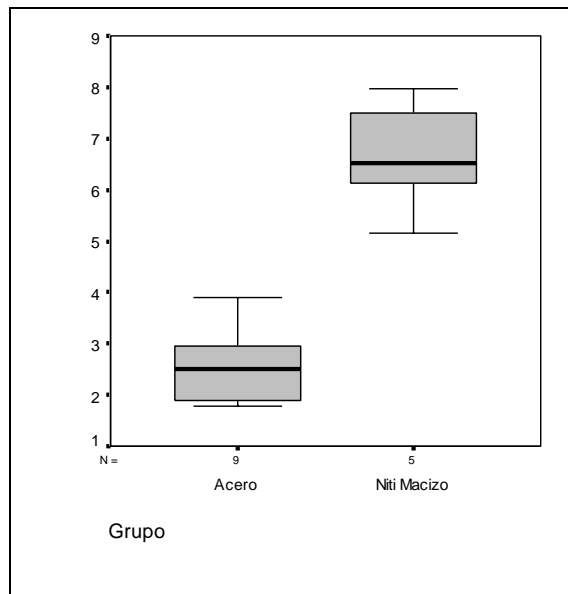
7..B.1.2.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical posterior del instante 1 con respecto al instante 0, entre grupo de Clavo NiTi Macizo y Acero.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido/No Inter.			Significación
	Ángulo Cortical posterior			
	Cambio Instante 1-0			
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>	<i>t de Student</i>
Acero	9	5,096	3,478	0,126
NiTi Macizo	5	2,202	2,385	
Total	14	4,062	3,356	

Viendo el valor de la $p = 0,126 (>0,05)$ de la prueba de t de Student se observa que **no existen diferencias** significativas en la diferencia entre fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 1 con respecto al momento 0, según el tipo de tallo.

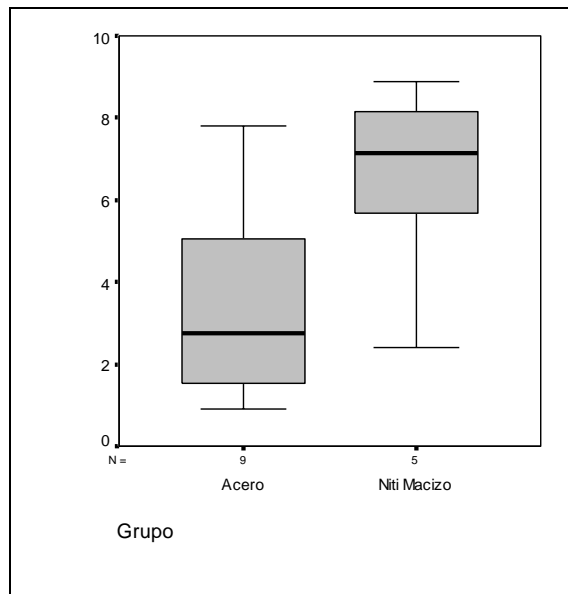
7.B.2.1.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical anterior del instante 2 con respecto al instante 0, entre grupo de Clavo NiTi Macizo y Acero.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido/ No Inter.			Significación
	Ángulo Cortical anterior			
	Cambio Instante 2-0			t de Student
	N	Media	Desv. típica	
Acero	9	2,566	0,758	0,000
NiTi Macizo	5	6,650	1,113	
Total	14	4,024	2,205	

Viendo el valor de la $p = 0,000$ ($\leq 0,05$) de la prueba de t de Student se observa que **existen diferencias significativas** en la diferencia entre fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical anterior del instante 2 con respecto al postoperatorio inmediato, según el tipo de clavo. Observando las medias apreciamos que los individuos con el clavo de NiTi Macizo toman en media valores más altos.

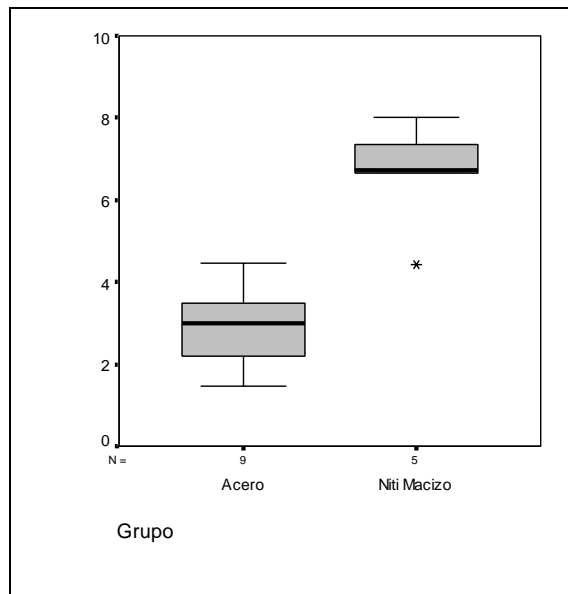
7.B.2.2.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical posterior del instante 2 con respecto al instante 0, entre grupo de tallo NiTi Macizo y Acero.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido/No Inter.			Significación
	Ángulo Cortical posterior			
	Cambio Instante 2-0			t de Student
	N	Media	Desv. típica	
Acero	9	3,607	2,478	0,064
NiTi Macizo	5	6,456	2,558	
Total	14	4,624	2,793	

Viendo el valor de la $p = 0,064$ ($>0,05$) de la prueba de t de Student se observa que **no existen diferencias significativas** en la diferencia entre fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 2 con respecto al postoperatorio inmediato, según el tipo de clavo.

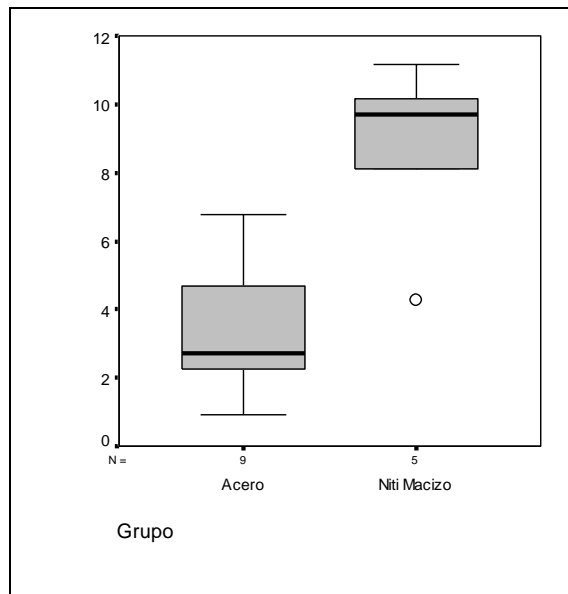
7.B.3.1.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical anterior del instante 3 con respecto al instante 0, entre grupo de Clavo NiTi Macizo y Acero.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido/No Inter.			Significación
	Ángulo Cortical anterior			
	Cambio Instante 3-0			t de Student
	N	Media	Desv. típica	
Acero	9	2,930	1,014	0,000
NiTi Macizo	5	6,638	1,349	
Total	14	4,254	2,143	

Viendo el valor de la $p = 0,000 (\leq 0,05)$ de la prueba de t de Student se observa que **existen diferencias significativas** en la diferencia entre fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical anterior del instante 3 con respecto al postoperatorio inmediato, según el tipo de clavo. Observando las medias apreciamos que los individuos de NiTi Macizo toman en media valores más altos.

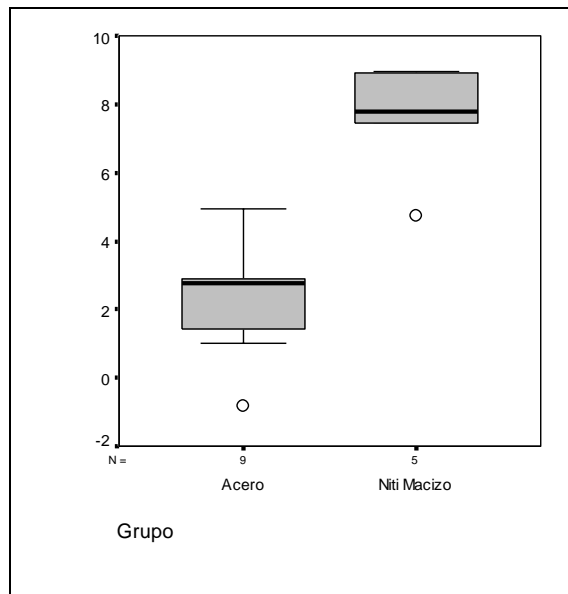
7.B.3.2.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical posterior del instante 3 con respecto al instante 0, entre grupo de Clavo NiTi Macizo y Acero.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido/No Inter.			Significación
	Ángulo Cortical posterior			
	Cambio Instante 3-0			t de Student
	N	Media	Desv. típica	
Acero	9	3,562	2,106	0,002
NiTi Macizo	5	8,684	2,709	
Total	14	5,391	3,387	

Viendo el valor de la $p = 0,002$ ($\leq 0,05$) de la prueba de t de Student se observa que **existen diferencias significativas** en la diferencia entre fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 3 con respecto al postoperatorio inmediato, según el tipo de clavo. Observando las medias apreciamos que los individuos con el clavo de NiTi Macizo toman en media valores más altos.

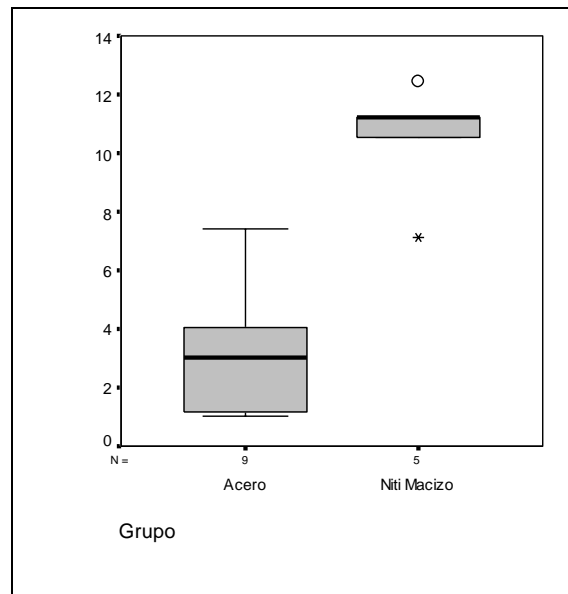
7B.4.1.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical anterior del instante 4 con respecto al instante 0, entre grupo de Clavo NiTi Macizo y Acero.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido/No Inter.			Significación
	Ángulo Cortical anterior			
	Cambio Instante 4-0			
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>	<i>t de Student</i>
Acero	9	2,280	1,716	0,000
NiTi Macizo	5	7,576	1,731	
Total	14	4,171	3,110	

Viendo el valor de la $p = 0,000 (\leq 0,05)$ de la prueba de t de Student se observa que **existen diferencias significativas** en la diferencia entre fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical anterior del instante 4 con respecto al postoperatorio inmediato, según el tipo de clavo. Observando las medias apreciamos que los individuos con el clavo de NiTi Macizo toman en media valores más altos.

7.B.4.2.- Diferencia entre Fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo Cortical posterior del instante 4 con respecto al instante 0, entre grupo de Clavo NiTi Macizo y Acero.



TIPO CLAVO	Diferencia Intervenido / No Inter.			Significación
	Ángulo Cortical posterior Cambio Instante 4-0			
	N	Media	Desv. típica	t de Student
Acero	9	3,390	2,353	0,000
NiTi Macizo	5	10,510	2,024	
Total	14	5,933	4,148	

Viendo el valor de la $p = 0,000 (\leq 0,05)$ de la prueba de t de Student se observa que **existen diferencias significativas** en la diferencia entre fémur Intervenido y No Intervenido del Cambio de Ángulo de Cortical posterior del instante 4 con respecto al postoperatorio inmediato, según el tipo de clavo. Observando las medias apreciamos que los individuos de NiTi Macizo en media toman valores más altos. **Observamos que el grupo de NiTi macizo ha sufrido mayor cambio en los ángulos de la cortical anterior y posterior, que el resto de grupos a lo largo de los 4 meses de seguimiento.**

DISCUSIÓN

Uno de los objetivos prioritarios en la Medicina actual es la búsqueda y desarrollo de nuevos materiales y diseños para la elaboración de implantes con diferentes y cada vez más numerosos fines terapéuticos. Para ello resulta esencial la colaboración interdisciplinar, pasando primero por la fase de investigación y simulación *in vitro* en el laboratorio y posteriormente por la fase de implantación quirúrgica experimental *in vivo* en animales, antes de proceder a su aplicación en humanos con usos terapéuticos concretos. En nuestro estudio hemos querido comprobar si es posible la inducción de remodelado óseo en conejos con clavos endomedulares de Nitinol con la pretensión de poder aplicar dicho efecto en pacientes con determinadas patologías óseas de difícil manejo terapéutico hasta el momento actual.

1.-ANÁLISIS DEL MODELO EXPERIMENTAL UTILIZADO:

El *animal escogido* para realizar este estudio ha sido el conejo blanco de raza Nueva Zelanda y de sexo masculino. El empleo del conejo como animal de experimentación es ampliamente aceptado para este tipo de estudios experimentales, debido a que involucra costes razonables, requiere una infraestructura que generalmente se encuentra disponible en los laboratorios de cirugía experimental y su intervención y manipulación resultan sencillas. El grupo de estudio posee amplia experiencia en el manejo y cuidado de este animal.

Además, es un animal que permite obtener una muestra homogénea de estudio, dado que durante todo el año podemos adquirirlo de la misma raza y sexo, con edad y peso muy similares.

Otra característica que hace adecuada la elección de este animal de experimentación en nuestro estudio es que el proceso de formación y remodelado óseo es tres veces más rápido que en los humanos. En los humanos el proceso de remodelado dura entre 4 y 5 meses, en el perro 3 meses y en el conejo 6 semanas¹²⁶, lo que permite un menor periodo de tiempo de estudio para obtener resultados consistentes y fiables.

En cuanto al motivo de escoger conejos de sexo masculino fue porque es el estándar que se vende para la experimentación animal, por lo que así se consigue animales más parecidos en peso y edad de las granjas de crianza. Además, otro motivo para elegir todos los conejos de sexo masculino fue evitar los ciclos hormonales de las hembras que podrían interferir en la fisiología ósea que estudiamos.

La edad de los animales en el momento de la intervención fue de 2,5 meses para garantizar la inmadurez esquelética de los conejos y asegurar así una gran capacidad de remodelación ósea.

Elegimos el fémur del conejo porque su anatomía presenta gran similitud con la humana, por lo que la cirugía experimental que realizamos siguió unos abordajes muy parecidos a los que se llevan a cabo en humanos, facilitando así las extrapolaciones para buscar posibles aplicaciones médicas. Por otra parte, el tamaño del fémur del conejo es suficiente para introducir una cantidad de masa de implante significativa para valorar su comportamiento *in vivo*, además de ser fácil de manipular.

Pensamos en modificar el *antecurvatum* fisiológico del fémur del conejo, porque nos parecía razonable que al introducir un clavo recto sobre la curva del *antecurvatum*, ésta podría modificarse por efecto de la recuperación de un material que fuera capaz de soportar esa modificación y recuperar su forma original. Y ahí comienza la comparación de materiales: el Nitinol, que es el objeto de nuestro estudio, y el acero quirúrgico, de uso generalizado en el enclavado endomedular en Cirugía Ortopédica y Traumatología en humanos.

La **vía de abordaje** fue para-patelar interna, la misma que se utiliza en los humanos para introducir un clavo retrógrado en el fémur, ya que realizamos un enclavado retrógrado con los clavos de Nitinol y acero. Este abordaje nos permite luxar sobre el cóndilo externo la rótula y así dejar el espacio intercondíleo libre para poder elegir adecuadamente el punto de entrada, hacer un fresado endomedular e introducir el clavo para que éste se ajuste perfectamente a la cavidad endomedular. De esta manera, pasamos de la forma recta a la angulación en el plano lateral del *antecurvatum* del fémur del conejo.

Es en ese momento cuando comienza la acción mecánica de apoyo sobre tres puntos (punto central y los dos extremos del clavo), transformando así la forma del hueso durante su crecimiento, con el consiguiente efecto de remodelación ósea inducida por el clavo. Es decir, el clavo, que tiende a recuperar su forma original recta, ejerce una fuerza sobre los dos extremos del mismo, que han quedado deprimidos para adaptarse a una forma curva, siendo el punto central del clavo el que sirve de apoyo, consiguiendo además así un efecto palanca.

2.-ANÁLISIS DE LOS MATERIALES IMPLANTADOS:

En nuestro estudio hemos querido conocer el comportamiento del *Nitinol* (NiTi) como inductor de remodelación ósea, comparándolo con un material de uso generalizado en Cirugía Ortopédica y Traumatología como es el *acero quirúrgico*.

Elegimos *clavos macizos y huecos* para comparar sus diferentes características mecánicas en cuanto a elasticidad, resistencia y diferente capacidad de adaptación al canal endomedular, ya que el clavo hueco se puede colapsar para adaptarse así a un espacio más reducido, a diferencia del clavo macizo, el cual tiene que horadar el hueso para alojarse en un espacio más pequeño que su diámetro.

Además en el uso clínico para humanos hay clavos macizos y huecos por lo que hemos querido comparar ambas formas y analizar sus efectos *in vivo* en animales de experimentación

De los clavos huecos de NiTi escogimos dos tamaños discretamente diferentes dentro de las posibilidades que encontramos en el mercado. Esto lo hicimos porque pensamos que esas pequeñas diferencias en las dimensiones de los materiales podrían ser significativas en el experimento *in vivo*. Tras valorar los resultados y realizar el estudio estadístico, comprobamos que entre los dos grupos de tubos huecos de NiTi no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su efecto en el remodelado óseo. En cambio, agrupando todos los clavos de NiTi y todos los de acero, las diferencias entre ambos grupos sí tenían significación estadística. Esta es la conclusión que buscábamos en nuestro estudio y la más importante a la que hemos llegado

El Nitinol representa uno de los más innovadores conceptos que han surgido en los últimos años en el campo de los biomateriales. Pertenece al grupo de las aleaciones con *memoria de forma* o SMA (por las siglas en inglés, *Shape Memory Alloy*), que han sido clasificadas como “materiales inteligentes”. Esta denominación se debe a la capacidad de cambiar de forma en función de la temperatura a la que se encuentren, mediante calentamiento o enfriamiento, lo cual parece hacerlos ideales para diferentes aplicaciones médicas¹²⁷. Para que las aleaciones de NiTi presenten propiedades de memoria de forma hace falta que la aleación tenga un contenido atómico de níquel entre un 49% y un 55% con respecto al titanio atómico.¹⁰⁷

El Nitinol tiene una porosidad del 6-16%, que se consigue en un proceso óptimo de fabricación con calor, y resiste una compresión uniaxial de 15-25 GPa, que es similar al hueso. Esta porosidad favorece su osteointegración y adherencia al hueso, ya que posibilita el crecimiento e interdigitación de las trabéculas óseas en la superficie del material, al ser ésta permeable a las células y formación ósea. Todo esto unido a su comportamiento mecánico, su alta resistencia, baja rigidez, gran capacidad de recuperación tras estrés mecánico y gran absorción de energía debido a su porosidad hacen del Nitinol un material muy interesante para la remodelación ósea¹²⁸.

Estas características mecánicas han favorecido que no haya habido ninguna rotura de los clavos de Nitinol implantados, ni tampoco migraciones de los implantes, debido a la porosidad, que aumenta la adherencia y la biocompatibilidad del NiTi con el tejido óseo.

Además de las propiedades físicas conocidas en los materiales metálicos convencionales, la aleación de Níquel-Titanio o Nitinol presenta otras propiedades muy ventajosas y de gran interés en el campo de la Medicina, como son el efecto *memoria de*

forma y la superelasticidad.¹²⁹, lo que ha facilitado su rápida introducción en muy diversos campos de la comunidad biomédica¹³⁰.

La *memoria de forma* consiste en la habilidad del material de retornar a una configuración preestablecida después de ser sometido a un calentamiento en una configuración deformada, mientras que la *superelasticidad* es la capacidad de soportar deformaciones del orden del 8% de forma totalmente elástica. Para ello, estas aleaciones sufren una transformación de estado sólido de una fase madre o fase austenítica a un producto o fase martensítica, y viceversa, entre un rango de temperatura que comienza aproximadamente en -80°C y termina generalmente por debajo de los 100°C. Sin embargo, este rango, así como también las propiedades mecánicas de la aleación, dependen de su composición química, su historia térmica y trabajado en frío¹²⁷.

Cuando la aleación de NiTi está en la fase de alta temperatura (austenita) y se somete a un proceso de enfriamiento, pasa a la fase de baja temperatura (martensita), donde es fácilmente maleable. Al calentar posteriormente el metal con el consiguiente paso a la fase austenita, se reestablece la forma original de la aleación, lo que se conoce como efecto de memoria de forma, ya comentado anteriormente.

En nuestro estudio experimental introdujimos los clavos en fase martensita, ya que mantuvimos refrigerados los clavos empaquetados estériles a -10°C en una cámara frigorífica hasta el momento de la implantación. Así eran maleables, lo que nos ayudó en la introducción de los mismos en la cavidad endomedular de los conejos, que es curvada, irregular e impredecible. Por el aumento de temperatura en el medio interno del conejo (36-38°C) se produjo el cambio a fase austenita y, gracias al efecto memoria de forma, el clavo recuperó su

forma original recta induciendo de esta manera la modificación de la forma del *antecurvatum* de la diáfisis femoral hacia los 180° en el plano lateral.

De hecho, el único incidente durante la cirugía fue la rotura de una broca de titanio recta cuando realizábamos el fresado endomedular para facilitar la introducción de los implantes. En esa maniobra, además de la broca, se rompió el fémur del conejo 19, que aunque lo reseñamos, lo excluimos del análisis estadístico, ya que habían cambiado completamente las condiciones mecánicas del fémur fracturado con respecto a uno sano.

De todas formas seguimos la evolución de este conejo con el fémur fracturado, que a efectos mecánicos, es como si hubiésemos hecho una osteotomía diafisaria en el tercio medio del fémur. Durante su evolución en los meses siguientes, observamos una correcta consolidación de la fractura de la diáfisis femoral corrigiendo completamente la angulación del *antecurvatum* femoral. Es decir, el callo de fractura se formó directamente a 180 ° en el plano lateral (**fig 25 y 30**), ya que el clavo que le introdujimos sirvió de estabilización y recuperó su forma original recta con la temperatura del medio interno del conejo, debido al efecto de memoria de forma del NiTi.

Por otra parte, y como ya se ha mencionado previamente, el Nitinol tiene un buen comportamiento a la corrosión y a la infección, incluso mejor que los aceros inoxidable debido al titanio, como vamos a analizar a continuación. Además, presenta una buena **biocompatibilidad**¹³¹, lo que lo convierte en un excelente candidato para aplicaciones biomédicas¹³².

Alergicidad e intolerancia del Nitinol por liberación de iones níquel

A pesar de estas excelentes cualidades del Nitinol, que lo han ido ensalzando como biomaterial, la tendencia inicial de muchos profesionales de la Medicina, Ortodoncia e Ingeniería fue la de rechazar las aleaciones de níquel- titanio por la creencia de que el alto contenido de níquel podía desencadenar reacciones alérgicas y/o tóxicas debido a que este material produce con mayor frecuencia que otros reacciones alérgicas o por hipersensibilidad.

Esta suposición se debía, en realidad, al pobre conocimiento de este material. De hecho, la resistencia a la corrosión y la biocompatibilidad de los materiales de NiTi es tan buena como la de los materiales de titanio puro, y mucho mejor que la de los materiales convencionales de implante, como el acero inoxidable y las aleaciones de Co- Cr-Mo¹³³.

En 2005 Es-Souni M.y col¹³³ publicaron un artículo donde revisan todos los aspectos relacionados con la biocompatibilidad de las aleaciones con memoria de forma de NiTi con aplicaciones médicas. En este artículo de revisión analizan todos los trabajos publicados hasta la fecha en relación con la biocompatibilidad de las aleaciones de NiTi, teniendo en cuenta los aspectos relacionados con: (1) propiedades de corrosión y métodos utilizados para testarlas, así como el estado de la superficie de la muestra; (2) pruebas de biocompatibilidad *in vitro* e *in vivo*, (3) liberación de iones níquel.

El análisis pone de manifiesto que las aleaciones con memoria de forma de NiTi se caracterizan generalmente por una buena resistencia a la corrosión, que en la mayoría de los casos es superior a la del acero inoxidable convencional o a la de los biomateriales basados en Co-Cr-Mo.

La mayoría de los estudios de biocompatibilidad sugieren que estas aleaciones tienen baja citotoxicidad (tanto *in vitro* como *in vivo*) además de baja genotoxicidad.

La liberación de iones Ni^{2+} , principal responsable de las reacciones alérgicas y/o tóxicas, es directamente proporcional a la cantidad de níquel que hay en la superficie del material. Por esta razón, la preparación superficial del NiTi es primordial, sobre todo para su aplicación como material implantable.

Se ha visto que los buenos resultados de corrosión y biocompatibilidad obtenidos son consecuencia de la formación de una capa superficial de óxido de titanio (TiO_2) que actúa como una barrera contra la difusión de los iones. Sin embargo, la eficiencia de esta capa de óxido de titanio depende del modo de oxidación, de la composición, de la estructura y de la rugosidad del material. Así pues, las superficies lisas con un buen control de la estructura y química de la capa protectora periférica de TiO_2 permiten una liberación insignificante de iones Ni, con concentraciones por debajo de la ingesta normal diaria del ser humano.

En 2006, **Michiardi A. y col**¹³⁴, del Centro de Referencia de Bioingeniería de Cataluña, dieron a conocer un nuevo tratamiento de oxidación que disminuye de forma significativa la liberación de Ni al medio externo en comparación con las superficies no tratadas. Dicho tratamiento es llevado a cabo en una atmósfera de baja presión de oxígeno, consiguiendo así una alta ratio Ti/Ni y una muy baja concentración de Ni en la superficie, además de una gruesa capa de óxido.

En 2007 **Yeung KW y col**¹³⁵ publicaron un trabajo donde se modificaba la superficie de NiTi mediante la implantación iónica por *inmersión en plasma de nitrógeno (PIII)*, con el fin de mejorar también la resistencia de la superficie a la corrosión y, consecuentemente, la lixiviación de iones de níquel. La química de superficie y la resistencia a la corrosión de las

muestras sometidas a PIII fueron comparadas con aleaciones de NiTi sin tratar, así como con el acero inoxidable y la aleación de Ti-6Al-4V, que sirvieron de controles. Las pruebas de inmersión se llevaron a cabo para investigar el grado de lixiviación de níquel bajo condiciones simuladas de cuerpo humano y los test de citocompatibilidad se realizaron usando osteoblastos de ratones marcados con proteína verde fluorescente.

Los resultados de la espectroscopia de fotoelectrones emitidos por rayos X revelaron que una fina capa de nitruro de titanio (TiN) con una mayor dureza se formaba en la superficie tras nitrógeno PIII. La PIII demostró en este estudio que mejoraba la resistencia a la corrosión y reducía significativamente la liberación de iones de Ni. Por otra parte, la superficie de TiN exhibió la mayor cantidad de proliferación celular, contrariamente a lo que se vio con el acero inoxidable. En comparación con los recubrimientos, la estructura sometida a PIII no se despega con la misma facilidad, por lo que se puede considerar el nitrógeno PIII una forma viable para mejorar las propiedades de los implantes ortopédicos de NiTi¹³⁶.

En 2009, Pérez LM y col¹³⁷ publicaron los resultados de un estudio de tratamientos físico-químicos diferentes en las losas de NiTi y alambres, con el objetivo de inducir la formación de una película de TiO₂ en la superficie, capaz de aumentar la resistencia a la corrosión del metal y de reducir la liberación de Ni cuando las muestras se sumergen en un fluido corporal simulado. Comprobaron que métodos químicos como la oxidación con ácido nítrico o el tratamiento hidrotermal de las muestras (por inmersión prolongada en agua hirviendo) parecen ser formas simples y eficientes de formación de **películas de dióxido de titanio** en la superficie de Nitinol de un espesor suficiente como para disminuir de forma significativa la liberación de iones de Ni.

En nuestro estudio no observamos en el estudio macroscópico-necrópsico oxidación en los clavos de Nitinol, ni en los de acero, pese a las agresiones del pH del medio interno del conejo donde estaban alojados, y los múltiples iones del suero con el que estuvieron en contacto. Con esto comprobamos la buena tolerancia *in vivo* de los materiales y su resistencia a la corrosión.

3.-ANÁLISIS DE LOS MÉTODOS UTILIZADOS:

Método radiográfico:

Para el seguimiento mensual durante el crecimiento de los conejos realizamos las radiografías con los animales sedados para permitir su manipulación y evitar el sufrimiento de los mismos. Colocamos a los conejos en decúbito supino con ambas patas traseras en posición de abducción máxima para ver en una única placa la proyección lateral de los dos fémures, siendo el derecho el intervenido y el izquierdo el utilizado como control. Así conseguimos minimizar el número de radiografías que tuvimos que hacer para disminuir la radiación que recibimos, ya que había que posicionar y mantener al conejo durante la realización de la exploración radiológica con ayuda de guantes plomados para nuestra protección.

Además, al tener en una misma imagen el fémur intervenido y el control, fue más fácil hacer las mediciones, y hubo que digitalizar menos imágenes, disminuyendo de esta forma la memoria requerida para usar el programa de medición de los gráficos. Todo ello contribuyó a disminuir los costes del proceso experimental.

Estudio necrópsico:

Tras el sacrificio de los conejos en la cámara de CO₂, procedimos a la extracción de los fémures de ambas extremidades traseras de los animales de experimentación y a la posterior conservación en formaldehído. Durante la disección de los tejidos blandos observamos que no se había producido ningún signo de rechazo, intolerancia, reacción a cuerpo extraño, ni alergia a ninguno de los materiales implantados. Esto se produjo porque tanto el acero como el Nitinol son materiales biocompatibles y así lo demostraron en este ensayo *in vivo*.

Tampoco se observaron signos de extrusión del material implantado, salvo en el conejo 19 (**fig nº 25 y 30**), en el que se produjo una fractura del fémur durante la intervención quirúrgica. El fémur quedó acortado al colapsarse cuando el conejo comenzó la carga inmediata de peso, tras su estabulación sin inmovilización de la extremidad intervenida.

El hecho de que no se hayan producido movilizaciones del material implantado sugiere que los diámetros de los clavos se ajustaban bien al canal endomedular de los fémures. Por otra parte, también refrenda la biocompatibilidad de los dos materiales el que no hayan inducido una osteolisis reactiva, ni química, ni reacción a cuerpo extraño. En este punto, parece que la capa de óxido de titanio¹³⁴ protege de este fenómeno.

A nivel *macroscópico* los fémures del grupo intervenido con clavos de NiTi sí presentaban diferencias respecto a los demás. Se observa un cambio de forma externa (**Fig. nº 28**) consistente en un aplanamiento del *antecurvatum* del fémur que era la hipótesis de trabajo

de este estudio experimental. Éste es el punto más importante que queríamos comprobar, el cual se ve avalado por el análisis estadístico al demostrar que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de NiTi y el grupo del acero en cuanto al remodelado óseo y consecuente cambio de forma. En el grupo del acero se observa una menor modificación del *antecurvatum* fisiológico del fémur del conejo, así como una menor osteolisis en la parte posterior de las puntas de acero desde el punto de vista radiológico.

Esto podría deberse a la fuerza ejercida por el Nitinol debido a su característica de superelasticidad de la fase austenítica, que le confiere gran capacidad de cambio de forma sin entrar en deformidad plástica. Además, en este caso la temperatura del material sube al encontrarse en el medio interno del conejo 36-38 ° C¹³⁸, por lo que también se produce el efecto de memoria de forma, en virtud del cual el Nitinol recupera su forma recta original al pasar de la forma martensita (más maleable, adecuada para introducir en el canal endomedular) a la fase austenita. La aleación de Nitinol que utilizamos se encontraba en fase martensítica (a temperatura -10°C) para transformarse en fase austenítica en el medio interno del conejo, al ser la temperatura más elevada, y así recuperar la forma recta que se consiguió en su complejo proceso de fabricación,

Además, la superelasticidad de la fase austenítica, en sí misma, tiene continuamente la capacidad de responder de forma elástica a las diferentes modificaciones que induce la carga libre del conejo sobre la extremidad durante su crecimiento. Es decir, recupera la forma original sin entrar en una deformidad permanente, al no alcanzar la fase de deformidad plástica. Esta capacidad supone un estímulo constante que favorece ese cambio de forma que buscamos a través de la remodelación ósea, según las diferentes teorías del remodelado óseo que expusimos en el apartado de introducción de este trabajo.

Software de imagen empleado. Mediciones efectuadas.

El software *UTHSCSA ImageTool* Versión 3.0 (<http://ddsdx.uthscsa.edu/dig/itdesc.html>), lo elegimos porque fue de fácil acceso a través de la Universidad de Zaragoza, y debido a que el Departamento de análisis de imagen de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza nos lo recomendó. Las herramientas que tiene para el procesamiento de las imágenes y el cálculo de las diferentes mediciones cubrían las necesidades que requeríamos para nuestro análisis gráfico. Además el software es gratuito y descargable desde la Web.

Las mediciones sobre las imágenes digitalizadas las podemos considerar de buena calidad por la precisión del programa que permite hasta dos decimales en la medición en milímetros y otros dos decimales en las mediciones de los ángulos en grados sexagesimales.

Los ángulos que elegimos (descritos en el apartado de material y métodos) son fáciles de medir en la radiografía de proyección lateral del fémur y además podemos realizar la medición de los dos fémures en la misma imagen. Con el software utilizado conseguimos unas medidas reproducibles, ya que definimos unos puntos de referencia que, dentro de las variaciones anatómicas interindividuales, nos parecen los más constantes y fáciles de identificar tanto para medir los ángulos que describen las corticales anterior y posterior del fémur de los conejos, como para medir la longitud del mismo, y más evidente todavía es medir la longitud total del clavo introducido y el ángulo que forma en su proyección lateral.

En algún caso un poco de rotación en la posición de la extremidad en la radiografía nos dificultó la toma de los puntos de referencia. Esto sucedió porque, aún con la sedación, mantener la posición adecuada del conejo en el momento de la proyección radiográfica no siempre fue fácil y tuvimos que repetir varias radiografías y aumentar la sedación de los conejos, sobre todo a medida que crecían.

Parece que no era suficiente con las dosis de sedación y analgesia que les correspondía por su peso, y eso lo podemos atribuir a un fenómeno de tolerancia farmacológica adquirido al tener que sedarlos cada mes por el seguimiento radiográfico periódico que hicimos durante su crecimiento.

4.-ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS:

En nuestro estudio se ha observado que el Nitinol macizo consigue un cambio significativo de angulación en el fémur de los conejos durante los cuatro meses de seguimiento, al compararlo con el acero quirúrgico, logrando de esta manera una mayor aproximación del fémur a los 180°, tanto a nivel de la cortical anterior como de la posterior.

Por otra parte se ha visto que en los dos primeros meses tras el implante del clavo endomedular es cuando más cambia el ángulo de la cortical anterior. Esto parece que se puede justificar por el mayor crecimiento de los conejos durante esos dos primeros meses, que conlleva más capacidad para cambiar su forma, es decir, para que se produzca remodelación ósea, en este caso inducida por los clavos metálicos introducidos.

Por el contrario, en el fémur no intervenido no hay ningún mes en que se modifiquen significativamente más los ángulos de la cortical anterior y posterior en comparación con el mes previo. La explicación a este hecho podría deberse a la ausencia de estímulo del clavo endomedular que haga rectificar la forma de crecimiento del fémur.

Otra observación derivada del estudio es que no existe relación entre el crecimiento longitudinal y ponderal de los conejos y el grado de rectificación del fémur. Tampoco se ha visto influencia del peso inicial del conejo en la respuesta a la introducción de los clavos endomedulares.

Los resultados de este estudio experimental permiten considerar la posibilidad de inducir remodelación ósea en huesos tubulares mediante el implante de dispositivos endomedulares de NiTi.

5.-POSIBLES APLICACIONES CLÍNICAS

Tras la realización de este estudio surge la idea de buscar posibles aplicaciones de las características observadas en los clavos endomedulares de NiTi en el tratamiento de determinadas patologías óseas, como es el caso de la *osteogénesis imperfecta*.

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad rara (incidencia de menos de 5 casos por 10000 habitantes), generalizada en el organismo, ya que afecta a los genes 7 y 17 formadores de colágeno¹³⁹. Esta enfermedad es la primera causa de fractura patológica unida a una enfermedad ósea constitucional sin predominio de raza o sexo y sin distribución geográfica preferente.

Se caracteriza por un polimorfismo acusado tanto por el modo de transmisión hereditaria como por sus manifestaciones clínicas, siendo su denominador común la fragilidad ósea. De ahí, que los pacientes que presentan esta patología se conozcan como “niños de los huesos de cristal”. Otra característica, aunque no constante, de la enfermedad es la esclerótica de color azul-gris por la transparencia de la misma, que hace que se vean las venas subyacentes coroideas.

Esta enfermedad era conocida hace ya mucho tiempo. De hecho, arqueólogos ingleses hallaron en 1922 una momia egipcia con huesos wormianos, dientes pequeños color ámbar y deformidades óseas, características todas ellas de osteogénesis imperfecta. Sin embargo, la denominación de osteogénesis imperfecta fue acuñada en 1849 por el anatomista holandés Vrolik, al describir mortinatos con características típicas de la enfermedad.

La alteración primaria tiene lugar en una mutación del colágeno tipo I, que constituye la principal proteína estructural de la matriz extracelular del hueso, modificándose la secuencia de sus tres aminoácidos o sustituyéndose por otro, produciéndose finalmente una desorganización de la matriz ósea, que queda así debilitada. La osteogénesis imperfecta es un trastorno hereditario que afecta principalmente al esqueleto, limitando la capacidad funcional de los pacientes en grado variable, hasta llegar, en algunos casos, a impedir la marcha por la severidad de las deformidades provocadas por las fracturas reiteradas¹⁴⁰.

La misión del tratamiento quirúrgico en la osteogénesis imperfecta es mantener la alineación del hueso, aumentar la resistencia mecánica del hueso y permitir una marcha precoz y una vuelta inmediata a la actividad. Este tipo de cirugía presenta muchas y diversas complicaciones. Muchas veces los implantes fallan, se rompen o bien se producen extrusiones a través del hueso patológico.

El tratamiento quirúrgico correctivo de las deformidades óseas mediante *osteotomías múltiples y enclavado intramedular* fue descrito en 1959 por Sofield y Millar. Sin embargo, esta técnica implica un gran trauma quirúrgico, un mayor grado de pseudoartrosis y una alta tasa de migración debida a los clavos rígidos que se quedan cortos con el crecimiento óseo del niño, perdiendo así su papel protector (férula interna) y convirtiéndose en un factor de deformidad y mayor riesgo de fractura.

Para los pacientes adultos o casi adultos los clavos de adulto normal no sirven y para los pacientes que son niños se necesitan clavos que se alarguen con el crecimiento del paciente, lo que resulta complicado. Como el hueso de los sujetos afectados de osteogénesis imperfecta no es un hueso normal, la placa de osteosíntesis atornillada no es el mejor tratamiento para esta patología, porque la resistencia ósea es menor, por lo que el anclaje de la placa atornillada a la cortical ósea disminuye mucho y se arranca fácilmente. Es preferible el enclavado endomedular de alineación diafisaria, con corrección simultánea de las deformidades preexistentes mediante osteotomías a demanda en los lugares de deformidad axial, ya que el clavo endomedular soporta mejor las cargas axiales, descargando la cortical y disminuyendo el riesgo de fracturas patológicas ante mínimas sobrecargas mecánicas.

En los últimos años se ha extendido el uso precoz de clavos telescópicos en los huesos más vulnerables (fémur, tibia y húmero), cuando el diámetro de la cavidad medular lo permite, que suele ser a partir de los cuatro años de edad¹⁴¹. El clavo telescópico permite el crecimiento en longitud del hueso en edad pediátrica, prolongando el periodo de tiempo entre las intervenciones y sirviendo además de protección interna para mantener la función de las extremidades de estos pacientes¹⁴².

Por otra parte, el clavo telescópico presenta una menor tasa de complicaciones respecto a la variedad no telescópica. En 2009 El G-Adl y col¹⁴³ publicaron un trabajo en el cual se comparaban clavos telescópicos y no telescópicos en el tratamiento de pacientes afectos de osteogénesis imperfecta. Los resultados fueron significativamente mejores con los clavos telescópicos, tanto en la movilidad articular, como en la longevidad del clavo y en la frecuencia de complicaciones que requirieron reintervención, ya que tienen menos migraciones.

En **Marzo del 2010 Lazala y col¹⁴⁴** presentaron los resultados del manejo de las deformidades de miembros inferiores con clavos intramedulares telescópicos (tipo Fassier-Duval) en pacientes con osteogénesis imperfecta operados desde marzo 2007 hasta diciembre 2008 en la Fundación Hospital de la Misericordia en Colombia. Durante ese periodo de tiempo fueron intervenidos 10 pacientes con osteotomías de realineación más fijación endomedular con clavos de Fassier-Duval. En total, se implantaron 19 clavos. De esos 10 pacientes, sólo fueron seleccionados aquellos a los que se pudo realizar un seguimiento mínimo de un año, por lo que finalmente sólo fueron incluidos 6 pacientes (13 clavos). De los 13 clavos colocados, 9 fueron en el fémur y 4 en la tibia.

Las deformidades encontradas fueron *antecurvatum* y varo, con un promedio de angulación de 41.5° y 25.2° respectivamente. Las angulaciones mejor corregidas fueron el *antecurvatum* en el fémur, seguida del *antecurvatum* en la tibia con 45° y 33.5° respectivamente. La corrección promedio del *antecurvatum* tanto en fémur como en tibia fue de 31.6°, lo que representa un 69.7% de corrección. En este trabajo, todos los pacientes recibieron un mínimo de 2 a 3 ciclos de pamidronato intravenoso antes de la intervención con el fin de mejorar la calidad ósea.

Como complicaciones se encontró la migración proximal del componente macho en una tibia, que se corrigió quirúrgicamente, y el encorvamiento de los componentes macho y hembra de un clavo ante un nuevo traumatismo sufrido por uno de los pacientes, que requirió el cambio del componente.

Los autores concluyen que el bajo número de casos presentados no permite obtener conclusiones definitivas. Sin embargo, el estudio sugiere que los clavos telescópicos de Fassier-Duval constituyen una alternativa adecuada para el manejo de deformidades de los miembros inferiores en pacientes afectados de osteogénesis imperfecta con esqueleto inmaduro.

Surge aquí el reto del diseño potencial de clavos telescópicos de este material con memoria de forma que pudieran resultar de aplicación clínica en estos pacientes. A tales efectos, podría considerarse la posibilidad de introducir dichos clavos en las típicas incurvaciones diafisarias de radio amplio que presentan estos pacientes y, gracias a la superelasticidad y memoria de forma, podríamos inducir una remodelación progresiva de esas curvas durante el crecimiento, del mismo modo que hemos conseguido hacer en nuestro estudio experimental con los conejos de Nueva Zelanda. Esto tendría la ventaja de requerir menos osteotomías correctoras y, gracias también a la maleabilidad de la fase martensítica del Nitinol (si lo introducimos a baja temperatura), facilitar la introducción en una diáfisis curvada, y luego tender a recuperar con el aumento de temperatura del medio interno la forma anatómica con que fabriquemos el clavo.

Además, la superelasticidad del Nitinol, gracias a la cual se puede deformar hasta un 8-10% de forma elástica sin entrar en fase de deformidad plástica, permitiría que se adaptase a la forma del hueso cuando se produjeran nuevas fracturas patológicas. Todo esto se llevaría a cabo sin generar una rotura del material de osteosíntesis ni extrusión del mismo fuera del

hueso, al ser capaz de adaptarse y luego, gracias al efecto memoria de forma, ir induciendo remodelación ósea del callo óseo para recuperar la forma anatómica original del clavo implantado. De esta forma, nos evitaríamos sucesivas intervenciones quirúrgicas conforme se fueran produciendo nuevas fracturas.

Las cualidades del Nitinol, como son la memoria de forma y la superelasticidad, abren, pues, nuevas perspectivas en el tratamiento de las fracturas de los pacientes afectados de osteogénesis imperfecta al poder rectificar las deformidades derivadas de la consolidación viciosa de estas fracturas¹⁴⁵.

6.-REMODELACIÓN ÓSEA EN IMPLANTES DE PRÓTESIS DE CADERA

Por otra parte, este uso del Nitinol para producir remodelación ósea como efecto beneficioso, gracias a su superelasticidad y efecto de memoria de forma, es contrario a lo que sucede con los implantes de las prótesis de cadera, en los que se pretende evitar precisamente la remodelación ósea inducida por el propio implante en el fémur.

En las prótesis de cadera tiene lugar un cambio en las fuerzas que soporta el hueso con el implante introducido (puenteo de fuerzas o *stress shielding*) que tiene como consecuencia una reabsorción ósea en unas zonas y un refuerzo en otras.

La implantación de un vástago femoral cementado o sin cemento implica un cambio importante en la distribución de la carga fisiológica. El hueso reacciona a la nueva situación, de acuerdo con la ley de Wolf, mediante un proceso de remodelación ósea adaptativa, donde están involucrados tanto factores mecánicos como biológicos, siendo el más importante la

masa ósea inicial^{146,147}. Cuanto menor es la masa ósea preoperatoria, más acusada resulta la atrofia ósea proximal del fémur.

Todos los diseños de prótesis cementadas intentan lograr una transferencia de carga óptima con el fin de evitar el puenteo de fuerzas o *stress shielding*, que produce osteopenia. El concepto de *stress-shielding* hace referencia a la alteración en la transmisión de cargas que se produce cuando un material metálico se une de forma sólida con el hueso¹⁴⁸.

El puenteo de fuerzas o *stress-shielding* se trata de un concepto de la Resistencia de Materiales, según el cual, cuando se aplica una carga axial a un sólido compuesto de dos materiales, la distribución de la carga entre ellos depende del módulo de elasticidad de cada uno, del área transversal que ofrezca cada material y de la naturaleza de unión entre ellos. Cuanto mayor sea el módulo de elasticidad y cuanto mayor sea también el área de la sección, mayor será la transmisión de la carga. En definitiva, la carga soportada es proporcional a la rigidez¹⁴⁹.

Los estudios densitométricos a largo plazo realizados tras el implante de vástagos ABG-I y ABG-II confirman a tal respecto que los cambios introducidos en el diseño y la aleación del vástago ABG-II ayudan a producir menos atrofia proximal en el fémur^{146,150}.

7-ESTUDIOS ANÁLOGOS AL NUESTRO.

USO DEL NITINOL EN ORTODONCIA

En los últimos años se ha extendido el uso del Nitinol en el campo de la Ortodoncia, donde se pretende producir un movimiento dental determinado mediante la aplicación de una fuerza prolongada sobre un diente, que genera remodelación del hueso que lo rodea¹⁵¹. De hecho, fueron estas aplicaciones biomédicas del Nitinol las que nos inspiraron en parte el

diseño de este estudio experimental de inducción de remodelado óseo encaminado a la Cirugía Ortopédica y Traumatología.

Los hilos de ortodoncia de Nitinol fueron la primera aplicación biomédica de esta aleación.¹⁵² El Nitinol permite aplicar cargas débiles y casi constantes aprovechando su comportamiento superelástico. El hilo de Nitinol se introduce bajo forma martensítica y una vez fijado sobre los dientes, tiene tendencia a volver a la fase austenítica debido al aumento de temperatura de la cavidad oral. Así, al recuperar la forma dada en el proceso de fabricación de acuerdo con el defecto que se desea corregir, genera la carga que se necesita para llevar a cabo dicha corrección.

La práctica ortodóncica utiliza dispositivos mecánicos para producir un movimiento dental deseado. Los elementos que componen estos dispositivos son siempre dos: el elemento que almacena energía (el arco metálico) y el elemento encargado de transmitir esa energía al diente (los brackets). La ventaja de los arcos de ortodoncia construidos con aleaciones de NiTi sobre los arcos construidos con acero inoxidable u otro tipo de aleaciones usadas en Ortodoncia es la capacidad que poseen los primeros para mantener constante el valor de la fuerza aplicada, lo que disminuye la necesidad de reajustar el dispositivo, resultando así más confortable para el paciente.

Por el contrario, el arco de acero presenta un comportamiento lineal en el rango elástico, lo que hace que el desplazamiento del diente genere una disminución progresiva de la fuerza aplicada, que deberá ser compensada mediante reajustes progresivos del dispositivo.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES PREVIOS EN LA BIBLIOGRAFÍA EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN CON CLAVOS DE NiTi

En 2002 Kujala S y col¹⁵³ publicaron los resultados de un **estudio experimental con ratas**, diseñado para valorar si el remodelado óseo puede ser controlado con un clavo intramedular de NiTi. Para ello introdujeron en la cavidad medular del fémur derecho de ocho ratas un **clavo macizo pre-curvado** de NiTi (su aleación fue 55% Niquel y 45% Titanio) con una longitud de 26 mm, un diámetro de 1-1.4 mm y una curvatura de radio de 25-37 mm. El implante de los clavos se realizó en fase martensítica a 0°C (sumergiendo en suero helado los clavos antes de la implantación) para que alcanzasen la fase austenítica con el aumento de la temperatura local en la rata a 36-38°C (por encima de 25-30°C estos clavos alcanzaban completamente la fase austenítica). De esta manera se aprovechaba la fuerza generada por el propio proceso de recuperación de la forma original del clavo para influir activamente en el remodelado óseo. Las ocho ratas eran machos con edades comprendidas entre las 12 y las 13 semanas y con un peso de 420-460 gramos.

A las doce semanas del implante, se compararon los fémures operados con los contralaterales (no intervenidos), que sirvieron de control. Las **radiografías ántero-posteriores** demostraron un cambio de angulación significativo reflejado en el ángulo comprendido entre la superficie articular distal y el eje longitudinal del fémur, considerado este último como la línea trazada desde el espacio intercondíleo hasta la punta del trocánter mayor. También se observó un retraso en el crecimiento longitudinal y en el engrosamiento de los fémures operados.

La **densitometría cuantitativa** mostró un incremento significativo en el área cortical media de sección transversal, así como en el engrosamiento cortical, que fueron más obvios en el área medio-diafisaria. La densidad mineral del hueso cortical aumentó en la parte

proximal del hueso y disminuyó en la parte distal, debido al gap producido en la parte distal del fémur durante la extracción del clavo para realizar las pruebas complementarias (TAC 3D e histología).

En las **muestras histológicas** el análisis microscópico con luz polarizada reveló que el hueso nuevo inducido por el clavo intramedular de NiTi fue tejido óseo principalmente, pero con unas diferencias entre los fémures en los que se había introducido los clavos y los de control. Los cortes histológicos de la zona diafisaria media de los fémures no tratados con los clavos de Nitinol tenían alta birrefringencia con luz polarizada, a diferencia de los enclavados con Nitinol que tenían baja birrefringencia, es decir, una estructura menos regular del colágeno, lo que indica reorganización de las fibras de colágeno, que es la expresión de la remodelación ósea. El hueso de la rata no sigue la organización con un sistema de canales de Havers, pero está muy ordenado y eso se expresa con la alta birrefringencia que presenta con la luz polarizada, en su estado normal. En las zonas de engrosamiento de la diáfisis vemos este fenómeno de creación de hueso¹⁵⁴ por la remodelación con las que el fémur intenta adaptarse a las nuevas características mecánicas que el clavo curvo les impone.

El fresado endomedular que realiza Kujala es cuidadoso y moderado (se realiza con una aguja de 1,2mm de diámetro en un motor de fresado), destruye la vascularización endostal y ésta tiene que ser compensada con la circulación perióstica para formar nuevo hueso. La revascularización tras el fresado se produce en las ratas entre un día y una semana, según la extensión del fresado. El que se encuentre el clavo en el interior del canal endomedular parece que no tiene interferencia en este proceso de revascularización.

El grado de deformación fue diferente en función del grosor, curvatura y localización de los clavos usados. Así pues, la deformación fue mayor con los clavos más gruesos y con aquellos que atravesaban la fisis de crecimiento epifisario. En cambio, los clavos insertados más profundamente en la cavidad medular causaron menos deformación ósea. Además a

menor radio de curvatura del clavo, mayor fue el cambio observado en el ángulo de deformación

En conclusión, este estudio sugiere que el remodelado óseo puede ser controlado con el implante intramedular de un clavo de NiTi.

Aunque el trabajo de Kujala S y col utiliza un modelo experimental similar al nuestro, es destacable que presenta diferencias en cuanto a la morfología del clavo implantado, su posición dentro del canal endomedular femoral y la potencial remodelación ósea perseguida. Mientras que nuestro modelo pretende la modificación del *antecurvatum* femoral fisiológico con la introducción de un clavo recto, el modelo de Kujala valora la modificación axial del fémur en el plano ántero-posterior (valgo-varo diafisario) usando unos clavos curvados

Por otra parte, en nuestro modelo experimental no se observaron diferencias de longitud entre los fémures intervenidos y los no intervenidos. Probablemente, este hecho pueda estar justificado por el pequeño porcentaje de lesión del cartílago de crecimiento femoral distal que supone la perforación desde el surco troclear femoral en nuestro modelo experimental en conejos, respecto a la mayor proporción del mismo en el modelo experimental en ratas empleado por Kujala.

Mientras que el modelo de Kujala testa un solo material y con un solo diseño en el animal de experimentación, nuestro método utiliza dos materiales distintos y con diferentes diseños (macizos y huecos), lo que, a nuestro juicio, permite una mejor valoración comparativa. Por otra parte, el número de animales de nuestro estudio triplica el número de animales del trabajo de Kujala.

Nuestro modelo emplea radiografías mensuales que permite valorar la remodelación mes a mes, mientras que Kujala hace la comparación a las 12 semanas (una sola comparación en el tiempo frente a nuestras comparaciones mensuales). Con 12 semanas de vida son ratas en crecimiento, con los cartílagos de crecimiento epifisarios abiertos y con mayor potencial de remodelación ósea.

Posteriormente, este mismo autor, Kujala S¹⁵⁵, publicó también en el 2002 un estudio experimental en 24 ratas, cuya finalidad era comprobar si el remodelado óseo observado con los clavos intramedulares curvados de NiTi se debía a la recuperación de la forma original del clavo curvado (memoria de forma) o bien al propio implante intramedular del clavo, independientemente de su curvatura.

Para ello se establecieron dos grupos de doce ratas cada uno, implantando en uno de ellos **clavos rectos** de 25 mm de longitud y 1,4 mm de diámetro y en el otro, **clavos curvados** de 25 mm de longitud y 1,4 mm de diámetro, con un radio de curvatura de 25mm. La longitud elegida de los clavos es la misma que en su estudio anterior. Escogió el diámetro mayor y el radio de curvatura menor de los clavos usados en el anterior experimento, para conseguir así mayor efecto de cambio de forma en el fémur.

La forma de proceder es igual que en su anterior trabajo, implantando los clavos en fase martensítica a 0°C sumergidos en suero helado, para asegurar el estado del Nitinol en fase martensítica más maleable y así conseguir que pase a fase austenítica con el calor del medio interno de la rata al alcanzar 25-30°C (según las características que refieren de la aleación de NiTi que utilizan).

A las doce semanas del implante, se compararon los fémures operados de ambos grupos con los respectivos fémures contralaterales no intervenidos. Las radiografías ántero-posteriores mostraron incurvación del hueso sólo en el grupo de los clavos curvados.

Por el contrario, el retraso en el **crecimiento longitudinal** se observó en los dos grupos, deduciendo de ello que el efecto en el crecimiento se debe al propio implante intramedular del clavo que lesiona la fisis de crecimiento, ya que el diámetro del clavo con respecto al total del fémur de la rata es muy grande, produciendo un cierre precoz de la misma. Además, las fuerzas de angulación que produce el clavo hacen que el hueso crezca mediante la formación de hueso perióstico en la zona cóncava del clavo, lugar donde se concentran las fuerzas de compresión por el clavo precurvado que tiende a recuperar la forma original con la que fue fabricado

En cuanto al **área de sección transversal del hueso y el grosor cortical**, se vio un incremento de ambos en los dos grupos (curvado y recto). Este aumento fue más evidente con los clavos curvados, indicando que es la fuerza de curvatura la que induce estos cambios. Además, este incremento fue más marcado en los clavos curvados de radio menor, es decir de curva más cerrada (50-70mm) y que, por lo tanto, ejercen más fuerza durante más tiempo (histórico de la fuerza aplicada sobre el hueso) para modificar la arquitectura y la forma externa del hueso.

Los clavos que se utilizan son también únicamente macizos y hay menor acortamiento de los fémures que en su trabajo anterior, ya que se introduce más en profundidad en la cavidad endomedular el clavo dejando libre el cartílago de crecimiento distal, que queda sano tras el fresado e introducción del clavo, para que siga su crecimiento longitudinal. Pero los

clavos más profundos que no tocan el cartílago de crecimiento también modifican menos la curva del hueso.

Nuestro modelo emplea radiografías mensuales que permiten valorar la remodelación mes a mes, mientras que Kujala sigue con una comparación a las 12 semanas (una sola comparación en el tiempo frente a nuestras comparaciones mensuales).

En 2004 Firoozbakhsh y col¹⁵⁶, del Departamento de Ortopedia y Rehabilitación de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nuevo Méjico, publicaron los resultados de un estudio preliminar **con conejos de Nueva Zelanda**, cuyo objetivo inicial era comprobar si los clavos intramedulares de NiTi eran capaces de corregir deformidades óseas durante el crecimiento óseo, gracias a la propiedad de memoria de forma inherente a dicha aleación.

Debido a las limitaciones del diseño del estudio al final se enfocó el trabajo experimental a examinar si los dispositivos endomedulares hechos con NiTi podían crear una deformidad ósea en vez de corregirla, pensando que, si esto era posible, también sería a la inversa de acuerdo con el objetivo inicial del estudio que se había planteado. Para ello se emplearon clavos macizos de diferentes longitudes y diámetros, que fueron tratados con calor para alcanzar un radio de curvatura entre 30 y 110 mm. Las fases de baja y alta temperatura de los clavos se establecieron respectivamente entre 0 y 4 °C (sumergidos en suero salino helado) y entre 36 y 38 °C (temperatura corporal del conejo).

Los clavos preformados fueron implantados en fase martensita en la cavidad endomedular de la tibia de ocho conejos machos jóvenes, de unos 2.5 Kg de peso medio, pasando a la fase austenita por el aumento local de la temperatura, lo que generaba una fuerza

continua de deformación en el hueso por el efecto de memoria de forma. Para estudiar la deformación progresiva inducida por el clavo de NiTi se hicieron semanalmente radiografías ántero-posteriores y laterales tanto de la tibia intervenida, como de la contralateral no operada, que servía de control. A las **seis semanas** tras la cirugía se sacrificaron los conejos y se realizó un TAC en tres dimensiones de las tibias para proceder al análisis de imagen. Sin embargo, también se debió hacer en la tibia contralateral para ver si el cambio en la sección de corte cambia por la diferencia entre clavo curvo y recto o sólo por el efecto del fresado.

Nuestro modelo emplea radiografías mensuales que permiten valorar la remodelación mes a mes durante 4 meses, mientras que Firoozbakhsh hace la comparación a las 6 semanas (una sola comparación en el tiempo con sólo 6 semanas de seguimiento frente a nuestras comparaciones mensuales, durante 4 meses, hasta el sacrificio de los conejos.).

Los clavos con un radio mayor de curvatura mostraron signos mínimos de remodelado óseo, mientras que los clavos con un radio entre 50 y 70 mm generaron la fuerza suficiente para crear remodelado óseo y deformación. La deformidad no es uniforme a lo largo del todo el hueso, debido a la anatomía de la tibia y a la entrada proximal del clavo en el canal medular que condiciona los puntos de contacto del clavo con el hueso. Estos puntos de contacto del clavo con el hueso están más próximos en la mitad proximal de la tibia, por lo que es en esa zona donde se produce mayor deformidad ósea debida a la curvatura del clavo.

La cantidad de deformación ósea se vio ampliamente magnificada al realizar una **corticotomía unicortical** en el lado a tensión. Los resultados de este estudio preliminar permiten considerar los clavos endomedulares de NiTi como una posible herramienta terapéutica alternativa para corregir deformidades óseas diafisarias pediátricas, como la osteogénesis imperfecta o las consolidaciones en mala posición

Los clavos de este trabajo de Firoozbakhsh son únicamente macizos y los conejos están en fase de crecimiento, ya que entendemos que el único dato que proporciona es su peso inicial de 2,5 kg, que es muy similar a los conejos al inicio de nuestro trabajo con la edad de dos meses y medio. Durante el abordaje quirúrgico dividen el tendón rotuliano en dos mitades para introducir el clavo en el surco intercondíleo, a diferencia de nosotros que luxamos la rótula hacia el cóndilo externo y dejamos el tendón íntegro. Esto puede suponer que tengan menos espacio y, por lo tanto, más dificultad para colocar el clavo endomedular en la posición adecuada y que, mientras cicatriza el tendón, la carga en esa extremidad se retrase más, disminuyendo las cargas dinámicas que se aplican al hueso.

El hueso, según el trabajo de Kujala, cambia por las **cargas dinámicas** (peso del animal cuando carga sobre la extremidad, que está modificada por el *stress shielding* que produce el enclavado endomedular que también soporta carga), y la fuerza estática que le produce constantemente la fuerza de flexión del clavo de Nitinol.

Los clavos atraviesan el cartílago de crecimiento de la tibia, pero no tienen disimetrías al final del estudio, porque el clavo que se introduce tiene menos diámetro proporcionalmente que en los trabajos con las ratas de Kujala, y se lesiona menos la placa de crecimiento. Este modelo experimental trabaja sobre la tibia a diferencia del nuestro. Hay que tener en cuenta que la tibia del conejo se une en su tercio medio con el extremo distal del peroné (no hay maleolo externo), lo que puede condicionar las diferencias de los resultados respecto a un modelo experimental realizado sobre el fémur como es el de Kujala.

Se hace una corticotomía unicortical en el lado donde se aplica la tensión en las tibias para facilitar la desviación inducida por el clavo precurvado (gran diferencia con nuestro

trabajo y con el de Kujala). Sin embargo, no concreta si es por encima o por debajo de la sinóstosis tibioperonea distal de los conejos y en cuánto la realiza. Simplemente dice que magnifica los resultados de la curvatura.

El artículo de Kujala comenta que el clavo precurvado que se introduce en el fémur de las ratas para modificar su forma en el plano ántero-posterior se puede rotar en el interior de la cavidad endomedular y producir una fuerza que induzca también deformidad en el plano lateral, es decir *recurvatum* o *antecurvatum*, como de hecho les pasó en mayor o menor medida en varios de los casos de este trabajo. Creemos que introducir un clavo de sección circular que luego se va a curvar en un plano es difícil de controlar, porque puede rotarse cuando en la fase martensítica maleable lo introducimos recto en el canal endomedular, ya sea del fémur de las ratas, o en la tibia o el fémur de los conejos. Por este motivo nos parece que se pueden modificar o falsear los resultados de la remodelación ósea en un plano y nos parece más apropiado intentar modificar una curva fisiológica, como es el *antecurvatum* del fémur de los conejos, con un clavo recto que se adapte a esa curva en su estado maleable y luego le induzca a rectificarse al cambiar de fase cristalina.

Las ratas tienen un sistema inmune extraordinariamente eficaz que hace que cualquier intervención quirúrgica en ellas difícilmente se infecte. Además tienen un crecimiento óseo más rápido que implica una mayor capacidad de remodelación ósea. Por estos dos motivos el modelo animal de las ratas es menos parecido y, por lo tanto, menos válido para hacer extrapolaciones de sus resultados al humano acerca del comportamiento óseo ante diferentes materiales destinados a producir remodelación ósea tras una intervención quirúrgica. Por ello pensamos que el modelo del conejo de Nueva Zelanda nos da información más fiable, por la mayor similitud al comportamiento biológico del humano, y por eso usamos conejos, a pesar de ser más delicados sus cuidados y más costosa su adquisición.

CONCLUSIONES

-Nuestro estudio experimental demuestra que es posible la inducción de remodelación ósea del *antecurvatum* fisiológico en el fémur del conejo de Nueva Zelanda esqueléticamente inmaduro mediante la implantación endomedular de clavos de Níquel-Titanio (NiTi) rectos. Esta remodelación ósea se manifiesta en la modificación estadísticamente significativa de los ángulos de la cortical posterior y anterior del fémur del conejo.

-Sin embargo los clavos de acero, ya sean macizos o tubulares, no han sido capaces de inducir remodelación ósea del *antecurvatum* fisiológico en el fémur del conejo.

- La remodelación ósea inducida en los fémures intervenidos ha sido mayor en los dos primeros meses del postoperatorio.

-No ha habido influencia de otros parámetros, como el peso inicial, el crecimiento en longitud del fémur y el aumento ponderal, en la modificación de los ángulos de la cortical anterior y posterior del fémur de los conejos del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ González Macías J, Olmos Martínez JM. Etiopatogenia de la osteoporosis. En: Herrera A, Fernández L, ed. *Fracturas osteoporóticas*. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2006. p. 14-15.
- ² Herrera A, Panisello JJ. Fisiología del hueso y remodelado óseo. En: Herrera A, ed. *Biomecánica y resistencia ósea*. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2006. p. 27- 41.
- ³ Munuera L, Hernández C. Biomateriales para reparación osteoarticular. En: Vallet Regi M, Munuera L, ed. *Biomateriales aquí y ahora*. Madrid: Dykinson ; 2000. p.161-71
- ⁴ Tarnita D, Tarnita DN, Bizdoaca N, et al. Properties and medical applications of shape memory alloys. *Rom J Morphol Embryol* 2009; 50(1): 15-21.
- ⁵ Buehler WJ, Wang E. The effect of low temperature phase changes on the mechanical properties of alloys near composition NiTi. *J Appl Phys* 1963; 34: 1475-77.
- ⁶ Bothe RT, Beaton KE, Davenport HA. Reaction of bone to multiple metallic implants. *Surg Gynecol Obstet* 1940; 71: 598.
- ⁷ Gil FJ, Planell JA. Aplicaciones biomédicas del titanio y sus aleaciones. *Biomecánica* 1993; 1: 34-42.
- ⁸ Ferrández L. Anatomía e histología del hueso. En: Herrera A, ed. *Biomecánica y resistencia ósea*. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2006. p. 11-25.
- ⁹ Castrillo JM, Rapado A. Metabolismo y funciones del calcio. *Rev Clin Esp* 1976; 143(6): 523-31.
- ¹⁰ Parfitt AM. Recent developments in bone physiology. *Henry Ford Hosp Med J* 1983; 31(4): 209-10.
- ¹¹ Miller SC, de Saint-Georges L, Bowman BM, Jee WS. Bone lining cells: structure and function. *Scanning Microsc* 1989;3(3):953-60.

-
- ¹² Chambers TJ. The cellular basis of bone resorption. *Clin Orthop Relat Res* 1980; (151): 283-93.
- ¹³ Buckwalter JA. Activity vs rest in the treatment of bone, soft tissue and joint injuries. *Iowa Orthop J* 1995; 15: 29-42.
- ¹⁴ Buckwalter JA, Cooper RR. Bone structure and function. *Instr Course Lect* 1987; 36: 27-48.
- ¹⁵ Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone Biology. Part I: Structure, Blood Suppl, Cells, Matrix and Mineralization. *J Bone J Surg* 1995; 77-A (8): 1256-75.
- ¹⁶ Doblare M. Simulación del comportamiento óseo. Aplicación al diseño de implantes. 2002. <http://www.aragoninvestiga.org/files/Capítulo3a.pdf>
- ¹⁷ Burr DB, Martin RB. Errors in bone remodelling: toward a unified theory of metabolic bone disease. *Am J Anat* 1989 Oct; 186 (2): 186-216.
- ¹⁸ Balderrama RR. Osteoporosis. <http://www.monografias.com/trabajos11/osteop/osteop.shtml>
- ¹⁹ Boskey AL, Posner AS. Bone structure, composition and mineralization. *Orthop Clin North Am* 1984 Oct; 15(4): 597-612.
- ²⁰ Gallagher JC. Advances in bone biology and new treatments for bone loss. *Maturitas* 2008; 60: 65-9.
- ²¹ Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-37.
- ²² Briot K, Roux C. Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux . *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2005; 33: 1009-13.
- ²³ Álvarez L, Peris P. Marcadores bioquímicos del remodelado óseo, aplicabilidad clínica. *Roche Diagnostics SL* 2002; 13: 65-9.

-
- ²⁴ Serrano S, Mariñoso ML. Bases histológicas de la histomorfometría ósea. En: Serrano S, Aubia J, Mariñoso ML, eds. *Patología ósea metabólica*. Barcelona: Doyma; 1990. p. 55-70.
- ²⁵ Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of receptor activator of Nuclear Factor- κ B Ligand and Osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Invest* 2000; 85: 2355-63.
- ²⁶ Boyle WJ, Scott Simonet W, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337-42.
- ²⁷ Burkitt GH, Young B, Heath JW. Tejidos esqueléticos. In: *Histología funcional Wheater*. 3 ed. Madrid: Churchill Livingstone; 1993. p.170-90.
- ²⁸ Zhenpeng L, Kangmei K, Weili Q. Osteoclast and its roles in calcium metabolism and bone development and remodeling. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006; 343 (2):345-50.
- ²⁹ Gurley AM, Roth SI. Bone. En: Sternberg SS, ed. *Histology for Pathologists*. New York: Raven Press; 1992.p.61-80.
- ³⁰ Pavalko FM, Norvell SM, Burr DB, Turner CH, Duncan RL, Bidwell JP. A model for mechanotransduction in bone cells: the load-bearing mechanosomes. *J Cell Biochem* 2003; 88(1):104-12.
- ³¹ Citado en: Brighton CT, Wang W, Seldes R, Zhang G, Pollack SR. Signal transduction in electrically stimulated bone cells. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 1514-23.
- ³² Fukada E, Yasuda J. On the piezoelectric effect of bone. *J Physiol Soc Japan* 1957; 12: 1158-60.
- ³³ Stefan S, Sansen W, Mulier JC. Experimental study on the electrical impedance of bone and the healing of fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1976;(120): 264-7.
- ³⁴ Fukada E. Ossification induced by electric stimulation. *Nippon Shika Ishikai Zasshi* 1984, 37:591-4.

-
- ³⁵ Inoue S, Ohashi T, Yasuda I, Fukada E. Electret induced callus formation in the rat. *Clin Orthop Relat Res* 1977; (124): 57-8.
- ³⁶ Goh JC, Bose K, Kang YK et al. Effects of electrical stimulation on the biomechanical properties of fracture healing in rabbits. *Clin Orthop Relat Res* 1988; (233): 268-73.
- ³⁷ Ryaby JT. Clinical effects of electromagnetic and electric fields on fracture healing. *Clin Orthop Relat Res* 1998; (355 suppl): 205-15.
- ³⁸ Ciombor DM, Aaron RK. The role of electrical stimulation in bone repair. *Foot Ankle Clin* 2005; 10: 579-99.
- ³⁹ Nakazawa T, Nakajima A, Shiomi K et al. Effects of low-dose, intermittent treatment with recombinant human parathyroid hormone (1-34) on chondrogenesis in a model of experimental fracture healing. *Bone* 2005; 37(5): 711-9.
- ⁴⁰ Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid human hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis *N Engl J Med* 2001; 344(19): 1434-41.
- ⁴¹ Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (10): 4528-35.
- ⁴² Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140:4382-9.
- ⁴³ Khosla S. Leptin- central or peripheral to the regulation of bone metabolism?. *Endocrinology* 2002; 143: 4161- 4.
- ⁴⁴ Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001; 42: 3546-53.

-
- ⁴⁵ Takeda S. Central control of bone remodelling. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 328: 697-9.
- ⁴⁶ Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA* 2004; 292: 1326-32.
- ⁴⁷ Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, Kotowicz MA, Seeman E, Nicholson GC. Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: geelong osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 19-24
- ⁴⁸ Pérez-Castrillón JL, De Luis DA, Duenas-Laita A. Are beta-blockers useful in the prevention of osteoporotic fractures?. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13 (3): 157-62.
- ⁴⁹ Pérez-Castrillón JL, De Luis DA, Duenas-Laita A. Are beta-blockers useful in the prevention of osteoporotic fractures?. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13 (3): 157-62.
- ⁵⁰ Elias JA, Tang W, Howitz MC. Cytokine and Hormonal stimulation of human osteosarcoma cytokine-11 production. *Endocrinology* 1995; 136: 489-98.
- ⁵¹ Watson P, Lazowski D, Han V, Fraher L, Steer B, Hodsmann. Parathyroid hormone restores bone mass and enhances osteoblast insulin-like growth factor I gene expression in ovariectomized rats. *Bone* 1995; 16: 357-65.
- ⁵² Ulrich-Vinther M. Gene therapy methods in bone and joint disorders. Evaluation of the adeno-associated virus vector in experimental models of articular cartilage disorders, periprosthetic osteolysis and bone healing. *Acta Orthop Suppl* 2007; 78: 1-64.
- ⁵³ Takeda S. Central Control of Bone Remodelling. *Journal Neuroendocrinol* 2008; 20 (6): 802-7.
- ⁵⁴ Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005; 434: 514-20.
- ⁵⁵ Sato S, Hanada R, Kimura A et al. Central control of bone remodelling by neuromedin U. *Nat Med* 2007; 13: 1234-40.

-
- ⁵⁶ Idris AI, van 'tHof RJ, Greig IR et al. Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors. *Nat Med* 2005; 11: 774-9.
- ⁵⁷ Bab I, Zimmer A. Cannabinoid receptors and the regulation of bone mass. *Br J Pharmacol* 2008; 153 (29): 182-8.
- ⁵⁸ Buchholz J, Huber FX, Meeder PJ et al. Detection of high- energy phosphates in cortical bone as an indicator of bone healing and remodelling: use of a rabbit model. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2004; 12: 205-9.
- ⁵⁹ Valka J, Smahel J, Novak O. Revitalization of bone transplants using vascular implants. *Act Chir Orthop Traumatol Cech* 1993; 60: 167-70.
- ⁶⁰ Gascó J, De Pablos J. Remodelación e hipercrecimiento en las fracturas infantiles. En: De Pablos J, González P, editores. *Fracturas infantiles, conceptos y principios*. MBA; 2001. p. 87-95.
- ⁶¹ Kirschner S. Wilhelm Roux's concept of developmental mechanics. *Wurzburg Medizinhist Mitt* 2003; 22: 67-80.
- ⁶² Citado en: Solano Urrutia AL. Las leyes de la Ortopedia. *Rev Col Ort Trau* 2006; 20(4): 115-8.
- ⁶³ Doyle F, Brown J, Lachance C. Relation between bone mass and muscle weight. *Lancet* 1970; 1(7643): 391-3.
- ⁶⁴ Yasuda I. The classic fundamental aspects of fracture treatment. *Clin Orthop Relat Res* 1977; (124): 5-8.
- ⁶⁵ Basset CA. Electrical effects in bone. *Sci Am* 1965; 213: 18-25.
- ⁶⁶ Yasuda I. Electrical callus and callus formation by electret. *Clin Orthop Relat Res* 1977; (124): 53-6.
- ⁶⁷ Drinkwater, B. Weight bearing exercise and bone mass. *Phys Med and Rehab Clin of North* 1995; 6: 3.

-
- ⁶⁸ Mullender MG, Huiskes R. Proposal for the regulatory mechanism of Wolff's law. *J Orthop Res* 1995; 13: 503-12.
- ⁶⁹ Frost HM. From Wolff's Law to the mechanostat: a new face of physiology. *J Orthop Sci* 1998; 3: 282-6.
- ⁷⁰ Meyer H, von. Die architectur des spongiosa. *Reichert und Dubois – Reymond's Arch* 1867: 627.
- ⁷¹ Hackenbroch M. Friedrich Pauwels at the completion of his 80 th year of life on May 23, 1965. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1965; 100: 409-15.
- ⁷² Kummer B. Mechanical stress and functional adaptation of bones. *Verth Anat Ges* 1978: 21-45.
- ⁷³ Kummer B. Basics of Pauwels' theory of the functional adaptation of bones. *Orthopade* 1995; 24: 387-93.
- ⁷⁴ Hegedus DH, Cowin SC. Bone remodelling II: small strain adaptative elasticity. *Journal of Elasticity* 1976; 6: 337-52.
- ⁷⁵ Frost HM. Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anat Rec* 1987; 219: 1-9.
- ⁷⁶ Cowin SC, Sadegh AM, Luo GM. An evolutionary Wolff's law for trabecular architecture. *J Biomech Eng* 1992 ; 114: 129-36.
- ⁷⁷ Cowin SC. Mechanical modeling of the stress adaptation process in bone. *Calcif Tissue Int.* 1984; 36 Suppl 1:98-103.
- ⁷⁸ Harrigan TP, Mann RW. Characterization of microstructural anisotropy in orthotropic materials using a second rank tensor. *Journal of Material Science* 1984; 19: 761-7.
- ⁷⁹ Whitehouse WJ. The quantitative morphology of anisotropic trabecular bone. *Journal of Microscopy* 1974; 101: 153-68.
- ⁸⁰ Carter DR, Fyhrie DP, Whalen RT. Trabecular bone density and loading history: regulation of connective tissue biology by mechanical energy. *J Biomech* 1987; 20:5-94.

-
- ⁸¹ Carter DR, Orr TE, Fyhrie DP. Relationships between loading history and femoral cancellous bone architecture. *J Biomech* 1989; 22: 231-44.
- ⁸² Fyhrie DP, Carter DR. A unifying principle relating stress to trabecular bone morphology. *J Orthop Res* 1986; 4:304-17.
- ⁸³ Huiskes R, Weinans H, Grootenboer HJ. Adaptive bone-remodelling theory applied to prosthetic-design analysis. *J Biomech* 1987; 20:1135-50.
- ⁸⁴ Carter DR. Mechanical loading histories and cortical bone remodelling. *Calcif Tissue Int* 1984; 36 Suppl 1: 19-24.
- ⁸⁵ Weinans H, Huiskes R, Grootenboer HJ. The behaviour of adaptive bone-remodelling simulation models. *J Biomech* 1992; 25: 1425-41.
- ⁸⁶ Beaupré GS, Orr TE, Carter DR. An approach for time-dependent bone modelling and remodelling-application: a preliminary remodelling simulation. *J Orthop Res* 1990; 8: 662-70.
- ⁸⁷ Beaupré GS, Orr TE, Carter DR. An approach for time-dependent bone modelling and remodelling-theoretical development. *J Orthop Res* 1990; 8: 651-61.
- ⁸⁸ Jacobs CR. Numerical Simulation of Bone Adaptation to Mechanical Loading. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy. Stanford University; 1994.
- ⁸⁹ Jacobs CR, SIMO JC, Beaupré GS, Carter DR. Adaptive bone remodelling incorporating simultaneous density and anisotropy considerations. *J Biomech* 1997; 30: 603-13.
- ⁹⁰ Prendergast PJ, Taylor D. Prediction of bone adaptation using damage accumulation. *J Biomech*. 1994;27:1067-76.
- ⁹¹ Fyhrie DP, Schaffler MB. The adaptation of bone apparent density to applied load. *J Biomech*. 1995;28:135-46.
- ⁹² Terrier A, Rakotomanana RL, Ramaniraka AN, Leyvraz PF. Adaptation Models of Anisotropic Bone. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 1997; 1: 47-59.

-
- ⁹³ Mikic B, Carter DR. Bone strain gage data and theoretical models of functional adaptation. *J Biomech* 1995; 28:465-9.
- ⁹⁴ Stülpmner MA, Reddy BD, Starke GR, Spirakis A. A three-dimensional finite analysis of adaptative remodelling in the proximal femur. *J Biomed* 1997; 30: 1063-6.
- ⁹⁵ Luo G, Cowin SC, Sadegh AM, Arramon YP. Implementation of strain rate as a bone remodelling stimulus. *J Biomech Eng* 1995; 117:329-38.
- ⁹⁶ Rodrigues H, Jacobs C, Guedes JM, Bendsoe MP. Global and local material optimization models applied to anisotropic bone adaptation. *IUTAM Symposium on Synthesis in Bio Solid Mechanics*. 1999; 69: 209-20.
- ⁹⁷ Prendergast PJ, Huiskes R. Microdamage and osteocyte-lacuna strain in bone: a microstructural finite element analysis. *J Biomech Eng* 1996; 118: 240-6.
- ⁹⁸ Fernandes P, Rodrigues H, Jacobs CR. A model of bone adaptation using a global optimisation criterion based on the trajectorial theory of Wolff. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* 1999; 2: 125-38.
- ⁹⁹ Zeman ME, García JM, Doblaré M. Simulation through the method of finite element of alendronate in a model of bone remodelling based on damage mechanics. *Acta Cient Venez* 2003; 54: 36-42.
- ¹⁰⁰ Proubasta Y, Gil Mur J, Planell JA (Eds). *Fundamentos de Biomecánica y Biomateriales*. Madrid: Ergon SA; 1997.
- ¹⁰¹ Williams DF. En: de Putter C, de Lange K, de Groot K, Lee AJC, eds. *Advances in biomaterials*. Amsterdam: Elsevier; 1988.p. 11-16.
- ¹⁰² Wintermantel E, Suk- Woo H. *Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen. Implantate für Medizin und Technik*. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1998.p. 7-9.
- ¹⁰³ Munuera L. Reacciones biológicas locales y generales. En: Vallet Regí M, Munuera L, editores. *Biomateriales: aquí y ahora*. Madrid: editorial Dykinson; 2000. p. 125-139.

-
- ¹⁰⁴ Buehler WJ, Wiley RL. Nickel-based alloys. Technical report (1965). *US-Patent 3174851*.
- ¹⁰⁵ Di Mauro PM, Cisilino AP, Pelossi PL. Modelado por elementos finitos de aleaciones con memoria de forma para su aplicación en Odontología. *Revista de la Asociación Argentina de Mecánica Computacional* 2008; 27: 3317-37.
- ¹⁰⁶ López-Longás J, Canut J, Ríos J, Puértolas JA. Caracterización termo-mecánica de la aleación NiTi para aplicaciones en medicina. *Biomecánica* 1998; 6(11): 73-80.
- ¹⁰⁷ Michiardi A. Nuevo tratamiento de oxidación en aleaciones de NiTi para aplicaciones biomédicas. Caracterización superficial y respuesta biológica in vitro [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universidad Politécnica de Cataluña; 2005
- ¹⁰⁸ Harrison JD. Shape Memory Alloy Technology: past, present and future. *Proceedings of the First European Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies*; 1999 Sep 5-9; Antwerp Zoo, Belgium.
- ¹⁰⁹ Bram M, Ahmad-Khanlou A, Heckmann A, Fuchs B, Buchkremer HP, Stöver D. Powder metallurgical fabrication processes for NiTi shape memory alloy parts. *Materials Science and Engineering A* 2002; 337:254-63.
- ¹¹⁰ Humbeeck JV. Non-medical applications of shape memory alloys. *Materials Science and Engineering A* 1999; 273-275: 134-48.
- ¹¹¹ Ryhänen J, Niemi E, Serlo W et al. Biocompatibility of nickel-titanium shape memory metal and its corrosion behaviour in human cell cultures. *J Biomed Mater Res* 1997; 35: 451-57.
- ¹¹² Es-Souni M, Brandies HF. On the transformation behaviour, mechanical properties and biocompatibility of two NiTi-based shape memory alloys: NiTi42 and NiTi42Cu7. *Biomaterials* 2001; 22: 2153-61.

-
- ¹¹³Duerig T, Pelton A, Stöckel D. An overview of nitinol medical applications. *Materials Science and Engineering A* 1999; 273-275: 149-60.
- ¹¹⁴ Huang W. On the selection of shape memory alloys for actuators. *Materials and Design* 2002; 23: 11-9.
- ¹¹⁵ Dolce M, Cardone D. Mechanical behaviour of shape memory alloys for seismic applications 1. Martensite and austenite NiTi bars subjected to torsion. *International Journal of Mechanical Sciences* 2001; 43: 2631-56.
- ¹¹⁶ Longás JL, Puértolas JA, Ríos R, De Gregorio MA, Aguirán R. Design characteristics and mechanical properties of a new NiTi stent. *Proc. Of the 2nd Int. Conf. On Shape Memory and Superelastic Technologies* 1997: 567-72.
- ¹¹⁷ Gracia L, Puértolas S, Domingo S, Sánchez-Margallo F, Puértolas JA. Simulación mediante elementos finitos del comportamiento mecánico de stents de acero inoxidable y NiTi. *Resúmenes del V Congreso Métodos Numéricos en Ingeniería*; 2002 Jun 3-6; Madrid, España.
- ¹¹⁸ Thompson SA. An overview of nickel-titanium alloys used in dentistry. *Int Endod J* 2000 Jul; 33: 297-310.
- ¹¹⁹ Takami M, Fukui K, Saitou S et al. Application of shape memory alloy to hand splinting. *Prosthet Orthot Int* 1992; 16: 57-63.
- ¹²⁰ Losanoff JE, Jones JW, Richman BW. Primary closure of median sternotomy: techniques and principles. *Cardiovasc Surg* 2002 Apr; 10: 102-10.
- ¹²¹ Pia Tocco M, Costantino A, Ballardini M, D'Andrea C, Masala M, Merico E, Mosillo L, Sordina P. Improved results of the vacuum assisted closure and Nitinol clips eternal closure

alter postoperative deep eternal wound infection. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2009; 35 (5): 833-8.

¹²² Puértolas JA, Pérez García JM, Juan E, Rios R. Design of a suture anchor based on the superelasticity of the Ni-Ti alloy. *Biomed Mater Eng* 2002; 12: 283-9.

¹²³ Kasabian A, McCarthy J, Karp N. Use of a multiplanar distracter for the correction of a proximal interphalangeal joint contracture. *Ann. Plast Sur* 1998; 40: 378-81.

¹²⁴ Cañadell J. *Lesiones del cartílago de crecimiento*. Pamplona: Eunsa, 1976.

¹²⁵ González Herranz J. Experimental arrest of physeal activity by means of stapling. *Mapfre Medicina* 1993; 4: 35-51.

¹²⁶ Cano-Sánchez J, Campo-Trapero J, Restoy-Lozano A, Bascones-Martínez A. Mecanobiología de los huesosmaxilares. III. Regeneración ósea. *Av. Odontoestomatol* 2008; 24 (3): 227-37.

¹²⁷ Di Mauro PM, Cisilino AP, Pelossi PL. Modelado por elementos finitos de aleaciones con memoria de forma para su aplicación en Odontología. *Mecánica Computacional* 2008; 27: 3317-37.

¹²⁸ Greiner C, Oppenheimer SM, Dunand DC. High strength, low stiffness, porous NiTi with superelastic properties. *Acta Biomaterialia* 2005; 1: 705-16.

¹²⁹ Duerig TW, Pelton AR, Stöckel D. The utility of superelasticity in medicine. *Biomed Mater Eng* 1996; 6(4). 255-66.

¹³⁰ Hoh DJ, Hoh BL, Amar AP, Wang MY. Shape memory alloys: metallurgy, biocompatibility, and biomechanics for neurosurgical applications. *Neurosurgery* 2009; 64 (5 Suppl 29): 199-214; discussion 214-5.

¹³¹ Kapanen A, Ryhänen J, Danilov A, Tuukkanen J. Effect of nickel-titanium shape memory metal alloy on bone formation. *Biomaterials* 2001; 22: 2475-80.

-
- ¹³² Michiardi A, Engel E, Planell JA, Gil FJ. Oxidación superficial de aleaciones de NiTi para la mejora de la biocompatibilidad. *Biomecánica* 2005; 12: 71-9.
- ¹³³ Es- Souni M, Es-Souni M, Fischer-Brandies H. Assessing the biocompatibility of NiTi shape memory alloys used for medical applications. *Anal Bioanal Chem* 2005; 381: 557-67.
- ¹³⁴ Michiardi A, Aparicio C, Planell JA, Gil FJ. New oxidation treatment of NiTi shape memory alloys to obtain Ni-free surfaces and to improve biocompatibility. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2006; 77(2): 249-56.
- ¹³⁵ Yeung KW, Poon RW, Chu PK et al. Surface mechanical properties, corrosion resistance and cytocompatibility of nitrogen plasma-implanted nickel-titanium alloys: a comparative study with commonly used medical grade materials. *J Biomed Mater Res A* 2007; 82(2): 403-14.
- ¹³⁶ Yeung KW, Chan RYL, Lam KO et al. In vitro and in vivo characterization of novel plasma treated nickel titanium shape memory alloy for orthopedic implantation. *Surface & Coatings Technology* 2007; 202: 1247-51.
- ¹³⁷ Pérez LM, Gracia-Villa L, Puértolas JA, Arruebo M, Hirsuta S, Santamaría J. Effect of Nitinol surface treatments on its physico-chemical properties. *J Biomed Mater Res B BioMaster Appl* 2009; 91(1): 337-47.
- ¹³⁸ Rule R, Vita M, Baschar H, Farina OH. Farmocinética y penetración en líquido tisular de cefepime administrado en conejos hipertérmicos. *Acta Bioquím. Clin Latinoam* 2008;42 (2): 221-5
- ¹³⁹ Parra García JI, Gutiérrez Díez P, Rosviladoms JB. Osteogénesis imperfecta: actualización terapéutica En: Fernández Portal I, ed. *Actualizaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología*. Masson: Barcelona; 2006. p. 51-58.

-
- ¹⁴⁰ Lorente Moltó FJ, Bonete LLuch J, Sotorres Sentandreu J. Osteogénesis imperfecta en la infancia: Consideraciones clínicas y aspectos del tratamiento quirúrgico. *Rev Esp Cir. Osteoart* 2000; 35(202): 312-9.
- ¹⁴¹ Cho TJ, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Lee KS, Lee DY. Interlocking telescopic rod for patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(5): 1028-35.
- ¹⁴² Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Current Opinion in Pediatrics* 2008; 20(1): 52-7.
- ¹⁴³ El Adl G, Khalil MA, Enan A, Mostaza MF, El-Lakkany MR. Telescoping versus non-telescoping rods in the treatment of osteogenesis imperfecta. *Acta Orthop Belg* 2009; 75: 200-8.
- ¹⁴⁴ Lazala O, Roa G. Manejo de deformidades de los miembros inferiores con clavos intramedulares telescópicos en pacientes con osteogénesis imperfecta: resultados clínicos y funcionales. *Rev Col Or Tra* 2010; 24(1): 47-52.
- ¹⁴⁵ Burnei G, Vlad C, Georgescu I et al. Osteogenesis Imperfecta: Diagnosis and Treatment. *J Am Acad Orthop Sur* 2008; 16 (6): 356-66.
- ¹⁴⁶ Gracia L, Ibarz E, Puértolas S, Cegoñino J, López-Prats F, Panisello JJ, Herrera A. Study of bone remodeling of two models of femoral cementless stems by means of DEXA and finite elements. *Biomed Eng Online* 2010 May 28; 9: 22.
- ¹⁴⁷ Herrera A, Panisello JJ, Ibarz E, Cegoñino J, Puértolas JA, Gracia L. Long-term study of bone remodelling after femoral stem: a comparison between DEXA and finite element simulation. *J Biomech* 2007; 40(16): 3615-25.
- ¹⁴⁸ Dai K. Rational Utilization of the Stress Shielding Effect of Implants. En: Pootout DG, editor. *Biomechanics and biomaterials in orthopedics*. London: Springer; 2004.p.208-15.

-
- ¹⁴⁹ Mateo Agudo J. Influencia de la biomecánica en el remodelado óseo tras la implantación de un vástago femoral anatómico [Tesis Doctoral]. Zaragoza, España: Universidad de Zaragoza; 2009.
- ¹⁵⁰ Panisello JJ, Canales V, Herrero L, Herrera A, Mateo J, Caballero MJ. Changes in periprosthetic bone remodelling after redesigning an anatomic cementless stem. *In Orthop* 2009; 33 (2): 373-9.
- ¹⁵¹ Proffit W, Fields H. Ortodoncia contemporánea. Teoría y Práctica. Madrid: Harcourt; 2001.
- ¹⁵² Soualah, L. Influencia del rayado sobre la resistencia electroquímica de las aleaciones de Ni Ti tratadas por un nuevo tratamiento térmico para aplicaciones biomédicas [Master Tesis]. Barcelona, España: Universidad Politécnica de Cataluña; 2005.
- ¹⁵³ Kujala S, Ryhänen J, Jämsä T, Danilov A, Saaranen J, Pramila A, Tuukkanen J. Bone modeling controlled by a nickel-titanium shape memory alloy intramedullary nail. *Biomaterials* 2002; 23: 2535-43.
- ¹⁵⁴ Ryhanen J, Kalloinen M, tuukkanen J, Lehenkari P, Junila J, Niemela E, Sandvik Selo W. Bone modelling and cell-material interface responses induced by nickel-titanium shape memory alloy after periosteal implantation. *Biomaterials* 1999;20:1309-17.
- ¹⁵⁵ Kujala S, Tuukkanen J, Jamás T, Danilov A, Pramila A, Ryhänen J. Comparison of the bone modeling effects caused by curved and straight nickel-titanium intramedullary nails. *J Mater Sci mater Med* 2002; 13(12): 1157-61.
- ¹⁵⁶ Firoozbakhsh K, Moneim MS, Yi IS, Umeda Y, Theele D, Shahinpoor M. Smart intramedullary rod for correction of pediatric bone deformity: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res* 2004; (424): 194-201.