

# Factores de crecimiento óseo

M. Elorriaga, J.A. Martínez, F. Lecanda, J. Larralde

Dpto. de Fisiología y Nutrición.  
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

(Rev Med Univ Navarra 1994; 39: 117-123).

## Factores de crecimiento óseo

El hueso es un tejido que se renueva continuamente durante la vida postnatal. La extraordinaria capacidad de crecimiento, remodelado y regeneración del hueso ha sido principalmente atribuida a la proliferación de células osteoprogenitoras prediferenciadas y la transformación de células mesenquimatosas en cartilago y hueso. El crecimiento, mantenimiento y renovación del tejido óseo es un proceso complejo, que implica interacciones de múltiples tipos celulares con hormonas, factores de crecimiento, citoquinas y componentes de la matriz extracelular (1).

Los factores de crecimiento son sustancias que regulan el desarrollo celular sin ser nutrientes. Desde un punto de vista más riguroso, son polipéptidos que presentan una acción mediada por receptores de membrana con un efecto hipertrófico o hiperplásico tras la unión con el receptor. A diferencia de las hormonas, éstas sustancias pueden actuar de modo paracrino (difusión entre células próximas) o autocrino (elaboración y difusión en la propia célula). Por su unión a la matriz extracelular y a varias proteínas, con frecuencia de forma específica, el efecto local está condicionado por una corta vida media en el espacio extracelular. Sin embargo, muchos se detectan en la circulación. El mecanismo de acción de estas moléculas, si bien no es del todo conocido, parece estar mediado por modificaciones en la fosforilación y en la actividad enzimática, cambios en la expresión fenotípica a nivel de transcripción o traslación y estimulación de la síntesis proteica.

En la actualidad se conocen unas treinta moléculas que pueden ser clasificadas como factores de crecimiento, entre los que se encuentran las siguientes: factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de creci-

miento nervioso (NGF), somatomedinas (ILGF-I y II), factor de crecimiento plaquetario (PDGF), factor de crecimiento transformante (TGF), interleuquinas (IL), factores de crecimiento derivados del cartilago (CDGF), factores de crecimiento fibroblástico (FGF), factores de crecimiento derivados del hueso (BMP, Osteogenina, OP, OIF, etc.). Hay otros, menos conocidos en estas funciones, como la timosina y la eritropoyetina.

Los factores de crecimiento que actúan sobre el tejido óseo, podrían agruparse en dos categorías: por un lado, aquellos que, al ejercer una acción sistémica actúan, entre otros órganos, sobre el hueso (*factores sistémicos de crecimiento*); y por otro lado, aquel conjunto de factores que única y exclusivamente ejercen su acción a nivel del tejido óseo (*factores locales de crecimiento óseo*), cuyo estudio ha adquirido un auge extraordinario en los últimos años.

## Factores sistémicos de crecimiento. Efecto sobre el metabolismo óseo

• **Factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento transformante (EGF y TGF)**

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) es un péptido constituido por una cadena única con un peso molecular de 6,000 kd que se aisló de glándulas submaxilares de ratón y es idéntico a la urogastrona humana. Interviene en la diferenciación y proliferación del tejido epitelial y en procesos de queratinización dérmica, y posee actividad mitogénica en una gran variedad de cultivos celulares, como en condrocitos y fibroblastos. En contraste con la actividad mitogénica, el EGF no estimula la síntesis de algunas proteínas tisulares, e incluso hay ciertos tipos celulares en donde la inhibe (2).

La importancia biológica del EGF está ligada a su estrecha relación a los factores de crecimiento transfor-

mantes (TGF's), polipéptidos aislados tanto en células normales como neoplásicas y caracterizados por estimular el sobrecrecimiento de células no neoplásicas, cambiando su forma celular y dando lugar a la adquisición de un fenotipo neoplásico.

Algunos de los efectos directos del EGF sobre la formación ósea han sido caracterizados. El EGF estimula la síntesis de DNA y la replicación celular en cultivos de osteoblastos de esqueleto fetal de rata. Sin embargo, inhibe la función osteoblástica disminuyendo la síntesis de colágeno tipo I y la actividad fosfatasa alcalina en cultivos esqueléticos. La resorción ósea es estimulada por el EGF tanto en huesos largos de fetos de rata como en cultivos de esqueleto de ratón, un efecto que parece estar mediado por la síntesis de prostaglandinas en hueso. Las acciones del EGF sobre la mineralización ósea son desconocidas.

#### • Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)

El factor de crecimiento fibroblástico es un péptido de aproximadamente 13,000 kd que fue aislado de glándula pituitaria de bovino. Estimula la replicación celular en cultivos de fibroblastos, en mioblastos y en condrocitos. Presenta cierta homología estructural con la interleuquina 1 $\beta$ . Sus efectos del FGF son similares a los del EGF, es decir, su principal acción se ejerce sobre la replicación celular, y no sobre la síntesis proteica. Algunos de los efectos estimulantes del FGF sobre la replicación celular aumentan en presencia de hidrocortisona, siendo un ejemplo de interacciones hormonales con factores de crecimiento.

Con respecto al hueso, el FGF actúa de forma similar al EGF, aunque éste último es más potente. El FGF estimula la replicación celular en cultivos de cartílago y de hueso, inhibe la síntesis de colágeno tipo I y disminuye la actividad fosfatasa alcalina. Aparentemente no presenta efectos importantes sobre la resorción ósea (2).

#### • Factor de crecimiento plaquetario (PDGF)

Es un dímero constituido por dos cadenas de peso molecular entre 30,000 y 35,000 kd. Existen 4 formas del PDGF, las cuales son responsables de diferentes efectos fisiológicos. El PDGF estimula la síntesis de DNA y la replicación celular en gran número de sistemas celulares y de tejidos, entre los que se incluyen fibroblastos, células gliales o células sinoviales. Además de su actividad mitogénica, el PDGF es quimiotáctico para varios tipos celulares, tales como fibroblastos o monocitos. A diferencia del EGF y del FGF, también

estimula la síntesis de proteínas tanto colagénicas, como no colagénicas.

Por otra parte, el PDGF estimula la resorción ósea en esqueleto de ratón y la síntesis de prostaglandinas en líneas celulares de osteosarcoma, efecto que parece mediar la acción del PDGF sobre la resorción ósea. El PDGF afecta al hueso directamente y a través de sus interacciones con el ILGF y con las prostaglandinas (2).

#### • Somatomedinas o ILGF

Los factores de crecimiento insulinoideos o somatomedinas han sido definidos clásicamente como péptidos dependientes de la hormona de crecimiento, que estimulan el crecimiento lineal del hueso. Aunque hay un número importante de somatomedinas, las dos formas circulantes principales son la ILGF-I y la ILGF-II. Ambos péptidos son similares en su estructura, tienen un peso molecular del orden de 7,500 kd y presentan homología estructural con la insulina (3).

El ILGF-I o somatomedina C se sintetiza principalmente por el hígado, aunque hay otros tejidos y sistemas celulares (como fibroblastos en cultivo) que lo liberan. La síntesis de ILGF-I por parte del hígado (4) y de tejidos periféricos se regula por la hormona de crecimiento, con participación de otras hormonas tales como el cortisol, la insulina o la hormona tiroidea. La ILGF-I sintetizada por el hígado actuará como hormona circulante, mientras que el sintetizado por otros tejidos actuará como factor de crecimiento. Los efectos de los ILGF sobre el hueso son similares a los de la insulina. No obstante, la insulina estimula principalmente la síntesis de proteínas óseas colagénicas y no colagénicas, y estimula la síntesis de DNA sólo a dosis elevadas. El ILGF-I tiene un efecto generalizado sobre la replicación celular, afectando tanto a células periósticas como no periósticas; en cambio, los efectos sobre la síntesis de colágeno óseo se observaron sólo en hueso no perióstico rico en osteoblastos, lo que indica que el ILGF-I presenta un efecto más específico sobre la función osteoblástica. Estas moléculas presentan acciones estimulantes sobre osteoblastos y condroblastos, así como sobre la formación de la matriz ósea. También presentan efectos sobre el tejido adiposo y sobre el metabolismo de la glucosa semejantes a la insulina, pero con menor intensidad. Las somatomedinas estimulan tanto la replicación celular como la diferenciación en una gran variedad de tejidos, lo que constituye una diferencia notable con respecto a otros factores sistémicos de crecimiento, que son principalmente mitógenos y no estimulan la síntesis de proteínas celulares específicas.

En la estimulación del crecimiento, la somatomedina de tipo I es más efectiva que la de tipo II. En los procesos de diferenciación, ambas son equipotentes. Además del efecto promotor del crecimiento dependiente principalmente de la GH (4), recientemente se ha descrito la existencia de proteínas extracelulares que unen específicamente a los ILGF modulando sus efectos, así como la estructura y localización de los genes que modulan la formación de algunas de ellas.

### Factores de crecimiento óseo

El estudio de los factores de crecimiento óseo locales o endógenos se puede decir que comienza hacia mitad de este siglo, cuando se sospechó que en el hueso debía haber una sustancia, a la que se llamó osteogenina, que debía promover el crecimiento óseo (5).

#### • Proteína morfogenética ósea (BMP)

Hacia 1965, Urist fue el primero en establecer de una forma convincente la capacidad, por parte de la matriz ósea descalcificada, de inducir la formación de hueso. Hasta hace poco tiempo se creyó que la BMP constituía una única sustancia proteica activa (5). Sin embargo, recientemente se ha observado que, mediante técnicas de clonación molecular que la BMP agrupa toda una serie de proteínas morfogenéticas óseas. La purificación de la BMP se realiza a partir de la matriz ósea desmineralizada, aunque también ha sido aislada de la dentina y de osteosarcomas de diferentes especies. Tras la implantación subcutánea se observan los siguientes acontecimientos (6) que culminan con la formación de hueso:

1. Quimiotaxis de células progenitoras
2. Proliferación de células mesenquimatosas
3. Diferenciación a condrocitos
4. Calcificación de la matriz cartilaginosa
5. Invasión vascular
6. Diferenciación ósea

Para que se produzca la osteogénesis es necesaria la presencia de la llamada «proteína Gla de la matriz» (MGP) mediante la formación del complejo MGP-Ca<sup>+2</sup>-BMP, que regula la transferencia local de la BMP desde la matriz hasta el mesénquima. La matriz extracelular de colágeno es considerada por estos autores, no sólo como un almacén pasivo de factores de crecimiento óseo, sino como una estructura dinámica al ser un banco latente de dichos factores que puede ser destinado, bajo señales fisiológicas, a iniciar la reparación y el remodelado óseos. Otros autores también han atribuido un papel al colágeno como promotor de

las señales que darán lugar a la formación del hueso junto a los factores de crecimiento óseo.

En cuanto a la utilización clínica de la BMP, cabe señalar que éste ha sido el factor de crecimiento más empleado y son numerosos los trabajos en que se le cita como un agente usado en roturas, injertos, etc. Su empleo disminuye el periodo de recuperación y facilita la curación de las lesiones óseas. En estos procedimientos se produce la implantación de un agregado proteico (en el que se incluye la BMP) en la zona en donde se ha producido la lesión ósea.

Recientemente se han identificado una serie de proteínas morfogenéticas óseas presentes en la matriz de hueso de bovino, mediante purificación de la sustancia proteica activa y clonación molecular de la misma. Se han descrito hasta 7 moléculas con alto grado de homología entre sí (7). Todas ellas han sido clasificadas como pertenecientes a la familia del TGF- $\beta$ , excepto la BMP-1. Esta parece ser una molécula reguladora no relacionada con ningún otro de los factores de crecimiento actualmente conocidos. Su función no está muy clara y se cree que se une al ion calcio de la matriz ósea, interviniendo en las interacciones proteína-proteína.

Se ha conseguido por recombinación la BMP-2 (rh-BMP-2), que por sí misma, induce formación de cartílago y hueso en los ensayos de hueso ectópico en rata. Los exámenes histológicos muestran la invasión de células mesenquimatosas a la zona del implante, seguida de diferenciación de estas células a condroblastos, hipertrofia celular y calcificación de los condrocitos. Posteriormente tiene lugar vascularización y reemplazo del cartílago por hueso. El proceso termina con la remodelación ósea y la aparición de osteoblastos, osteoclastos y las células de la médula ósea hematopoyética.

Se observa que es más rápida la aparición de estos fenómenos al implantar rh-BMP-2 que al implantar BMP parcialmente purificada de bovino. Además, la aparición de dichas fases, depende de la cantidad de rh-BMP-2 implantada.

Igualmente, se han estudiado los efectos de la BMP recombinada *in vitro* sobre la diferenciación osteogénica y miogénica en dos líneas celulares de osteoblastos. En estos estudios se pudo comprobar que la rh-BMP-2 es un factor de inducción ósea que promueve la diferenciación de células progenitoras de osteoblastos en osteoblastos maduros, con capacidad para sintetizar osteocalcina, al producir un aumento en la expresión del mRNA y de la síntesis proteica de esta proteína. Por otro lado, la rh-BMP-2 inhibe la diferenciación miogé-

nica. En definitiva, la BMP-2 parece estar relacionada con la diferenciación osteoblástica y miogénica en los procesos *in vivo* de implantación de matrices óseas.

Por otra parte, se ha comprobado que la BMP-3 es idéntica a lo que otros autores denominaron osteogenina, purificada, no recombinada, que induce formación de cartílago y hueso al ser implantada en rata. Se ha observado que es necesario utilizar diez veces más de rh-BMP-2 que de BMP-3 (osteogenina) no recombinada para obtener el mismo efecto. Por ello se ha sugerido que la actividad morfogenética ósea es resultado de la actividad sinérgica de esas familias de moléculas proteicas.

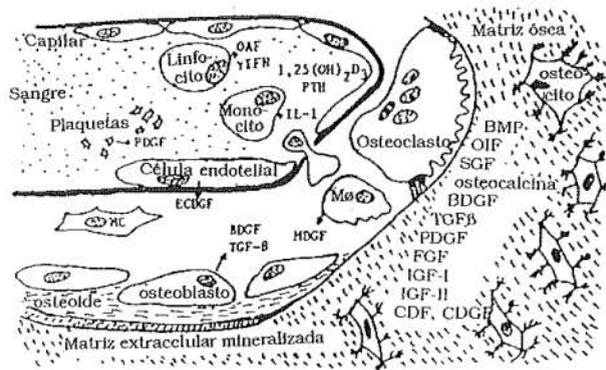
Por último, cabe señalar que la BMP no recombinada ha sido utilizada en la reparación de fracturas y defectos craneales en monos, ovejas y hombres. No obstante, se han observado una serie de limitaciones en esta aplicación clínica como la presencia de pequeñas concentraciones de material inductor óseo activo, posible presencia en el hueso de inhibidores de la formación ósea o dificultades en la implantación de la proteína morfogenética ósea. Por todo ello, la inducción local del hueso para el tratamiento de defectos óseos causados por traumatismos, intervenciones quirúrgicas o enfermedades dentales, podría requerir la recombinación de las proteínas morfogenéticas mediante genes humanos, para así conseguir unos portadores adecuados que manifiesten la actividad morfogenética ósea a nivel local, en las patologías óseas. El estudio del papel de estas proteínas morfogenéticas óseas (BMP's) en patologías óseas sistémicas tales como la osteoporosis abre importantes campos para la investigación en un futuro próximo. En este sentido, cabe señalar que en nuestro departamento se han llevado a cabo estudios sobre el efecto que la administración tanto local como sistémica de factores de crecimiento óseos, entre los que se incluirían proteínas morfogenéticas óseas, tiene a nivel del metabolismo óseo con resultados esperanzadores (8, 9).

• **Factor de crecimiento esquelético humano (hSGF)**

Este factor de crecimiento presenta un peso molecular de 83 kd, y se le considera un agente de acoplamiento («coupling factor», CF) entre la formación y la resorción óseas. Este mecanismo de acoplamiento entre la formación y la resorción podría explicarse por el hecho de que la resorción ósea lleva aneja la activación de los osteoblastos, iniciándose la formación del hueso resorbido. La estimulación de la resorción ósea incrementa la actividad de los osteoclastos, aumentan-

do la velocidad de resorción y liberando factor de acoplamiento, de manera que paralelamente se da lugar a la formación del hueso de forma proporcional a la cantidad resorbida. Este factor parece ser liberado desde la matriz ósea y afecta tanto a la velocidad de proliferación de las células progenitoras de osteoblastos como a la velocidad de formación ósea. Más tarde se ha comprobado que el hSGF es liberado por los osteoclastos (10).

Otros autores han implicado a moléculas como el colágeno, y a la liberación controlada de los factores activos de los diferentes compartimentos de la matriz extracelular, en el fenómeno del acoplamiento. Según estas interpretaciones, la actividad de las proteínas osteogénicas *in vivo* regulando la función de células óseas, debe derivarse de su diferente solubilidad. Así, durante la primera fase de la resorción ósea, los factores liberados del componente mineral deben modular la función de las células óseas; después, los factores liberados de la matriz de colágeno deberán estimular la nueva formación ósea, de manera que quedarían acoplados los fenómenos de resorción y formación.



**Relación topológica entre las células óseas indígenas y los distintos factores de crecimiento y otras proteínas efectoras del hueso. Un osteoclasto se sitúa entre el capilar y el hueso dando lugar al fenómeno de la resorción. Los factores de crecimiento presentes en el plasma y los producidos por las células sanguíneas y por las células endoteliales del capilar tendrán de este modo un mayor acceso a la matriz ósea (11). Los factores situados en la matriz podrán ser liberados por la acción «minadora» del osteoclasto, causando estimulación local de la proliferación osteoblástica. (Elaborado a partir de Hauschka et al., 1988).**

• **Factor de crecimiento derivado del hueso (BDGF)**

El factor que en un principio se llamó BDGF-I por algunos autores, es en realidad el factor de crecimiento

transformante b, mientras que el denominado BDGF-II, es la  $\beta_2$  microglobulina.

### *TGFb y $\beta_2$ microglobulina*

Estos factores de crecimiento, a diferencia de los otros estudiados en este capítulo, no son específicos del tejido óseo, aunque juegan un importante papel en su desarrollo. Su inclusión en este apartado se debe al hecho de que en un principio fueron considerados como factores locales de crecimiento. Estos parecen ser unos de los factores que, atrapados en la matriz ósea, adquieren un carácter de factor local. Tanto el TGFb como la  $\beta_2$  microglobulina, han mostrado actividad mitogénica con un importante papel en la regulación local de la función celular en tejidos esqueléticos y no esqueléticos. El TGFb, *in vivo*, no induce nueva formación de cartílago y hueso, pese a estar relacionado con la BMP-2 y la BMP-3 (pertenecen a una misma familia); *in vitro*, tanto el TGFb<sub>1</sub> como el TGFb<sub>2</sub> incrementan la formación de macromoléculas específicas de cartílago, (12,13) modulan la expresión de componentes de la matriz extracelular, como el colágeno, mediante el aumento de población de ciertas poblaciones celulares, y potencian el efecto del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) sobre la proliferación celular. La  $\beta_2$  microglobulina, además de estimular la replicación celular en células preosteoblásticas y la síntesis de matriz osteoblástica, efectos éstos a los que se asocia el ILGF-I en hueso, parece actuar modulando la unión de hormonas y factores de crecimiento, tales como el ILGF-I, a su receptor. La  $\beta_2$  microglobulina, no parece ser un factor de crecimiento en sentido estricto.

#### • Factor osteoinductor (OIF)

Este factor posee un peso molecular de 12,000 d y muestra cierto parecido con ciertos factores estimulantes, particularmente con la interleuquina-3 y con el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos.

Ejerce una acción sinérgica con el TGF- $\beta$ . Su papel preciso en el fenómeno de la osteoinducción es desconocido, aunque se le ha asignado una función importante en la iniciación y mantenimiento de los acontecimientos biológicos de la osteogénesis.

Por último, mediante la secuencia de aminoácidos del OIF de bovino, podrían prepararse genéticamente moléculas con posible acción osteogénica mediante técnicas de recombinación genética y clonación molecular.

#### • Proteína osteogénica de bovino (OP)

Esta proteína inductora de hueso con un peso molecular de 30,000 d, purificada desde hueso de bovino, produce osteoinducción al ser implantada subcutáneamente y ha sido recientemente identificada como miembro de la superfamilia TGFb. Está constituida por una subunidad de 16 Kd incluye secuencias de aminoácidos idénticas al producto del gen humano para la BMP-2A, una proteína capaz de inducir cartílago y hueso *in vivo*; y por otra de 18 kd que coincide con la proteína osteogénica-1

#### • Péptidos de bajo peso molecular que estimulan la mitogénesis de osteoblastos

Recientemente se ha descrito la existencia de péptidos de bajo peso molecular obtenidos a partir de extractos óseos, y que estimulan la mitogénesis de osteoblastos. Los pesos moleculares estimados para estos péptidos fueron 1,600, 1,050 y 770 en kd. Estos péptidos no son fragmentos de otros factores de crecimiento mayores ya que los péptidos de bajo peso molecular no estimulan la proliferación de fibroblastos. Los fibroblastos son contaminantes habituales en los cultivos celulares de osteoblastos y su proliferación es regulada por muchos de los factores de crecimiento que afectan al hueso. El origen de éstos no se conoce con certeza, aunque se cree que provienen de los osteoblastos.

#### • Proteínas óseas colagénicas y no colagénicas

Aunque el colágeno es el principal componente de la matriz ósea, el hueso debe contener un gran número de proteínas no colagénicas que deben tener un papel en la fisiología ósea. Las proteínas no colagénicas más importantes sintetizadas son: la osteopontina, la glicoproteína ácida 75, la trombopodina, la osteonectina, proteína Gla de la matriz y los proteoglicanos, entre los que destacan, la decorina y el biglicano. De todas ellas, la osteonectina y la osteocalcina son las principales proteínas no colagénicas y han sido caracterizadas extensamente.

La osteonectina -una proteína con un peso molecular de 32,000 d- ha sido extraída de huesos fetales y adultos, y se ha visto que se une a los cristales de hidroxapatita del hueso, lo que sugiere que debe tener un papel en la mineralización ósea. Cuando la osteonectina se une al colágeno óseo soluble, el conjunto se fija sobre la apatita. La osteonectina debe tener un papel adicional en la síntesis de matriz ósea, ya que se ha visto que huesos de animales con osteogénesis imperfecta presentan un bajo contenido en osteonectina

y en proteoglicanos con sólo pequeños cambios en el contenido de colágeno.

La osteocalcina, una proteína de peso molecular aproximado de 5,800 kd, es sintetizada por los osteoblastos, su expresión está regulada por la 1, 25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> y representa entre el 5-10% del total de proteínas no colágenas en el hueso adulto. Presenta efectos sobre la mineralización ósea al unirse a la hidroxiapatita e inhibir su cristalización. Una pequeña fracción de la proteína sintetizada no se acumula en hueso, sino que es secretada a la circulación. Cuando la osteocalcina es catabolizada, su aminoácido característico, -el  $\gamma$ -carboxiglutámico (Gla)-, es excretado por la orina. Tanto la osteocalcina sérica como el Gla urinario se utilizan como marcadores del metabolismo óseo. La síntesis del ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico es dependiente de la vitamina K. Este aminoácido se une al calcio y proporciona un lugar de interacción entre la osteocalcina y la hidroxiapatita en la matriz ósea.

Algunos estudios clínicos han mostrado que la osteocalcina aumenta en algunos estados patológicos de elevado recambio óseo, y algunos autores han indicado que la osteocalcina tiene un papel en la formación ósea.

#### • Reguladores autólogos de la formación ósea y monoquinas

Las monoquinas son factores liberados por los macrófagos con efectos en múltiples tejidos incluido el óseo. Una de las monoquinas mejor caracterizadas es la interleuquina-1 (IL-1), con un peso molecular de 12,000 a 15,000 kd. En el hueso ejerce una acción resorptiva *in vitro* y estimula la replicación celular y la síntesis de DNA en cultivos, tanto de huesos adultos como fetales.

Los factores estimulantes de colonias (CSF) son glicoproteínas que poseen un importante papel en el control de la osteoporosis. La parathormona incrementa el GM-CSF por las células óseas y es importante en la modulación de los osteoclastos. El TNF- $\alpha$  estimula la resorción ósea e inhibe la síntesis de colágeno de los osteoblastos, pero estimula la replicación de células esqueléticas que eventualmente secretan colágeno. Ciertos macrófagos similares a células tumorales liberan otros factores macromoleculares tales como factores de crecimiento derivados de macrófagos, y que en cultivo tienen actividad mitogénica para fibroblastos y para osteoblastos.

Los linfocitos también liberan productos, como las linfoquinas, con funciones en el metabolismo óseo. La

interleuquina-2 es un factor de crecimiento para los linfocitos T, aunque ésta no parece presentar efectos sobre la síntesis de DNA o de colágeno *in vitro*. Otra molécula producida por los linfocitos es el factor activador de los osteoclastos, el cual estimula la resorción ósea e inhibe la síntesis de colágeno óseo.

En general, las citoquinas poseen mayor importancia en procesos de resorción, que en los de formación. Recientemente, se ha sugerido la mediación de la IL-6 en el mecanismo de acción de la osteoporosis.

#### • Prostaglandinas

Las prostaglandinas son ácidos grasos derivados principalmente del ácido araquidónico a través de la enzima ciclooxigenasa, que ejercen un papel en el remodelado óseo. *In vitro* poseen una acción resorptiva, ya que inhiben varios parámetros de la formación ósea, actuando sobre los osteoclastos. Aunque la PGE<sub>2</sub>, a concentraciones elevadas estimula la síntesis de DNA y de colágeno en hueso. Recientemente se ha observado que la administración sistémica de PGE estimula la formación de hueso perióstico en humanos. También restaura e incrementa la masa de hueso cortical y activa la remodelación intracortical del hueso, aumenta el número de trabéculas en la osteopenia inducida por ovariectomía. Desempeñan acciones anabólicas tanto sobre el hueso trabecular como sobre el hueso cortical, aumentando significativamente la formación de hueso esponjoso así como, el remodelado del hueso (15). Estos hechos parecen sugerir que las prostaglandinas deben mediar el efecto de las hormonas sobre la formación y resorción óseas, actuando como reguladores locales del metabolismo óseo.

#### Resumen

El hueso es un tejido con funciones de sostén, metabólicas y hematopoyéticas, que consta de un armazón proteico en el que se deposita la materia mineral. La formación y resorción óseas son procesos complejos regulados por un gran número de hormonas y de factores de crecimiento circulantes. El hueso contiene y, probablemente, sintetiza un gran número de proteínas que regulan su formación y resorción, algunas de las cuales parecen mediar el efecto de hormonas sistémicas, aunque son necesarios más estudios para establecer el papel exacto de todos estos reguladores del metabolismo óseo, su mecanismo de acción y la regulación de su síntesis. Se han descrito multitud de factores de crecimiento óseo entre los que se encuentran diferentes proteínas morfogenéticas óseas, la  $\beta$ 2 micro-

globulina, el factor osteoinductor, el factor de crecimiento fibroblástico, el factor de crecimiento transformante  $\beta$ , el factor de crecimiento esquelético y factores de crecimiento insulínicos. Además, otras sustancias liberadas de forma local van a desempeñar un importante papel modulando la proliferación y diferenciación de diversas células óseas. Entre éstas se encuentran las prostaglandinas y las citoquinas. Numerosas investigaciones están encaminadas a poner de relieve los

complejos mecanismos de formación y resorción óseas con el fin de aportar datos decisivos para el tratamiento de muchos trastornos metabólicos óseos así como para acelerar procesos de osificación en fracturas.

### Agradecimientos

Esta revisión forma parte de estudios promovidos y financiados por LABORATORIOS CINFA S.A.

### BIBLIOGRAFIA

- Murray PDF. Bones. Cambridge. Univ Press (1985).
- Canalis E, McCarthy T, Centrella M. Growth factors and the regulation of bone remodeling. J Clin Invest. 81: 277-281 (1988).
- Froesch ER, Schmidt C, Schwander J, Zapf J. Actions of insulin-like growth factors. Ann Rev Physiol. 47: 443-467 (1985).
- Martínez JA, del Barrio AS, Larralde J. Evidence of a short-term effect of growth hormone on in vivo protein synthesis in normal rats. Biochem Biophys Acta. 1093: 111-113 (1991).
- Urist MR. Bone: formation by autoinduction. Science 150: 893-899 (1965).
- Reddi AH, Huggins CB. Biochemical sequences in the transformation of normal fibroblasts in adolescent rats. Proc Natl Acad Sci. USA 69: 1601-1605 (1972).
- Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitscock LM, Whitters MJ, Kriz RW, Hewick RM, Wang EA. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. Science 242: 1528-1534 (1988).
- Marquín M, Elorriaga M, Martínez JA, Larralde J. Potential induction of osteogenesis by systemic administration of bovine bone proteins. Rev esp Fisiol. 48 (4): 231-238 (1992).
- Martínez JA, Elorriaga M, Marquín M, Larralde J. Skeletal growth after oral administration of demineralized bone matrix. Rev esp Fisiol. 49: 37-42 (1993).
- Maugh TH. Human skeletal growth factor isolated. Science 217: 819 (1982).
- Hauschka PV, Chen TL, Mavrakos AE. Polypeptide growth factors in bone matrix. Ciba Found. Symp. (Cell Mol Biol Vertebr Hard Tissues) 136: 207-225 (1988).
- Massague J. The TGF- $\beta$  family of growth and differentiation factors. Cell 49: 437-438 (1987).
- Centrella M, McCarthy TL, Canalis E. Skeletal tissue and transforming growth factor  $\beta$ . Faseb J. 2: 3066-3073 (1988).
- Urist MR, DeLange RJ, Finerman GAM. Bone cell differentiation and growth factors. Science 230: 680-686 (1983).
- Lecanda F, Elorriaga M, Martínez JA, Larralde J. Bone mineral density in rats as affected by the subcutaneous administration of PGE<sub>2</sub> or bone matrix derived proteins. Calcif Tissue Int Suppl 1 Vol 52 (1993).

### Correspondencia:

J.A. Martínez Hernández.  
Dpto. Fisiología y Nutrición.  
Facultad de Medicina.  
Universidad de Navarra.  
PAMPLONA.

Cuando las bullas adquieren un gran tamaño –bullas gigantes– pueden provocar un síndrome ocupacional en el hemitórax correspondiente, comprimiendo el resto del pulmón, siendo la infección, el neumotórax espontáneo por rotura y la hemorragia masiva sus complicaciones más frecuentes.

Hasta ahora, el acceso quirúrgico posible para llegar al pulmón patológico era la toracotomía. Sin embargo, la puesta a punto también en cirugía torácica de un método mini-invasivo mediante videotoracoscopia, obliga a la revisión de algunas indicaciones quirúrgicas respecto a las ventajas y a los límites de este nuevo método quirúrgico (2).

Presentamos un nuevo método de acceso mini-invasivo a la cavidad torácica, con el uso de stapler miniaturizado y de laser argón y utilizando un sistema videotoracoscópico, para el tratamiento de la neumopatía bullosa gigante.

### Pacientes y métodos

Se han incluido en el presente protocolo todos los pacientes que acudieron a nuestra División Quirúrgica, entre agosto 1991 y diciembre 1992, con diagnóstico de neumopatía bullosa gigante. A todos ellos se les explicó el nuevo procedimiento técnico-quirúrgico al que iban a ser sometidos y se les pidió su consentimiento.

Cuando el paciente como consecuencia de la rotura de la bulla acudía al Departamento de urgencia y emergencia del Hospital, se le practicó siempre el drenaje con el objetivo de estudiar, con el pulmón expandido, posibles masas parenquimales y la estructura en el interior de la trama pulmonar. El drenaje del neumotórax no se efectuó a nivel de la línea clavicular media, sino a través de la línea axilar media por donde también se introdujo posteriormente el toracoscopio.

Todos los pacientes fueron sometidos a un estudio con TAC de corte fino –3 mm– para evidenciar y localizar las lesiones. Si el paciente era portador de un neumotórax, este estudio se posponía hasta que el pulmón enfermo llegaba a pared. Ante la visualización de bullas gigantes se procedía a intervención quirúrgica.

El paciente candidato a cirugía era sometido a los procedimientos preoperatorios de rutina, recibiendo profilaxis antibiótica monodosis con cefalosporinas de tercera generación.

Quedarían excluidos de la intervención quirúrgica aquellos pacientes con coagulopatías importantes, los portadores de una paquipleuritis que impidiera la fase explorativa-diagnóstica con el toracoscopio y aquellos que reunieran las contraindicaciones clásicas de la to-

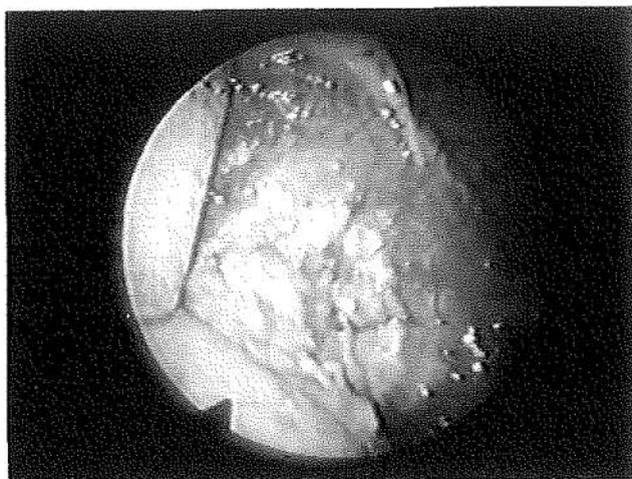
racotomía, excepto las derivadas únicamente en razón al tipo de abordaje quirúrgico.

### Descripción de la técnica

El paciente es colocado en la mesa operatoria como si se tratase de una intervención clásica de toracotomía, es decir, en decúbito lateral. El anestesista intuba al paciente, en anestesia general, con intubación monolateral o según el método de la «jet ventilation».

Después de la exclusión del pulmón enfermo, se realiza la primera incisión de 10 mm sobre la línea axilar media, en uno de los primeros espacios intercostales –normalmente entre el 3º y el 6º– a través de la cual se introduce el toracoscopio que se conecta a una microtelecámara y a una fuente de luz óptica. Si el paciente ha sido drenado con anterioridad –tal como se ha indicado anteriormente–, se sustituye –en el mismo orificio– el tubo de drenaje por el toracoscopio. Posteriormente se procede a colocar al paciente en posición de anti-Trendelenburg, permitiendo el descenso del pulmón enfermo hacia la región diafragmática y con ello la exposición de la región costovertebral y de los vasos subclavios, que tomamos como punto de referencia en el encuadramiento de la cavidad torácica (orientación espacial). Se inicia, entonces, la fase diagnóstica de la intervención, en la que se visualizan todas las estructuras del hemitórax y se localizan y focalizan las lesiones (Figura 1).

Figura 1



Gran bulla enfisematosa de 10 cm intercostural del pulmón izquierdo, localizada después de una exploración general del hemitórax mediante el toracoscopio unido a la telecámara.