



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2015

**VALORACIÓN COMPARATIVA DE DOS SISTEMAS
DE HEMIEPIFISIODESIS TEMPORAL
ESTUDIO EXPERIMENTAL**

David Raluy Collado



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL

2015

Programa de Doctorado en Ciencias Médicas Básicas

Departamento de Biología Fundamental

y Ciencias de la Salud

Valoración comparativa de dos sistemas de
hemiepifisiodesis temporal.

Estudio experimental

Memoria para optar al grado de Doctor en Medicina,
presentada por el Licenciado

David Raluy Collado

Dr. Ignacio Sanpera Trigueros, Jefe del Servicio de Ortopedia y Traumatología Infantil del Hospital Universitari Son Espases, Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona y Dr. Rafael M^a Prieto Almirall, Profesor Titular del Departamento de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud de la Universitat de les Illes Balears, Doctor en Farmacia por la Universidad de Barcelona.

CERTIFICAN

Que la presente memoria cuyo título es:

**"Valoración comparativa de dos sistemas de hemiepifisiodesis temporal.
Estudio experimental"**

Constituye la Tesis Doctoral de David Raluy Collado.

Así mismo, certifican haber dirigido y supervisado tanto los diferentes aspectos del trabajo de investigación como la redacción de la presente memoria.

Y para que conste a los efectos oportunos, firman el presente documento en Palma de Mallorca, en Septiembre de 2015.

Fdo: Dr. Ignacio Sanpera Trigueros
Director Tesis Doctoral

Fdo: Dr. Rafael M. Prieto Almirall
Ponente Tesis Doctoral

A Yolanda porque a tu lado la vida es plena.

*A mis hijos, Alejandro y Cristina, por hacernos
mejores e iluminar nuestras vidas cada día.*

*A mis padres, Santos y Encarna, por su
amor y apoyo incondicional en todas las etapas de mi vida.*

¡Papá! ¿Cómo va esa tesis?

Alejandro Raluy

■

Agradecimientos

En estas líneas quiero expresar mi más profunda gratitud a todas aquellas personas e instituciones que de una forma u otra han facilitado la realización de la presente tesis.

En primer lugar y de una manera muy especial al Dr. Ignacio Sanpera, Jefe de Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica Infantil del Hospital Universitari Son Espases, por dirigir esta tesis. Por confiar en mí para participar en su equipo de investigación de Enfermedades Osteomusculares del Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (IUNICS). Por su estímulo y orientación hacia los aspectos más científicos de nuestra profesión. Por el rigor y la tenacidad con que ha repasado estas líneas antes de darlas por buenas. Mi gratitud, reconocimiento y respeto. *Moltes gràcies*, jefe.

Al Dr. Rafael M^a Prieto por su soporte y gestión de la presente tesis. Muchas gracias.

Al Instituto de Salud Carlos III por la concesión de una Beca para Proyectos de Evaluación de Técnicas Sanitarias. Muchas gracias.

A la Dra. Silvia Tejada por su apoyo y colaboración en la realización de la presente tesis. Por mostrar en el día a día que la capacidad profesional no está reñida con una gran calidad humana. Muchas gracias, Silvia.

Al Sr. Guillem Frontera por su colaboración en la evaluación estadística de los resultados. Muchas gracias.

Al Dr. Rafael Ramos por su colaboración en la metodología histológica. Muchas gracias.

A todos mis compañeros traumatólogos infantiles Paco, Amparo, Rosa, Biel, Laura y Ana que reman cada día contracorriente por una atención médica basada en el trabajo, en la excelencia, en la evidencia científica y sobretodo en el bienestar de nuestros pequeños pacientes. Muchas gracias por haberme permitido disponer del tiempo necesario para desarrollar la tesis.

A la Dra. Laura Corominas por su excelente ilustración adaptada del Árbol de Andry. Muchas gracias.

A la Sra. M^a Teresa de Francisco, veterinaria del Estabulario de la Universitat de les Illes Balears, por su apoyo y consejos acerca de los cuidados y bienestar de los animales de

experimentación. Muchas gracias.

Al Sr. Eulogio, técnico de radiología, por su ayuda en el procesamiento de las imágenes radiológicas. Muchas gracias.

A los pacientes que he tenido la oportunidad de tratar y por ser el principal fin de mi profesión. Muchas gracias.

A mi madre, por ser una fuente inagotable de amor, cuidados y apoyo incondicional hacia sus hijos. Muchas gracias, mamá.

A mi padre, por ser un modelo del que aprender, por su inteligencia, por su esfuerzo, por su capacidad de trabajo, por su bondad, por su respeto y apoyo incondicional en todas las etapas de mi vida. Muchas gracias, papá.

A Yolanda, mi compañera en el viaje de la vida, por darme su apoyo, su paciencia, sus ánimos durante toda la realización de la tesis, sin ella no habría sido posible la realización de este trabajo. Muchas gracias, Yol.

A todos los que no os he nombrado pero formáis parte significativa de mi vida, familia, amigos, compañeros de profesión. Muchas gracias.

“Se debe operar solamente si se tiene alguna probabilidad de éxito; operar sin esta esperanza significa desvirtuar este magnífico arte y ciencia de la cirugía y hacerlo sospechoso ante los profanos y los colegas. Pero, ¿cómo pueden medirse las probabilidades de éxito? Con un estudio incansable de nuestra ciencia, con la crítica severa de nuestras observaciones y las ajenas, con la investigación más exacta en cada caso particular y la evaluación crítica de nuestros experimentos”

Theodor Billroth

ÍNDICE

ÍNDICE

RESUMEN/RESUM/ABSTRACT	21
LISTADO DE ARTÍCULOS ORIGINALES	29
1. INTRODUCCIÓN	33
1.1. LAS DEFORMIDADES ANGULARES DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES EN LA EDAD PEDIÁTRICA. GENERALIDADES.....	36
1.1.1. ¿Qué es una deformidad angular?.....	38
1.1.2. Etiología y diagnóstico de las deformidades angulares.....	40
1.1.2.1. Etiología de las deformidades angulares.....	40
1.1.2.2. Diagnóstico clínico de las deformidades angulares.....	44
1.1.2.3. Diagnóstico radiológico de las deformidades angulares.....	46
1.1.3. Deformidades angulares de las rodillas: historia natural y consecuencias.....	49
1.1.4. Tratamiento de las deformidades angulares perspectiva histórica y visión general.....	54
1.1.4.1. Historia del tratamiento de las deformidades angulares. Hitos principales.....	54
1.1.4.2. Cirugía de las deformidades angulares. Principios, indicaciones y objetivos en el niño.....	61
1.1.4.3. Opciones de tratamiento quirúrgico del genu valgo y genu varo en el paciente pediátrico. Situación actual.....	63
1.2. LA HEMIEPIFISIODESIS.....	68
1.2.1. Desarrollo histórico de la hemiepifisiodesis.....	68
1.2.2. El crecimiento guiado.....	79
1.2.3. Hemiepifisiodesis temporal vs definitiva.....	85
1.2.4. Hemiepifisiodesis temporal con grapas.....	92
1.2.5. Hemiepifisiodesis temporal con placa en ocho.....	100
1.2.6. Hemiepifisiodesis temporal con tornillos transfisarios.....	112
1.3. LA FISIS Y EL CRECIMIENTO DEL HUESO.....	116
1.3.1. Embriogénesis y osificación endocondral. Origen de la fisis.....	117
1.3.2. Estructura del hueso largo del niño. Localización fisaria.....	119
1.3.3. Estructura y fisiología de la fisis.....	121
1.3.3.1. Componente cartilaginoso.....	121

1.3.3.1.1. Zona de reserva.....	123
1.3.3.1.2. Zona proliferativa.....	124
1.3.3.1.3. Zona hipertrófica.....	125
1.3.3.2. Componente óseo.....	127
1.3.3.2.1. Esponjosa primaria.....	127
1.3.3.2.2. Esponjosa secundaria.....	128
1.3.3.3. Componente fibroso periférico.....	129
1.3.3.3.1. Surco de osificación de Ranvier.....	129
1.3.3.3.2. Anillo fibroso pericondral de La Croix.....	129
1.3.3.4. Vascularización de la fisis.....	130
1.3.3.5. Inervación de la fisis.....	132
1.3.3.6. Tasa de crecimiento fisario.....	132
1.3.3.7. Cierre de la fisis.....	134
1.3.3.8. Características biomecánicas de la fisis.....	134
1.4. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CRECIMIENTO FISARIO.....	136
1.4.1. Regulación mecánica de la fisis.....	138
1.4.1.1. Efectos de las cargas fisiológicas sobre el cartílago de crecimiento.....	140
1.4.1.2. Efectos de la compresión sobre el cartílago de crecimiento.....	141
1.4.1.3. Efectos de la distracción sobre el cartílago de crecimiento.....	144
1.4.2. Otros factores de regulación de la fisis.....	146
1.4.2.1. Factores moleculares sistémicos.....	146
1.4.2.2. Factores moleculares locales.....	148
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	151
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	155
3.1. MODELO EXPERIMENTAL. CONEJO BLANCO DE NUEVA ZELANDA.....	157
3.1.1. Aspectos generales.....	157
3.1.2. Cuidados generales del animal.....	159
3.1.2.1. Recepción y estancia de los animales.....	159
3.1.2.2. Condiciones ambientales.....	161
3.1.2.3. Alimentación.....	162
3.1.2.4. Técnicas de manipulación.....	163
3.1.2.5. Control del bienestar.....	164
3.1.3. Anatomía de la extremidad posterior del conejo.....	165

3.1.4. Crecimiento y fisis del conejo.....	169
3.2. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO EXPERIMENTAL.....	171
3.2.1. Preparación prequirúrgica del animal.....	171
3.2.2. Intervención quirúrgica.....	173
3.2.3. Eutanasia y obtención de las muestras.....	177
3.2.4. Material quirúrgico.....	179
3.2.4.1. Implantes.....	179
3.2.4.2. Instrumental quirúrgico.....	183
3.2.4.3. Material fungible.....	184
3.2.5 Fármacos.....	186
3.3. ESTUDIO RADIOLÓGICO.....	191
3.3.1. Medios materiales.....	191
3.3.2. Metodología.....	193
3.3.3. Variables radiológicas.....	198
3.3.3.1. Ángulo epifiso-diafisario (AED).....	198
3.3.3.2. Localización correcta de los implantes.....	199
3.4. ESTUDIO HISTOLÓGICO.....	201
3.4.1. Medios materiales.....	201
3.4.1.1. Microscopio óptico y cámara digital.....	201
3.4.1.2. Tinción hematoxilina-eosina.....	204
3.4.2. Metodología.....	204
3.4.3. Variables histológicas.....	208
3.4.3.1. Altura de la placa de crecimiento.....	208
3.4.3.2. Celularidad de la placa de crecimiento.....	209
3.4.3.3. Morfología de la placa de crecimiento.....	210
4. RESULTADOS.....	211
<hr/>	
4.1. MANUSCRITO I.....	213
4.2. MANUSCRITO II.....	229
4.3. MANUSCRITO III.....	241

5. DISCUSIÓN	261
--------------	-----

5.1. LA VELOCIDAD DE CORRECCIÓN DE LOS DIFERENTES SISTEMAS DE HEMIEPIFISIODESIS.....	263
5.2. INFLUENCIA DEL NÚMERO DE IMPLANTES (PUNTOS DE BLOQUEO) EN LA HEMIEPIFISIODESIS SOBRE LA CAPACIDAD DE CREAR DEFORMIDAD ANGULAR.....	266
5.3. INFLUENCIA DE LA DIVERGENCIA DE LOS TORNILLOS DE LA PLACA EN OCHO SOBRE LA TRANSMISIÓN DE FUERZAS A LA PLACA DE CRECIMIENTO.....	269
5.4. INFLUENCIA DE LA LONGITUD DE LOS TORNILLOS DE LA PLACA EN OCHO SOBRE LA CAPACIDAD DE CREAR DEFORMIDAD.....	273
5.5. DISCUSIÓN DE LOS HALLAZGOS HISTOLÓGICOS.	275
5.6. VALIDEZ DEL MODELO EXPERIMENTAL.	279
5.7. VALIDEZ DEL ESTUDIO RADIOLÓGICO.....	281
5.8. VALIDEZ DEL ESTUDIO HISTOLÓGICO.....	283
5.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	284

6. CONCLUSIONES	287
-----------------	-----

6.1. CONCLUSIONES.	289
6.2. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS.....	290

7. BIBLIOGRAFÍA	293
-----------------	-----

ANEXOS	317
--------	-----

ANEXO I. Índice de figuras.....	319
ANEXO II. Índice de tablas.....	323
ANEXO III. Publicaciones, comunicaciones y ponencias derivadas de la investigación....	325

RESUMEN



VALORACIÓN COMPARATIVA DE DOS SISTEMAS DE HEMIEPIFISIODESIS TEMPORAL. ESTUDIO EXPERIMENTAL

Tesis doctoral, David Raluy Collado. Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut. Universitat de les Illes Balears

Introducción

Las deformidades angulares de las extremidades inferiores son muy frecuentes en los niños y en ocasiones pueden precisar de una corrección quirúrgica. En la actualidad, la hemiepifisiodesis temporal es el método quirúrgico más utilizado para su tratamiento. La hemiepifisiodesis basa su capacidad de corrección en guiar el crecimiento del hueso mediante el frenado asimétrico del crecimiento de la placa fisaria. Tradicionalmente, desde la descripción de la técnica por Blount, la hemiepifisiodesis se había realizado con grapas con buenos resultados en general, pero la técnica no estaba exenta de complicaciones que en ocasiones comprometían el resultado. En la última década, como respuesta a los problemas relacionados con las grapas han aparecido nuevos sistemas de hemiepifisiodesis temporal, el más conocido de ellos es la denominada placa en ocho.

Objetivos

El objetivo de esta tesis es valorar si existen diferencias significativas entre los dos sistemas de hemiepifisiodesis más utilizados: la grapa y la placa en ocho, tanto en el grado de deformidad que son capaces de generar como en la velocidad de aparición. Adicionalmente observar si ambos sistemas son igualmente seguros.

Material y métodos

Éste es un estudio experimental prospectivo, randomizado, donde se utilizaron conejos Nueva Zelanda de 8 semanas. Se establecieron tres grandes grupos: grapas, controles y placas en ocho con diferentes subgrupos según el número de grapas colocado o la longitud de los tornillos utilizados en la placa en ocho. En el diseño experimental se estudiaron las variables relacionadas con la capacidad de crear/corregir deformidad de cada uno de los dos sistemas y los efectos que provocaban sobre la estructura de la fisis.

Otras variables adicionales estudiadas para comprender las diferencias encontradas, fueron los efectos de la influencia del número de puntos de bloqueo de la fisis sobre la capacidad de crear deformidad y, específicamente dentro del modelo de la placa en ocho, los efectos que pudiera tener la longitud del tornillo sobre el grado e intensidad de deformidad generado. La deformidad en varo producida por los implantes se cuantificó mediante medición del ángulo epifiso-diafisario en radiografías seriadas semanales de las tibias. Los animales fueron sacrificados a diferentes intervalos de tiempo desde la colocación de los implantes, y se procesaron las tibias para su estudio histológico. Los parámetros histológicos estudiados incluyeron: la altura de la placa de crecimiento, la celularidad, y la morfología de la placa de crecimiento.

Resultados y conclusiones.

Los hallazgos histológicos sugieren que tanto la placa en ocho como las grapas producen fuerzas de compresión sobre la placa de crecimiento, pero la placa en ocho lo hace de forma más gradual. Los resultados de los estudios radiológicos sugieren que la hemiepifisiodesis con dos grapas es más rápida en producir deformidad inicialmente, pero la placa en ocho acaba siendo, finalmente, más efectiva en provocar deformidad. Sin embargo, si se comparan con una sola grapa, ésta es igual de efectiva que la placa en ocho en producir deformidad, lo que sugiere que el número de puntos de bloqueo de la fisis puede jugar un rol importante en el grado e intensidad de la deformidad producida. Los estudios radiológicos comparativos utilizando diferentes longitud de tornillos en la placa en ocho muestran que las variaciones en longitud no alteran la capacidad de crear deformidad del implante, aunque, histológicamente el uso de tornillos largos resulta en una mayor alteración histológica de la placa de crecimiento que con el uso de los tornillos cortos.

Palabras clave: crecimiento guiado, deformidad angular, genu varo, genu valgo, grapa de Blount, hemiepifisiodesis temporal, histología fisis, placa de crecimiento, placa en ocho.

RESUM



VALORACIÓ COMPARATIVA DE DOS SISTEMES D' HEMIEPIFISIODESI TEMPORAL. ESTUDI EXPERIMENTAL

Tesi doctoral, David Raluy Collado. Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut. Universitat de les Illes Balears

Introducció

Les deformitats angulars de les extremitats inferiors són molt freqüents en els nens i en ocasions poden necessitar d'una correcció quirúrgica. En l'actualitat l'hemiepifisiodesi temporal és el tractament més utilitzat per corregir les deformitats angulars en el nen en creixement. L'hemiepifisiodesi basa la seva capacitat de correcció en guiar el creixement de l'os mitjançant la frenada asimètrica de la placa fisària. Tradicionalment, des de la descripció de la tècnica per Blount, l'hemiepifisiodesi s'havia realitzat amb grapes amb bons resultats en la correcció, però la tècnica no estava lliure de certes complicacions que en ocasions comprometien el resultat. En l'última dècada, com a resposta als problemes relacionats amb les grapes han aparegut nous sistemes d'hemiepifisiodesi temporal, el més conegut d'ells és l'anomenada placa en vuit.

Objectius

L'objectiu d'aquesta tesi és valorar si existeixen diferències significatives entre els dos sistemes d'hemiepifisiodesi més utilitzats: la grapa i la placa en vuit, tant en el grau de deformitat que poden crear com en la velocitat d'aparició de la deformitat. Addicionalment, observar si els dos sistemes són igual de segurs.

Material i mètodes

Aquest és un estudi experimental prospectiu, randomitzat, on es van utilitzar conills Nova Zelanda de 8 setmanes. Es van establir tres grans grups: grapes, controls i plaques en vuit amb diferents subgrups segons el nombre de grapes col·locat o la longitud dels cargols utilitzats en la placa en vuit. En el disseny experimental es van estudiar les variables relacionades amb la capacitat de crear/corregir deformitat de cadascú dels dos sistemes i els efectes que provocaven sobre l'estructura de la fisi. Altres variables estudiades per

comprendre les diferències trobades, van ser els efectes de la influència del nombre de punts de bloqueig de la fisi sobre la capacitat de crear deformitat i, específicament dins del model de la placa en vuit, els efectes que pugui tenir la longitud del cargol sobre el grau i intensitat de deformitat generat. La deformitat en varo produïda pels implants es va quantificar mitjançant el mesurament de l'angle epifiso-diafisari en radiografies seriades setmanals de les tibies. Els animals van ser sacrificats a diferents intervals setmanals des de la col·locació dels implants, es van obtenir i es van processar les tíbies per al seu estudi histològic. Els paràmetres histològics estudiats van incloure: l'alçària de la placa de creixement, la cel·lularitat, i la morfologia de la placa de creixement.

Resultats i conclusions

Les troballes histològiques suggereixen que tant la placa en vuit com les grapes produeixen forces de compressió sobre la placa de creixement, però la placa en vuit ho fa de forma més gradual. Els resultats dels estudis radiològics suggereixen que la hemiepifisiodesi amb dues grapes és més ràpida en produir deformitat inicialment, però eventualment la placa en vuit acaba sent més efectiva provocant deformitat. Però si es compara amb una sola grapa, aquesta és igual d'efectiva que la placa en vuit en produir deformitat, suggerint que el nombre de punts de bloqueig de la fisi pot jugar un paper en el grau i intensitat de la deformitat produïda. Els estudis radiològics comparatius utilitzant diferents longituds de cargols a la placa en vuit mostren que les diferents longituds no varien la capacitat de crear deformitat de l'implant, però histològicament l'ús de cargols llargs provoca major alteració histològica de la placa de creixement que amb l'ús dels cargols curts.

Paraules clau: creixement guiat, deformitat angular, genu varo, genu valgo, grapa de Blount, hemiepifisiodesi temporal, histologia de la fisi, placa de creixement, placa en vuit.

ABSTRACT



COMPARATIVE EVALUATION OF TWO TEMPORARY HEMIEPIPHYSIODESIS SYSTEMS. EXPERIMENTAL STUDY

PhD, David Raluy Collado. Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut.
Universitat de les Illes Balears

Introduction

The angular deformities of the lower limb are common in children and eventually may need surgical treatment. Temporary hemiepiphysiodesis is the most common method used for treatment. Correction by this method is based on guided growth by asymmetrical temporary physal growth arrest. Classically, the Blount staples have been used for treatment with very acceptable results, but occasionally complications may appear compromising success. To try to overcome these complications new implants have surged during the last decade, the best known is the 8-plate.

Objectives

The goal of this study was to elucidate if significant differences existed between the two hemiepiphysidesis devices: the staples and the 8-plate, by assessing the intensity and velocity of deformity production of both systems. In the event that differences existed, we would search for the factors that could explain such variations as well as to assess and compare the complication rate of these devices.

Material and methods

This is a prospective, randomized, experimental study using 8-weeks old New Zealand rabbits. Three groups were established: staples, controls and eight plates. Different subgroups were added according to the number of staples placed and on the length of the screws used in the 8-plate construct. Variables related to the ability to create deformity and the effects over the growth plate structure, were used in the study design. Besides, the effect of the growth plate tethering at one or more points was studied to understand the differences encountered between systems. Additionally the variable of screw length was studied for the 8-plate systems. The amount of varus deformity caused by the implants

was quantified by means of the epiphyseal-diaphyseal angle measured in weekly tibia radiographs. Animals were sacrificed at different time intervals from the hemiepiphysiodesis and at sacrifice the tibias were harvested and histologically studied. The parameters analysed included: growth plate height, cellularity and morphology of the growth plate.

Results and conclusions

The histological findings suggest that both the 8-plate and staples produce compression on the growth plate; however, the 8-plate does it in a more gradual fashion. The radiological results show that the 2-staples hemiepiphysiodesis model produces deformity faster at early stages, but eventually, the 8-plate ends up being more effective in causing deformity. Nevertheless, when a single staple was used the results were identical to the 8-plate, which probably reflects that the area of physis tethered during hemiepiphysiodesis is more important than the device itself. As for the screw length, the radiological studies failed to demonstrate any effect in the amount of deformity created, despite the fact that the histological studies show that the short screws construct produced a lesser disturbance of the growth plate structure.

Key words: angular deformity, Blount's staple, eight plate, genu varum, genu valgum, guided growth, physeal histology, temporary hemiepiphysiodesis, growth plate.

LISTA DE ARTÍCULOS ORIGINALES

LISTA DE ARTÍCULOS ORIGINALES

MANUSCRITO I

Screw length in the guided growth method.

David Raluy-Collado, Ignacio Sanpera Jr, Guillem Frontera-Juan, Rafael Ramos-Asensio, Silvia Tejada-Gavela

Arch Orthop Trauma Surg 2012;132:1711–1715

MANUSCRITO II

Guided Growth: The Importance of a Single Tether. An Experimental Study.

Ignacio Sanpera Jr, MD, PhD, David Raluy-Collado, MD, Guillem Frontera-Juan, MD, Silvia Tejada-Gavela, PhD, Rafael Ramos-Asensio, MD

J Pediatr Orthop 2012;32:815-820

MANUSCRITO III

Histological differences between various methods of hemiepiphysiodesis. Is Guided growth really different?

Ignacio Sanpera, MD, PhD, David Raluy-Collado, MD; Guillem Frontera-Juan, MD; Rafael Ramos-Asensio, MD; Silvia Tejada-Gavela, PhD; Julia Sanpera-Iglesias, MD

J Pediatr Orthop 2015;24:308-314

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

En cirugía es constante la aparición de nuevas técnicas e implantes, y con ellas la necesidad de evaluarlas adecuadamente. En la actualidad, las técnicas que conllevan el uso de nuevos implantes están sometidas a unos controles y requisitos previos a su uso clínico. Sin embargo, la evaluación no puede finalizar en esa fase preclínica, sino que debe continuar de forma incluso más exigente durante su uso clínico en la práctica quirúrgica habitual. Esta evaluación debe ser global, comparando el nuevo tratamiento con los ya existentes, no solo en estudios clínicos, sino complementada por estudios en modelos experimentales, especialmente en aquellos aspectos de la evaluación que no se pueden estudiar en humanos.

El objetivo de la presente tesis es comparar los dos sistemas de tratamiento de las deformidades angulares del niño más utilizados en la actualidad: el sistema tradicional de hemiepifisiodesis con grapas y el nuevo sistema de hemiepifisiodesis con una placa y tornillos denominada "placa en ocho".

El presente estudio no es una evaluación exhaustiva y definitiva de los dos tratamientos, sino que se centra en algunos aspectos específicos de dichos tratamientos que pueden ser interesantes en su aplicación clínica, pero que por su naturaleza deben ser analizados, al menos en primera instancia, en un modelo experimental. El objetivo principal del estudio es comparar la capacidad de crear (corregir) deformidad de los dos sistemas y de cómo éstos afectan a la estructura de la fisis. Adicionalmente se han evaluado otros factores que pueden tener influencia en el mecanismo de acción de estos dispositivos, tales como la influencia del número de puntos en que se bloquea la fisis sobre la capacidad de crear deformidad o, en el caso concreto del sistema de la placa en ocho, la influencia de la longitud de los tornillos sobre el grado de deformidad generado y las subsecuentes alteraciones provocadas en la fisis.

Para poder explicar los objetivos de esta tesis y para su mejor comprensión es necesario introducir una serie de conceptos que se desarrollan a continuación.

1.1. LAS DEFORMIDADES ANGULARES DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES EN LA EDAD PEDIÁTRICA. GENERALIDADES

Las deformidades de los miembros a nivel de la rodilla se definen con el término “*genu*” palabra derivada del latín y que significa rodilla. Las deformidades coronales se definen como varo o valgo según la dirección de la deformidad. El uso de los términos valgo y varo ha conducido con frecuencia a la confusión, el diccionario médico Dorland en su 25ª edición define valgo como una deformidad en la cual la angulación se aleja de la línea media del cuerpo y, por el contrario, define el varo como la deformidad coronal donde la angulación se dirige hacia la línea media del cuerpo (ver fig. 1.1).

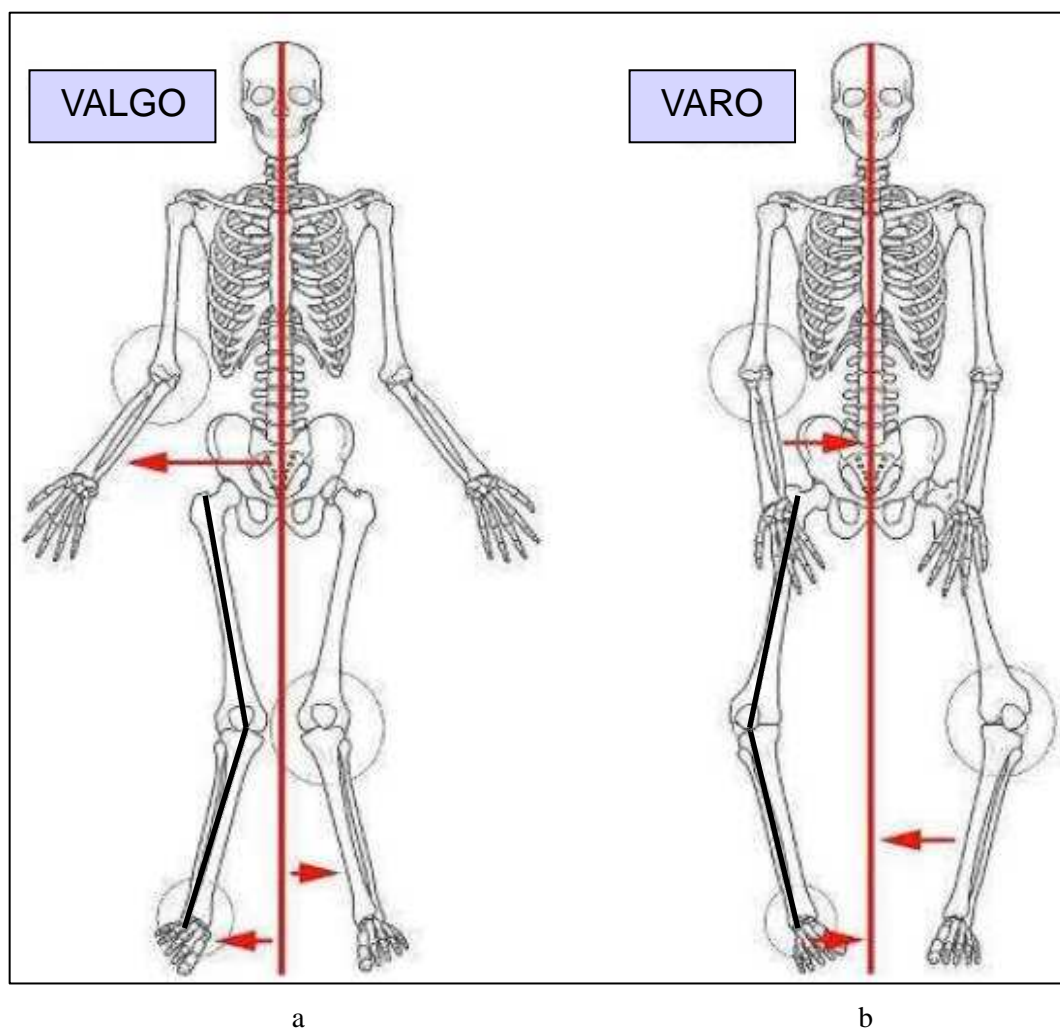


Figura 1.1. Valgo y Varo. Deformidades en valgo del codo (alejamiento del antebrazo de la línea media corporal) y en valgo de la rodilla (alejamiento de la pierna de la línea media corporal). (a) Deformidades en varo, de signo contrario al valgo, localizadas en el codo y en la rodilla (b).

No todas las alteraciones en la angulación de los miembros son patológicas. Las variaciones del ángulo femorotibial durante el crecimiento están bien documentadas (Salenius y Vankka, 1975; Cheng et al., 1991; Heath y Staheli, 1993; Cahuzac et al., 1995). En un estudio realizado en Finlandia, 1480 niños con edades comprendidas desde el nacimiento hasta los 13 años fueron evaluados radiológicamente para determinar el ángulo femorotibial. Este estudio demostró la presencia de genu varo de hasta 15° en el recién nacido, que va disminuyendo progresivamente hasta los 18-20 meses donde se observa un ángulo femorotibial de 0° . A partir de ahí la rodilla tiene tendencia a desviarse en sentido contrario evolucionando progresivamente hasta un valgo, que llega a unos valores máximos de 10° hacia los 3-4 años de edad. Pasados los 4 años se produce una disminución progresiva del valgo hasta llegar a un ángulo femorotibial de entre 5° y 8° a los 7 años de edad (ver fig. 1.2) (Salenius y Vankka, 1975).

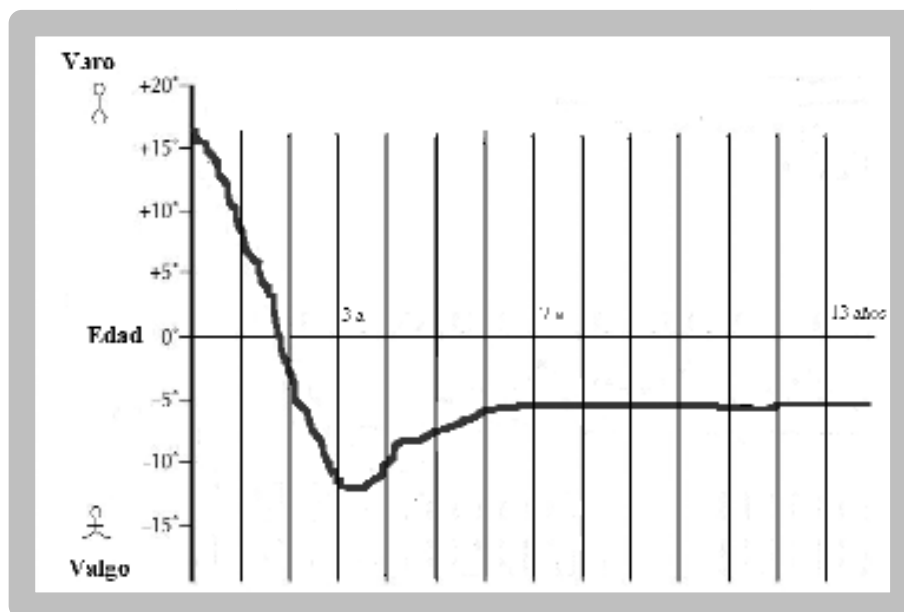


Figura 1.2. Evolución del ángulo femorotibial durante el crecimiento 1 (modificado de Salenius P, Vankka E. the development of the tibiofemoral angle in children. J Bone Joint Surg Am 1975;57:259).

En otro estudio más reciente realizado en Estados Unidos, se midió el ángulo femorotibial de 196 niños con edades comprendidas entre los 6 meses y los 11 años, obteniéndose unos resultados similares a los del estudio de Salenius (ver fig. 1.3) (Heath y Staheli, 1993).

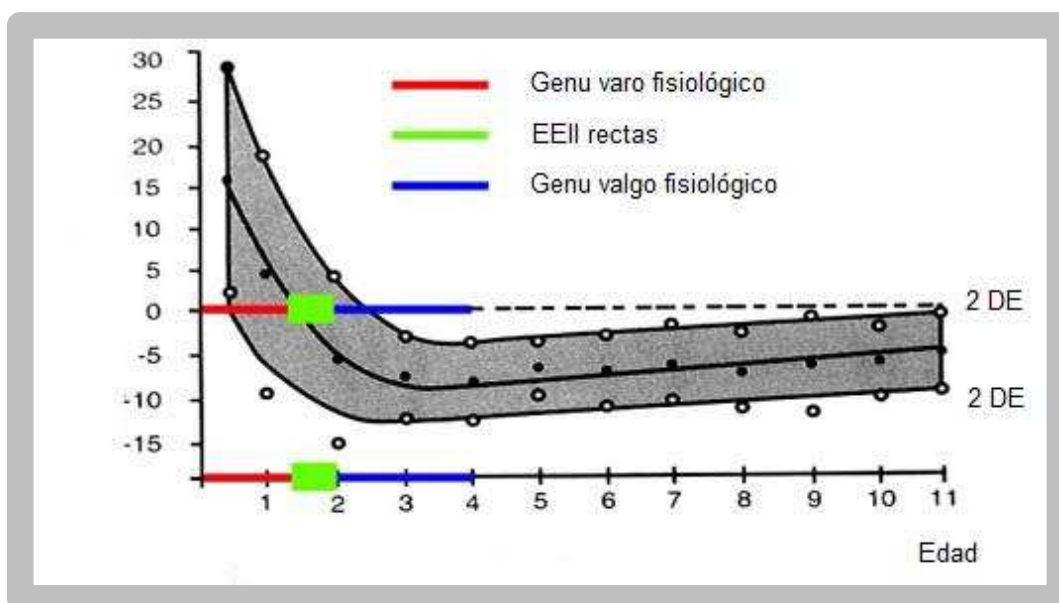


Figura 1.3. Evolución del ángulo femorotibial durante el crecimiento 2. Evolución del eje axial de las extremidades inferiores con el crecimiento (Modificado de Normal limits of knee angle in white children genu varum and genu valgum. Staheli LT, 1993).

Así pues, podemos ver que las alteraciones angulares de las extremidades inferiores son frecuentes en los niños, especialmente aquellas que suceden en el plano coronal y que se conocen como genu varo o valgo (Kling et al, 1983). Además, estas deformidades suelen ser un motivo de preocupación para los padres y la causa de búsqueda de atención médica tanto a nivel de atención pediátrica primaria, como a nivel de especialistas en el área de ortopedia infantil. Pero como se ha mencionado, la gran mayoría de estas alteraciones angulares son fisiológicas, están relacionadas con la edad y tienden a resolverse espontáneamente, y solo en una pequeña proporción saldrán fuera del rango de la normalidad y van a requerir tratamiento.

1.1.1. ¿QUÉ ES UNA DEFORMIDAD ANGULAR?

La definición general de deformidad angular esquelética es la existencia de una alteración de los ejes y ángulos en un hueso o bien en el conjunto de huesos que componen un miembro del esqueleto. En condiciones normales, las extremidades inferiores en el plano coronal están alineadas en el adulto de manera que somos capaces de mantener en contacto las rodillas y los tobillos al mismo tiempo en posición erecta. Cuando se produce una pérdida de esta alineación hablamos de deformidad angular

esquelética, que se caracteriza por la alteración del eje mecánico de la extremidad.

Al valorar una deformidad angular esquelética tendremos en cuenta toda una serie de factores:

- a) Plano de deformidad: dependiendo de la orientación de la deformidad en el espacio podemos clasificar las deformidades según el plano en el que se producen. Así, considerando los tres planos del espacio, podemos encontrar deformidades coronales (en el plano frontal), sagitales (en el plano lateral) y rotacionales (en el plano axial o transversal) (ver fig. 1.4). Sin embargo, las deformidades en muchas ocasiones no son uniplanares, sino que son deformidades en más de un plano en el espacio (deformidades complejas).

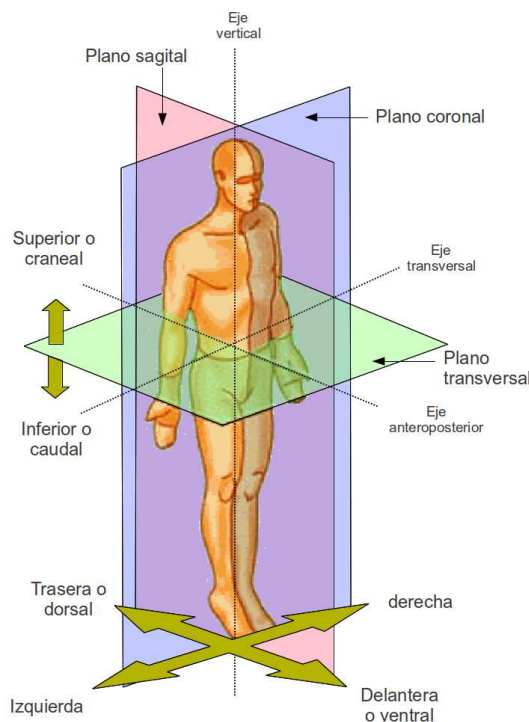


Figura 1.4. Planos anatómicos.

- b) Segmento afecto: las deformidades angulares pueden afectar tanto a las extremidades superiores como inferiores y en cada una de ellas, a cualquiera de sus segmentos óseos (húmero, radio, cúbito, fémur, tibia y peroné). Las deformidades en general se denominarán según el segmento o región afecta y según la dirección de la deformidad, así hablamos por ejemplo: de cúbito valgo, o de genu varo.

- c) Grado de deformidad: las deformidades pueden oscilar desde pequeñas desviaciones en los ejes y ángulos de las extremidades con poca traducción clínica, a grandes deformidades angulares que pueden tener trascendencia y provocar alteraciones funcionales y orgánicas.
- d) Etiología: El conocimiento de la causa de la deformidad es extremadamente importante, ya que nos puede ayudar a conocer como va a evolucionar y cuál va a ser la respuesta al tratamiento. Es importante conocer si las causas que provocan la deformidad son estáticas (p.e: fractura diafisaria) o por el contrario son dinámicas y pueden provocar que la deformidad siga progresando (p.e: displasia ósea). Además, el conocimiento de la etiología de la deformidad nos ayudará a determinar el tratamiento más idóneo, por ejemplo en un genu varo secundario a un raquitismo carencial el tratamiento inicial no sería quirúrgico sino de reposición del calcio y la vitamina D.

En esta introducción nos vamos a limitar a describir las deformidades angulares coronales de la rodilla del niño porque epidemiológicamente son las deformidades más frecuentes en la práctica clínica, y segundo porque son la causa más frecuente de utilización de los dos sistemas de hemiepifisiodesis comparados. Por este motivo, en esta tesis hemos desarrollado un modelo de deformidad en este plano (varo tibial).

1.1.2. ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LAS DEFORMIDADES ANGULARES

1.1.2.1. Etiología de las deformidades angulares

Los miembros inferiores en el lactante y en el niño no presentan la misma alineación y aspecto que en el adulto. La morfología de los miembros va cambiando con el crecimiento, de manera que posiciones que consideraríamos patológicas en el adulto son completamente normales en el niño (ver fig. 1.5).

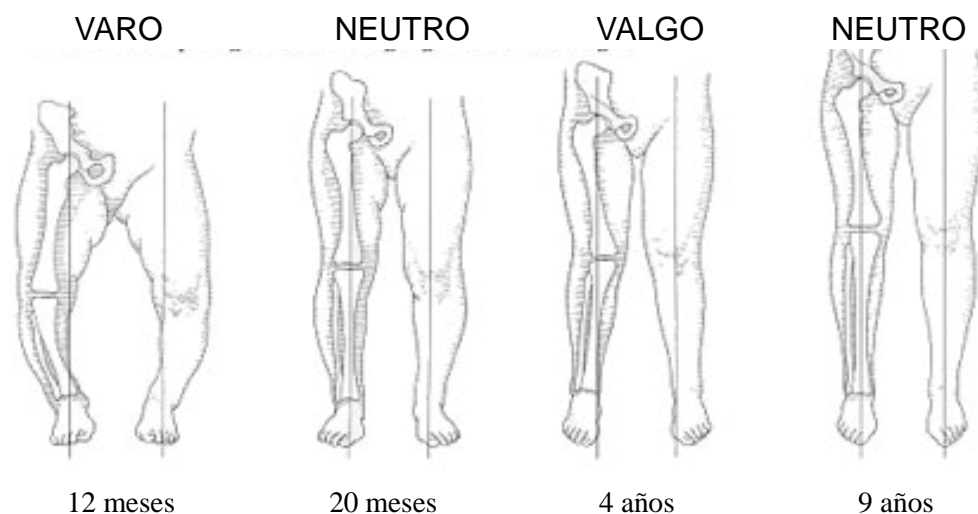


Figura 1.5. Crecimiento y eje mecánico de las extremidades inferiores. Representación de la evolución normal de la alineación de las extremidades inferiores durante el crecimiento.

El primer paso para la planificación y tratamiento de una deformidad angular es determinar si ésta es fisiológica o patológica. Por convención todas las deformidades que están más de dos desviaciones estándar por fuera de lo esperable para un niño a una cierta edad se consideran patológicas. En general debemos sospechar siempre que las deformidades son patológicas cuando un niño se presente con una alineación femorotibial contraria a la esperada para su edad, o ante la presencia de alteraciones angulares que son asimétricas entre ambas piernas debemos siempre pensar que son patológicas.

Delante de una deformidad considerada patológica, deberemos seguir los pasos arriba mencionados: definir el tipo y el grado de deformidad e intentar elucidar su causa. La etiología proporciona información de crucial importancia sobre los siguientes aspectos de la deformidad angular:

- Historia natural de la deformidad.
- Respuesta al tratamiento corrector.
- Capacidad regenerativa del tejido óseo en cuestión.
- Problemas articulares asociados.

Las patologías que pueden causar tanto el genu varo como el genu valgo son muy variadas y pertenecen a diferentes grupos etiopatogénicos. En ciertas deformidades seremos capaces de identificar una causa, son las denominadas deformidades angulares secundarias. Sin embargo, la etiología de las deformidades angulares patológicas en la mayoría de casos son de etiología desconocida, también denominadas idiopáticas (ver

tablas 1.1 y 1.2).

ETIOLOGÍA DEL GENU VARO	
Idiopáticas	Genu varo idiopático persistente
	Enfermedad de Blount
Alteraciones metabólicas	Raquitismo nutricional Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X Osteodistrofia renal
Displasias óseas	Acondroplasia Hipocondroplasia Pseudoacondroplasia Displasia metafisaria Displasia fibrocartilaginosa focal Displasia epifisaria múltiple
Infecciones	Osteomielitis Artritis séptica Sepsis meningocócica
Traumatismos	Fracturas Epifisiolisis
	Osteogénesis imperfecta
Tumores	Osteocondromatosis Encondromatosis múltiple
	Varo congénito de la tibia(diafisario)
Iatrogenia	Radiación

Tabla 1.1. Etiología del genu varo. En esta tabla quedan expuestas las causas más frecuentes de deformidades en varo de la rodilla del niño.

ETIOLOGÍA DEL GENU VALGO	
Idiopáticas	Genu valgo idiopático persistente
Anomalías congénitas	Hipoplasia cóndilo femoral externo. Déficit congénito del peroné Coxa vara
Alteraciones metabólicas	Raquitismo nutricional Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X Osteodistrofia renal
Displasias óseas	Acondroplasia Hipocondroplasia Pseudoacondroplasia Displasia metafisaria Displasia fibrocartilaginosa focal Displasia epifisaria múltiple
Infecciones	Osteomielitis Artritis sépticas Sepsis meningocócica
Traumatismos	Fractura metáfisis proximal tibia Epifisiolisis Consolidación viciosa
	Osteogénesis imperfecta
Tumores	Osteocondromatosis múltiple Encondromatosis múltiple
Iatrogenia	Trauma fisario quirúrgico Radiación
Alteraciones neuromusculares	Contractura de la banda iliotibial Mielomeningocele

Tabla 1.2. Etiología del genu valgo. En esta tabla quedan expuestas las causas más frecuentes de deformidades en valgo de la rodilla del niño.

Otra factor importante a considerar es definir dónde actúa el fenómeno deformante; es decir, si la causa de la deformidad angular actúa solo a nivel local, en la rodilla, (por ejemplo: la enfermedad de Blount, donde se produce una alteración progresiva de la parte medial de la tibia proximal) (ver fig. 1.6), o bien la causa de la deformidad provoca una afectación generalizada o sistémica (por ejemplo: el raquitismo que puede provocar deformidades óseas en otras localizaciones del esqueleto), ya que entonces el tratamiento tendrá que ser diferente y factores de tratamiento local puede ser insuficientes o incluso

contraproducentes (descompensación de las deformidades compensadoras).

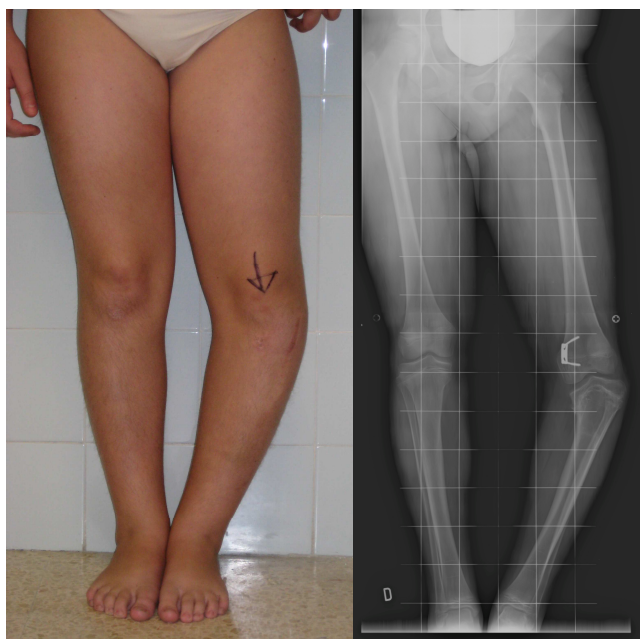


Figura 1.6. Enfermedad de Blount. Genu varo asimétrico secundario a tibia vara izquierda por enfermedad de Blount.

1.1.2.2. Diagnóstico clínico de las deformidades angulares

La mayoría de las deformidades angulares se pueden diagnosticar y clasificar mediante un diagnóstico clínico, utilizando la combinación de la historia clínica y la exploración física.

En la historia clínica nos interesará recoger información acerca del inicio de la deformidad, su evolución, y de la existencia o no de síntomas acompañantes incluyendo dolor y/o cualquier tipo de alteración funcional. También interrogaremos acerca de antecedentes que puedan guardar relación con la aparición de la deformidad angular, en especial la historia de infección osteoarticular, de lesión traumática, de problemas nutricionales (incluyendo datos sobre el peso al nacimiento y crecimiento ponderal) y, en general, sobre tratamientos previos y sus causas. Es importante interrogar específicamente por la presencia de deformidades angulares similares en la familia.

La exploración física incluye el registro de la talla y el peso, la valoración ortopédica general y específica de la deformidad. En la valoración ortopédica general se explorará la marcha, la presencia de laxitud articular, el balance articular de toda la extremidad y, finalmente, se descartan alteraciones angulares en otros planos diferentes al coronal. Para valorar la alineación estática coronal de las extremidades inferiores se explorará al paciente de pie con las rodillas en extensión, las rótulas orientadas hacia el frente y se tomarán las siguientes medidas (Heath y Staheli, 1993):

- Ángulo muslo-pierna. Con un goniómetro se alinea uno de sus lados con la línea media del muslo y el otro con la línea media de la pierna, obteniéndose la medida en grados del ángulo muslo-pierna (una medición aproximada del ángulo fémur-tibia). Esta medida se realizará tanto en el genu valgo como en el varo.
- Distancia intermaleolar. Es una medida clínica indirecta para valorar el genu valgo, consiste en la medición clínica de la distancia entre ambos maléolos internos cuando la cara interna de ambas rodillas está en contacto (ver fig. 1.7). En el adulto lo normal es un rango que oscila entre 0-8 cm. Como es fácil de imaginar esta será de 0 cm en el genu varo, mientras que estará aumentada en el genu valgo en relación más o menos directa con la gravedad de la deformidad.

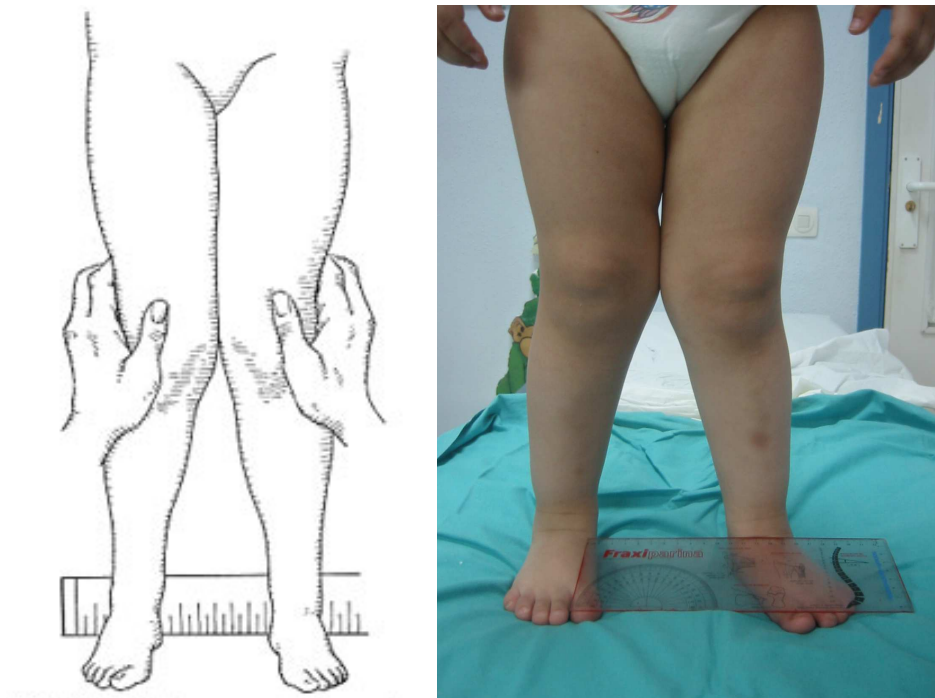


Figura 1.7. Valoración clínica de las deformidades angulares. Diagrama y fotografía clínica de la medición de la distancia intermaleolar en el genu valgo.

- Distancia intercondilar. Tiene interés para cuantificar clínicamente la deformidad en el genu varo midiendo la distancia entre los cóndilos femorales internos cuando los tobillos están en contacto.

Finalmente, se descartarán alteraciones angulares en otros planos diferentes al coronal.

Con los datos obtenidos por la historia clínica y los hallazgos de la exploración física, podremos tener una orientación del tipo y la severidad de la deformidad angular, su probable etiología y si se precisan pruebas complementarias diagnósticas.

1.1.2.3. Diagnóstico radiológico de las deformidades angulares

En aquellas deformidades angulares de las rodillas que tras el diagnóstico clínico persistan dudas acerca de su naturaleza o se precise cuantificar de forma más precisa el grado de deformidad se realizará una telerradiografía de las extremidades inferiores.

La telerradiografía se realiza con el paciente en bipedestación, en proyección anteroposterior incluyendo las caderas y los tobillos con ambas rótulas mirando al frente y el foco centrado en las rodillas.

En la telerradiografía se estudiarán el eje mecánico y los ángulos epifisodiafisarios:

- Eje mecánico de la extremidad inferior (EM): es la línea que une el centro de la cabeza femoral con el centro del tobillo. Cuando la alineación de la extremidad inferior es neutra el eje mecánico pasa por el centro de la rodilla, en el genu valgo el eje mecánico pasa lateral al centro de la rodilla y en el genu varo pasa medial al centro de la rodilla (ver fig. 1.8) (Paley, 2002).
- Ángulo epifiso-diafisario (AED): es el ángulo formado entre la línea articular y el eje mecánico de un determinado hueso. A nivel de la rodilla, el ángulo femoral distal lateral (AFDL) y el ángulo tibial proximal medial (ATPM) son los ángulos epifiso-diafisarios que se utilizan para cuantificar las deformidades coronales a este nivel. El AFDL es el ángulo entre el eje mecánico del fémur y la superficie articular del fémur distal, mientras que el ATPM está delimitado por el eje mecánico de la tibia y la superficie articular proximal de la tibia (ver fig. 1.8) (Paley, 2002).

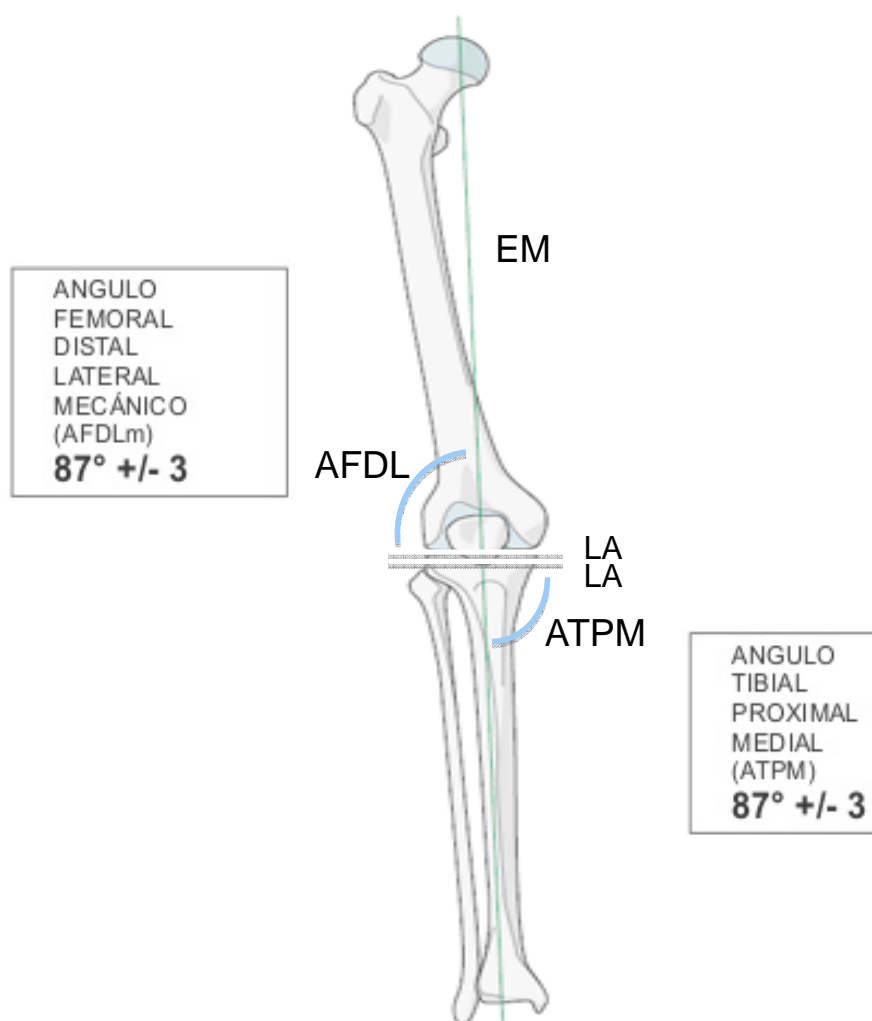


Figura 1.8. Valoración radiológica de las deformidades angulares 1. Diagrama que muestra el eje mecánico y los ángulos epifiso-diafisarios.

En niños menores de 7 años se utilizarán valores de la alineación de la extremidad y de la orientación articular corregidos según edad, mientras que en el niño mayor de 7 años se utilizarán los mismo valores que en el adulto (Sabharwal, 2008).

Una manera de fácil aplicación para valorar el grado de deformidad de la rodilla es utilizar el sistema de las zonas ideado por Stevens. Este sistema consiste en dividir la rodilla en el plano anteroposterior en 6 zonas, las tres zonas mediales al eje central de la rodilla se les da valores negativos(-1,-2,-3) que corresponderán al varo, y a las laterales valores positivos (+1,+2,+3) zonas de valgo, considerando 0 al centro de la rodilla y las

zonas 3 extrarticulares (ver fig. 1.9). Una vez delimitadas las zonas se traza el eje mecánico observando en que zona se localiza (Stevens et al., 1999).

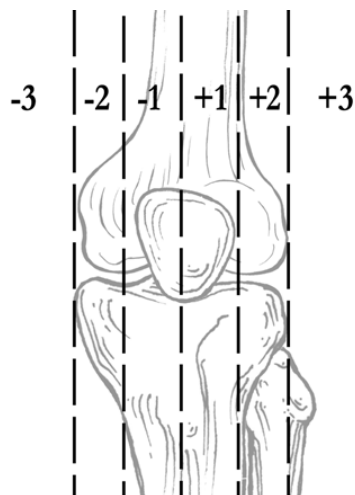


Figura 1.9. Valoración radiológica de las deformidades angulares 2. Diagrama representativo del sistema de las zonas para la valoración radiológica de la severidad de las deformidades coronales de la rodilla.

Los inconvenientes de la telerradiografía de los miembros inferiores (EEII) son el efecto de magnificación y la distorsión de la imagen en sus zonas proximal y distal, causado por la distancia entre estas zonas y el foco.

Las indicaciones para la realización de una telerradiografía de EEII en la valoración del genu varo/valgo son la sospecha de una deformidad patológica y para la planificación del tratamiento quirúrgico de la deformidad. De esta manera, su uso quedará restringido al estudio radiológico de deformidades angulares severas (con distancia intermaleolar o intercondilar y ángulo femorotibial superiores a dos desviaciones estándar), en pacientes con talla baja (altura menor del percentil 25) y en el genu varo o valgo asimétricos.

1.1.3. DEFORMIDADES ANGULARES DE LAS RODILLAS: HISTORIA NATURAL Y CONSECUENCIAS

La presencia de una deformidad angular puede desencadenar una sucesión de acontecimientos biológicos independientemente de la causa que la haya producido. La historia natural nos da una idea de los acontecimientos que podemos esperar en una determinada deformidad en el caso de dejarla libremente a su evolución. Su conocimiento nos permite saber de antemano cuales son las probabilidades de acabar precisando tratamiento y, en caso de precisarlo, cuál es el tipo y el momento para el tratamiento más adecuados.

La historia natural de la mayoría de deformidades angulares que vemos en el niño es benigna, con tendencia a la corrección espontánea y por eso son consideradas deformidades “fisiológicas” y no precisan tratamiento. Sin embargo, cuando las deformidades angulares están fuera de los límites fisiológicos pueden interferir con la marcha normal, la carrera y las actividades deportivas (Stevens et al., 2004).

El genu valgo excesivo puede afectar a la función de la rodilla, al alterar el recorrido femoropatelar, o bien por la sobrecarga mecánica del compartimento femorotibial externo y del ligamento colateral medial. Esto puede provocar la aparición de una marcha patológica (sobre todo en rotación externa), inestabilidad rotuliana y dolor mecánico (Stevens et al., 2004). Debido a la sobrecarga mecánica, el niño con genu valgo puede desarrollar una hipoplasia del cóndilo femoral externo con aplanamiento de la cresta lateral de la tróclea femoral, esta hipoplasia estará además asociada a un aumento del ángulo Q (ángulo formado por el eje del cuádriceps y el del tendón rotuliano; se obtiene a partir de la unión de los segmentos de espina ilíaca antero superior-centro de rótula y centro de la rótula-centro de la tuberosidad anterior de la tibia) secundaria al propio genu valgo. Como consecuencia de todo ello puede derivar en una inestabilidad de la rótula con episodios repetidos de subluxación y/o luxación (Nietosvarra, 1994). El genu valgo también suele asociarse a pies planos valgus (Goldman y Green, 2010). De forma parecida el genu varo (ver fig. 1.10) puede causar sobrecarga del compartimento femorotibial interno, laxitud del ligamento lateral externo con inestabilidad de la rodilla en bipedestación y dolor. La tibia vara se puede asociar a marcha con rotación interna de los pies.

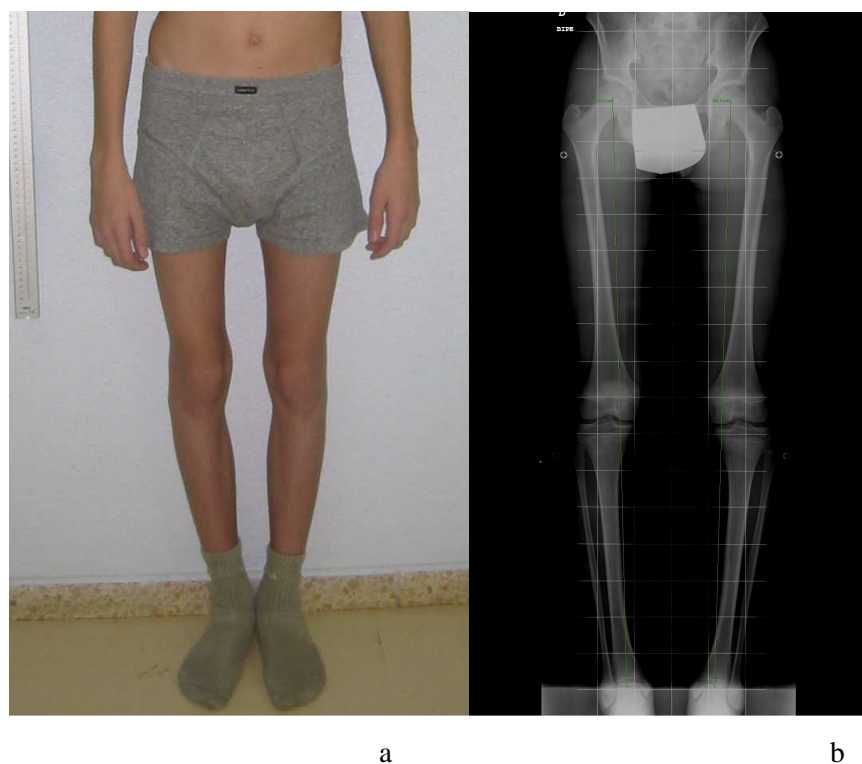


Figura 1.10. Genu varo. Varón de 12 años con genu varo idiopático, imagen clínica (a) y radiológica (b).

Las alteraciones secundarias a deformidades angulares de la rodilla pueden manifestarse a medio o largo término, provocando una interferencia con las actividades rutinarias de la vida del individuo, sobretodo limitando su actividad física, pero sin duda el mayor riesgo potencial de la mala alineación de la rodilla será la aparición precoz de una artrosis. La transición desde una alteración de la alineación de la extremidad hasta el desarrollo de lesiones osteodegenerativas es un proceso progresivo (Maquet, 1980; Shouten et al., 1992). El valgo y el varo patológicos conllevan una traslación del eje mecánico hacia adentro o hacia afuera en la articulación de la rodilla, que resultará en una sobrecarga mecánica de uno de los compartimentos. En un estudio mediante análisis de elementos finitos en la tibia vara en niños, se demostró que un varo de 30° provoca fuerzas de compresión siete veces mayores a lo normal sobre la parte medial de la fisis proximal de la tibia en comparación con una rodilla con normoeje mecánico (Cook et al., 1983). Esta sobrecarga asimétrica de forma prolongada sobre la fisis puede provocar un aumento del grado de deformidad durante el crecimiento provocándose un círculo vicioso, al aumentar aún más la sobrecarga mecánica, y por lo tanto el arresto fisario. Llevando finalmente a la aparición de fenómenos degenerativos articulares y conduciendo a la aparición precoz de artrosis.

Hay estudios que han demostrado una relación lineal entre el desaxamiento del miembro y la aparición de artrosis, siendo esta correlación mayor en las deformidades en varo, con una aparición más rápida y una mayor tendencia a progresar que en el valgo (ver fig. 1.11) (Yank et al., 2010). Otro trabajo muestra que en individuos con valgo o varo mayor de 5° la probabilidad de progresión hacia la artrosis en el compartimento femorotibial externo para el valgo y en el interno para el varo es más alta que en individuos con un normoeje coronal de las extremidades inferiores (Sharma et al., 2001). De todas formas, aunque se conoce la relación entre la desaxación de la rodilla y la aparición de artrosis, existen discrepancias acerca del grado de deformidad necesario para que se desencadenen la cascada de cambios degenerativos. Así, en una revisión sistemática de la literatura realizado en el año 2009 se estudió la evidencia de correlación entre la alineación mecánica alterada de la rodilla y la progresión o desarrollo de gonartrosis y, aunque se observó que una mala alineación de la rodilla es un factor independiente para la progresión de la artrosis de rodilla (Tanamas et al., 2009), no se consiguió objetivar la cantidad necesaria de varo o valgo para que se desarrollen los cambios osteodegenerativos. No debemos olvidar que otros factores pueden actuar de forma concomitante y significativa en el desarrollo de artrosis, como es el caso del sobrepeso, y a veces es difícil diferenciar entre los efectos de uno y otro (Brouwer et al., 2007).



Figura 1.11. Genu varo y artrosis. Varón de 67 años con genu varo a la exploración física (a) y genu varo con gonartrosis en las radiografías AP de ambas rodillas (b).

A nivel macroscópico los cambios degenerativos consisten en la pérdida de elasticidad del cartílago que se fibrila y fisura. El cartílago puede llegar a desaparecer en todo su espesor quedando expuesto el hueso subcondral, sobretodo en las zonas de mayor sollicitación mecánica (zonas de sobrecarga mecánica). El resto de las estructuras articulares también se verán afectadas, la cápsula articular se fibrosa y se crean adherencias limitando la movilidad articular, mientras que la membrana sinovial se inflama y provoca episodios de derrame articular. En respuesta a todo ello el hueso subcondral se esclerosa progresivamente, se forman osteofitos para aumentar la superficie de contacto y tiene lugar la aparición de quistes óseos.

A nivel microscópico, las sollicitaciones mecánicas repetidas sobre el cartílago, debilitan las uniones entre las fibras de colágeno que finalmente se romperán fragmentándose y permitiendo la entrada de más agua. El aumento de la proporción de agua otorga mayor turgencia al cartílago pero disminuye su resistencia. Por otro lado, la sobrecarga mecánica estimula la síntesis de enzimas proteolíticas en el condrocito que degradan la matriz cartilaginosa, y los detritus resultantes estimulan a los fibroblastos del tejido sinovial que producen citocinas mediadoras de la inflamación, aumentando la destrucción tisular. Junto al proceso de destrucción tisular comentado, hay un intento de reparación del tejido cartilaginoso mediante la proliferación de condrocitos en racimos que sintetizan macromoléculas estructurales pero de inferior calidad.

La artrosis es la patología articular más frecuente a partir de los 60 años de edad y se estima que afecta a 250 millones de personas en el mundo (Symmons et al., 2003), siendo la cuarta causa de discapacidad en adultos (Vos et al., 2012). La gonartrosis es la forma más frecuente de artrosis y causa una gran discapacidad en los pacientes que la sufren. No existe ningún tratamiento específico curativo para el cartílago una vez se han instaurado las lesiones osteodegenerativas. Los tratamientos existentes son complejos y costosos, y van dirigidos al reemplazo articular mediante la sustitución protésica de la articulación, con los problemas que de ello se derivan (fricción de materiales, generación de partículas tóxicas, intoxicación por metales) (ver fig. 1.12). Es por todo ello, que la prevención sobre los factores que pueden desencadenar la artrosis y, en especial, las deformidades angulares como simple factor independiente es fundamental.

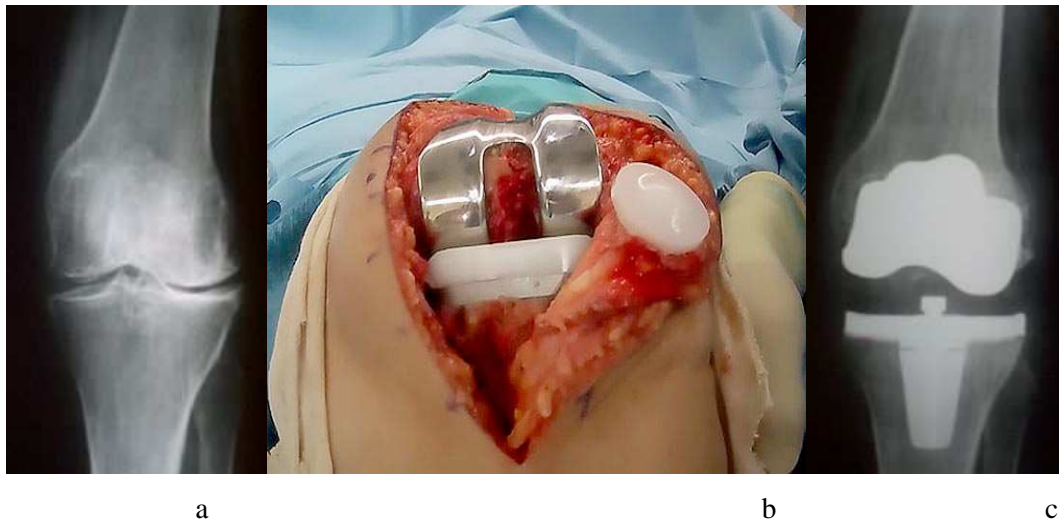


Figura 1.12. Genu valgo, artrosis y artroplastia de rodilla. Mujer de 63 años con diagnóstico de gonartrosis secundaria a genu valgo, se observa una radiografía anteroposterior de rodilla con lesiones osteodegenerativas severas en compartimento femorotibial externo (a), a continuación fotografía intraoperatoria con la prótesis de rodilla ya implantada (b) y, finalmente, la radiografía postoperatoria de control (c).

1.1.4. TRATAMIENTO DE LAS DEFORMIDADES ANGULARES PERSPECTIVA HISTÓRICA Y VISION GENERAL

1.1.4.1. Historia del tratamiento de las deformidades angulares. Hitos principales

El tratamiento de las deformidades angulares óseas tiene un gran peso específico en la cirugía ortopédica pediátrica, pero al igual que en el tratamiento de otros trastornos ortopédicos, ha sufrido grandes cambios a lo largo de la historia, sobretodo desde el siglo XIX hasta la actualidad. El conocimiento de dichos cambios, y de como han tenido lugar, mejora la perspectiva del conocimiento de la situación actual.

Las patologías óseas existen desde los tiempos prehistóricos, como se desprende del estudio de los miles de esqueletos desenterrados de cuevas del paleolítico. En ellos se pudo identificar la presencia de osteomielitis, artritis, fracturas, tumores óseos y deformidades óseas (Bick E, 1948). Del Antiguo Egipto gracias a los restos arqueológicos encontrados (momias, jeroglíficos, pinturas murales) conocemos que sufrían patologías ortopédicas que intentaban paliar con el uso de férulas de diversos materiales como el bambú, la madera o las cortezas de árboles todas ellas almohadilladas con el uso de lienzo (ver fig. 1.13).

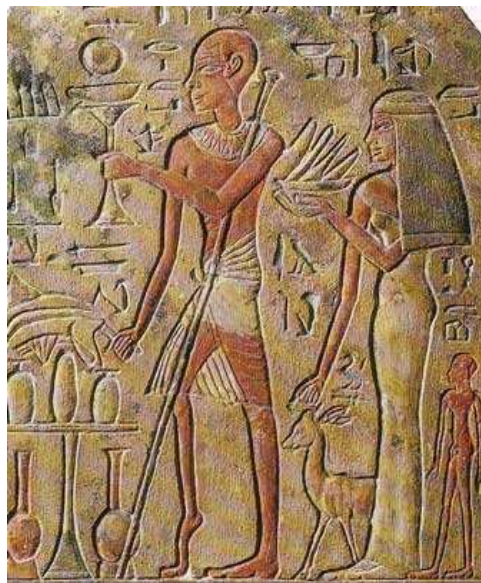


Figura 1.13. Primera representación del uso de una muleta. Escena XVIII dinastía 2830 a.C. Tumba de Hirkouf.

Hipócrates prestó gran atención al sistema musculoesquelético y dedica más del 40% de su Corpus Hippocraticus a él, con obras como "*Peri arthron*" que es un tratado sobre las articulaciones o "*Peri agmon*" acerca de las fracturas (ver fig. 1.14). En sus libros describe la utilización de tracciones y vendajes. También describe con detalle el pie zambo y la luxación congénita de la cadera.



Figura 1.14. Hipócrates. Método hipocrático de reducción de la luxación hombro.

En 1741, Nicolas Andry publicó su obra "*L'orthopedie ou l'art de prevenir et corriger dans les enfants, les déformités du corps*" (ver fig. 1.15). El texto consta de cuatro libros; el primero es una introducción de los otros tres y da una noción general sobre el cuerpo humano. El segundo tiene por objetivo el arte de prevenir y corregir las deformidades del tronco y las extremidades. El tercer libro trata de las deformidades de los brazos, manos, piernas y pies, en este libro se habla del desplazamiento de las rodillas de un niño hacia la línea media, es decir, en valgo, sugiriendo el siguiente tratamiento: "*se debe aplicar tan pronto como sea posible una pequeña placa de metal sobre el lado hueco de la extremidad, fijada a la misma con un vendaje de lino. Este vendaje debe ser aplicado día a día cada vez más fuerte... En una palabra, el mismo método debe ser usado en este caso para recuperar la forma normal de la pierna, tal como se usa para enderezar el tronco encorvado de un árbol joven*". Finalmente, el cuarto libro está dedicado a las deformidades de la cabeza.

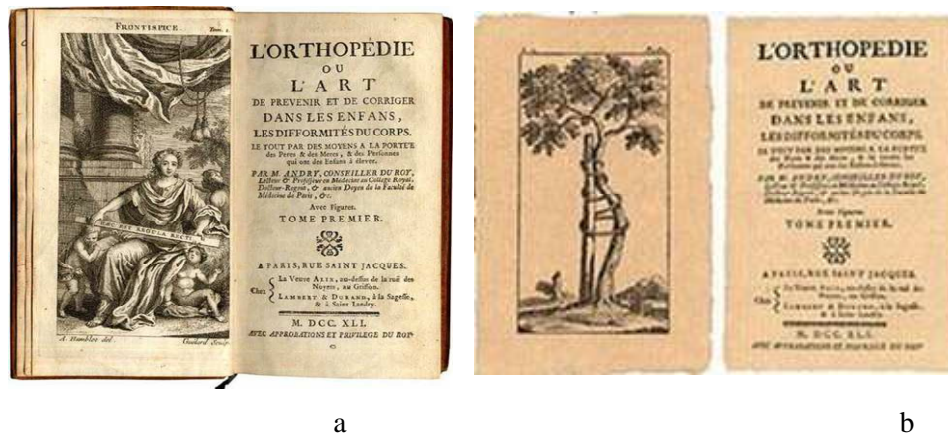


Figura 1.15. Andry. Segundo libro de Andry, aparece la ilustración de una madre con sus hijos, sosteniendo una regla con el enunciado "*Haec est reguli recti*", es decir, ésta es la regla de la rectitud (a). Dibujo del árbol de Andry en su libro "*L'orthopédie ou l'art de prévenir et de corriger dans les enfants, les déformités du corps*" 1741(b).

A Nicolas Andry se debe la palabra ortopedia, de las raíces griegas "*orthos*" (recto) y "*paidos*" (niño), término que ha perdurado a lo largo del tiempo y que se usa universalmente, sin embargo su acepción ha pasado a incluir todas las enfermedades del sistema musculoesquelético tanto de niños como de adultos. En el frontispicio del tercer tratado se encuentra la ilustración de un árbol con el tronco deforme amarrado con una soga a un tutor recto: El árbol de Andry constituye el símbolo o logo de múltiples sociedades dedicadas a la cirugía ortopédica (ver fig. 1.16).



Figura 1.16. Representatividad del Árbol de Andry. Logos de diferentes sociedades ortopédicas con el Árbol de Andry como nexo común.

Inicialmente en la historia, los tratamientos para corregir las deformidades angulares se basaban en el uso de aparatos ortopédicos y yesos de eficacia poco probada, ya que la cirugía dentro de la Ortopedia, desde la antigüedad, estaba limitada básicamente a las amputaciones.

A principios del siglo XIX, se introducen las primeras cirugías correctoras de las deformidades angulares mediante el uso de tenotomías y miotomías. Estas operaciones se basaban en el concepto de que las contracturas de tendones y músculos eran la causa de las deformidades y, que por lo tanto, su corrección debía resultar en una mejora de la deformidad (Delpech, 1828). Bonnet en su libro "*Traité des sections tendonouses et musculaires*" describe el uso de las tenotomías subcutáneas para el tratamiento de diferentes tipos de deformidades, entre ellas las de la rodilla (Bonnet, 1841) .

El desarrollo y uso de las tenotomías y miotomías permitió la corrección de algunas deformidades, pero en la mayoría de casos el tratamiento era inefectivo, quedando la deformidad sin resolver. Es John Rhea Barton en 1827 quien describe una de las primeras osteotomías, que realiza a nivel del fémur proximal (ver fig. 1.17). Sin embargo, el uso de las osteotomías no se globalizó, porque con los medios disponibles en aquella época resultaban ser unos métodos muy dolorosos y con gran riesgo para la vida del paciente.

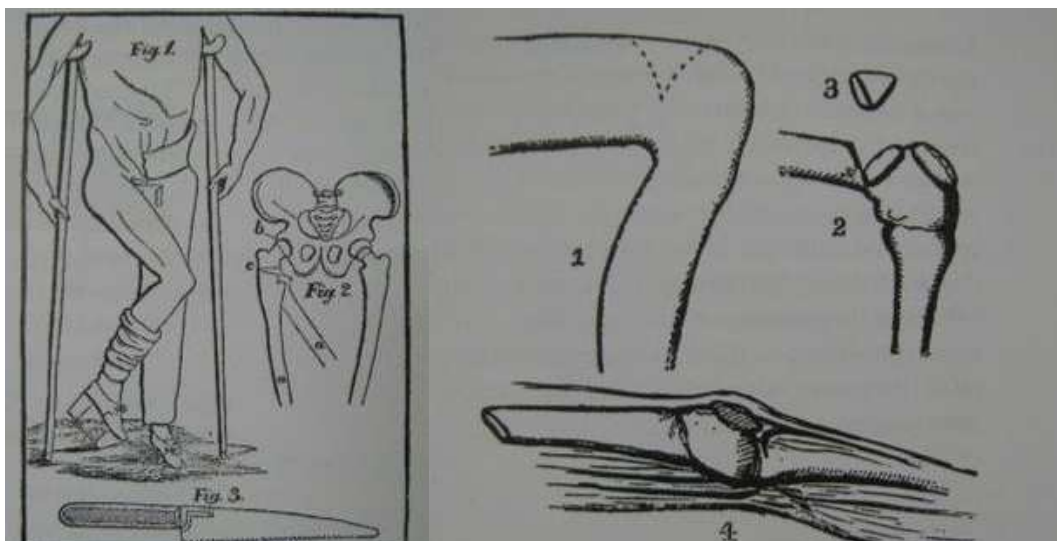


Figura 1.17. Primeras osteotomías. John Rhea Barton. Ilustraciones de las osteotomías diseñadas por Barton a nivel de fémur proximal y distal, son consideradas las primeras osteotomías modernas.

A mediados del siglo XIX, la aparición y el desarrollo de la anestesia y la disminución de la infecciones postoperatorias gracias a la introducción de la antisepsia y asepsia permiten la eclosión definitiva de los tratamientos quirúrgicos más complejos como las osteotomías correctoras de las deformidades angulares de las extremidades. En 1846 William Morton administra éter como anestésico en una cirugía dental. Las observaciones de Semmelweis (1818-1865) en Viena introducen el concepto de asepsia. Joseph Lister (1827-1912) introduce métodos antisépticos en sus cirugías como el uso de pomadas fenicadas y pulverizaciones de ácido fénico, obteniendo una espectacular reducción de la mortalidad postoperatoria, que se debía sobre todo a la infección (ver fig. 1.18) (Lister, 1867). Finalmente, otro hallazgo fundamental en el diagnóstico y tratamiento de las deformidades angulares será el descubrimiento de los rayos X por Roentgen en 1895.

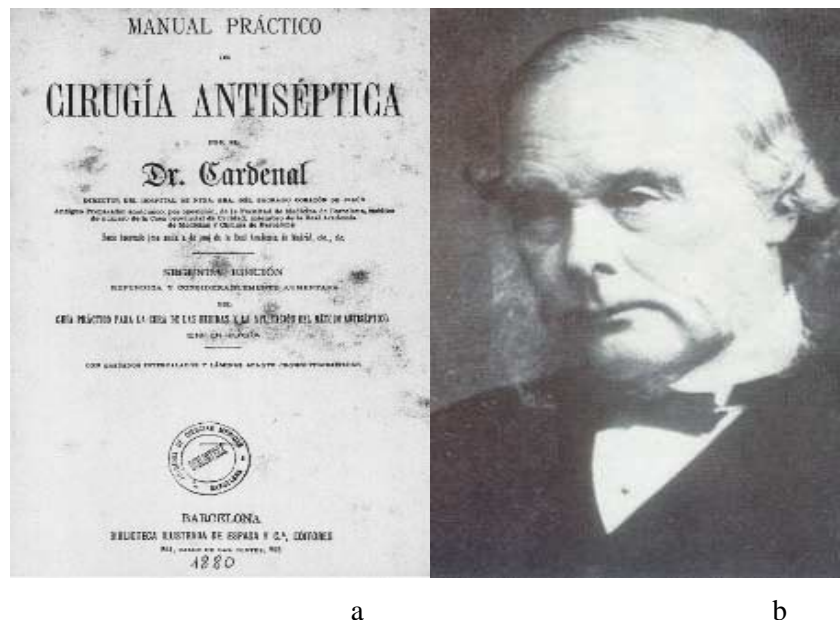


Figura 1.18. John Lister y la antisepsia. Los conocimientos teórico-prácticos sobre la cirugía antiséptica de Lister (b) fueron publicados en España en 1880 (a).

A finales del siglo XIX y principios del XX, el tratamiento de las deformidades angulares esqueléticas mediante osteotomías correctoras alcanza un gran auge y durante las siguientes décadas llegaron a convertirse en el tratamiento médico de elección. En cuanto a sus indicaciones, éstas se van modificando con el paso del tiempo, Volkmann describió en 1875 la osteotomía correctora para deformidades de extremidades inferiores secundarias a fracturas de huesos largos. Macewen, en la misma época, destaca por sus estudios sobre la etiopatogenia del genu varo y genu valgo y diseña y realiza osteotomías

correctoras en deformidades angulares, principalmente secundarias al raquitismo. Además, introduce novedades como el uso de injerto óseo y mejoras en el instrumental quirúrgico (ver fig. 1.19) (Macewen, 1879).

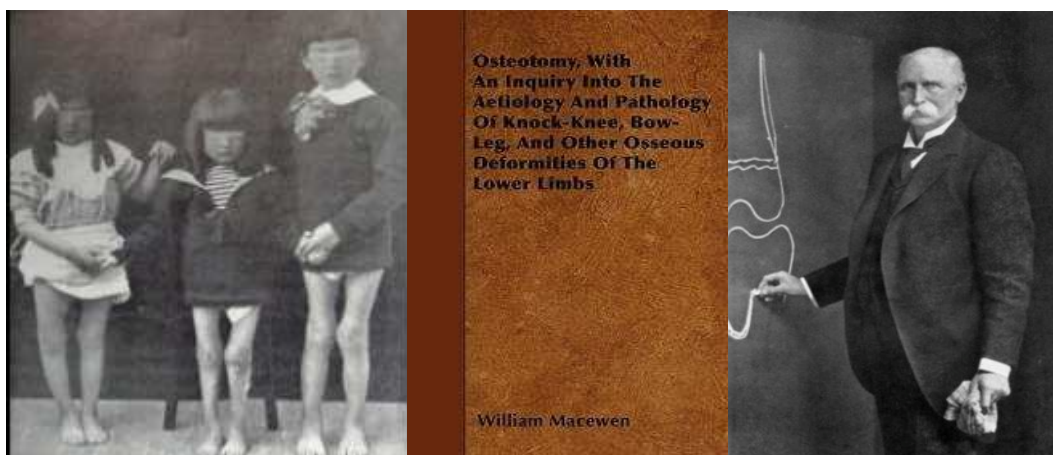


Figura 1.19. Macewen, y el tratamiento de las deformidades angulares. En el libro "*Osteotomy with an inquiry into the aetiology and pathology of knock knee, bowleg and other osseous deformities of the lower limbs*" se expone por primera vez en la historia de forma sistemática la etiopatogenia del genu valgo y genu varo y su tratamiento mediante osteotomías.

También hay que destacar la evolución de los métodos de estabilización de la corrección obtenida mediante las osteotomías en niños. Durante décadas la mayoría de cirujanos mantienen la corrección conseguida con yesos; por ejemplo, Langenskiöld colocaba un yeso inguinopédico para mantener la corrección de la osteotomía valguizante de tibia que realizaba para corregir la tibia vara de la enfermedad de Blount (Langenskiöld, 1952). Las agujas de Kirschner, desde su introducción como herramienta quirúrgica por Martin Kirschner en 1909 (Kirschner, 1909), se han utilizado frecuentemente como método de fijación de las osteotomías. Pero es en estos últimos años, hemos vivido una eclosión de métodos de osteosíntesis más rígidos que van a permitir una recuperación funcional más rápida y obviando la utilización de yesos, con las ventajas que de ello se derivan (menor rigidez articular, menor grado de osteoporosis, etc).

Otro hito importante en el tratamiento de las deformidades angulares es el uso de los fijadores externos. En sus estadios iniciales los fijadores externos eran aparatos rígidos y rudimentarios que se utilizaban fundamentalmente para estabilizar fracturas (Keetley, 1893; Parkhill 1897, Lambotte, 1902), así los primeros fijadores utilizados en el

tratamiento de las deformidades angulares tenían una mera función de estabilización de la osteotomía (ver fig. 1.20) (Riedel, 1930; Johnson y Lyford, 1944).

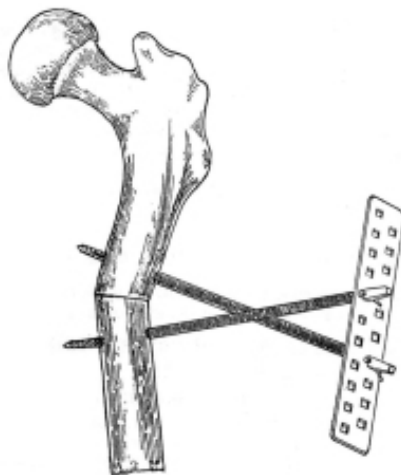


Figura 1.20. Fijación externa y deformidad angular 1. Osteotomía de cadera fijada con el aparato de Riedel (1930)

Son los trabajos del ruso Ilizarov sobre la osteogénesis a distracción, los que sientan las bases de la corrección progresiva de las deformidades angulares e introduce por primera vez un sistema de fijación que permite la corrección multiplanar y el alargamiento óseo simultáneamente (ver fig. 1.21) (Ilizarov, 1988).



Figura 1.21. Fijación externa y deformidad angular 2. En 1954 Ilizarov publica su primer artículo "La osteosíntesis transósea".

En este breve resumen del desarrollo del tratamiento de las deformidades angulares no se ha hecho mención a la hemiepifisiodesis, objeto de estudio de la presente tesis, para exponer de forma separada y con más detalle su evolución histórica.

1.1.4.2. Cirugía de las deformidades angulares. Principios, Indicaciones y Objetivos generales

Una vez establecido el diagnóstico de una deformidad angular la primera decisión a tomar es decidir si precisa o no tratamiento. Como ya hemos comentado, en muchas ocasiones las deformidades angulares serán de tipo fisiológico, no precisando tratamiento, sino controles clínicos para verificar que sigue la evolución propia de su historia natural.

En aquellas deformidades que precisen tratamiento, la mayoría de las veces este será quirúrgico, ya que los aparatos ortopédicos en general tienen poca capacidad para alterar la historia natural de las deformidades angulares (Green, 1994). En general, el tratamiento quirúrgico estará indicado en aquellas deformidades severas que provoquen una alteración funcional y en particular la indicación quirúrgica y el momento de realizar la intervención dependerá de la etiopatogenia y evolución natural de la deformidad; por ejemplo, en la enfermedad de Blount infantil el tratamiento debe ser precoz independientemente de su severidad o de que provoque alteraciones funcionales, obteniéndose los mejores resultados en osteotomías valguizantes de la tibia proximal antes de la edad de los 4 años de edad (Doyle et al., 1996). En cambio, en deformidades más moderadas y simétricas como en una niña de 8 años con un genu valgo simétrico con eje mecánico en zona 2 de Stevens y ausencia de alteración funcional, se seguirá al paciente mediante controles clínicos y se valorará la progresión y/o la aparición de síntomas, antes de justificar la corrección quirúrgica.

El objetivo del tratamiento de las deformidades angulares es obvio, corregir la deformidad restableciendo la alineación mecánica normal de la extremidad. Esto implica corregir no solo las deformidades en el plano coronal (genu varo y genu valgo), sino corregir, si los hubiera, los componentes de la deformidad en otros planos del espacio. Para cumplir dicho objetivo se debe elegir el método que consiga la mejor corrección con la menor agresividad y mayor simplicidad posible y, además, intentando evitar la recidiva de la deformidad.

La elección del método de tratamiento de la deformidad del genu valgo/varo vendrá condicionada por factores ya reseñados y que fundamentalmente son:

- Etiopatogenia e historia natural de la deformidad.
- Estado de la placa de crecimiento y tiempo remanente de crecimiento fisario. Cuando las fisis están cerradas la actuación sobre la fisis será imposible. De igual manera la fisis debe poseer el crecimiento suficiente para que su manipulación mediante los sistemas de crecimiento guiado permitan la corrección de la deformidad .
- Severidad de la deformidad. Para las deformidades más severas el sistema más seguro y eficaz suele ser la corrección progresiva con fijador externo.
- La existencia o no de una dismetría asociada. La corrección con fijación externa es prácticamente la única que permite realizar la corrección y el alargamiento óseo con el mismo sistema.
- Planos de la deformidad. Las deformidades multiplanares se corrigen con más precisión con los sistemas de fijación externa.
- Tendencia a la recidiva. En aquellas deformidades con gran tendencia a la recidiva los sistemas de crecimiento guiado nos permitirán la manipulación repetida de la fisis y, por tanto, la corrección de recidivas con una mínima agresividad quirúrgica.
- Existencia de puentes fisarios. En cualquier deformidad angular que se halla desarrollado por la existencia de una lesión parcial de la fisis (puente fisario parcial), cualquier intento de corrección de la deformidad sin haber resecado el puente fisario estará condenado al fracaso.
- Localización del ápex de la deformidad. Idealmente la corrección de la deformidad angular se realizará, siempre que sea posible, en el punto de máxima deformidad (ápex de la deformidad).
- Riesgo de lesión neurovascular. La posibilidad de provocar una lesión neurovascular durante la corrección de la deformidad dependerá en parte de la severidad de la deformidad y de lo acortados que puedan estar los tejidos blandos, y de la velocidad con la que se produzca la corrección de la deformidad siendo mayor el riesgo en aquellas que se produce una corrección abrupta.

- Estado de las partes blandas. La existencia de cicatrices previas, estado de la musculatura y factores anatómicos pueden condicionar el abordaje quirúrgico y también el tipo de sistema de corrección utilizado.

1.1.4.3. Opciones de tratamiento quirúrgico del genu valgo y genu varo en el paciente pediátrico. Situación actual

Cuando la fisis está abierta y la capacidad de crecimiento remanente del hueso lo permite, en general se preferirá realizar un tratamiento mediante control guiado del crecimiento de la fisis ya que es menos agresivo. Las características y condiciones de la aplicación del crecimiento guiado y en concreto de las hemiepifisiodesis en el tratamiento del genu varo y el genu valgo, se exponen más adelante de forma separada por su relevancia en la presente tesis.

En el caso de que las fisis estén cerradas, la única alternativa para corregir la deformidad son las osteotomías en sus diferentes variantes según se realice una corrección inmediata o progresiva de la deformidad, y dependiendo de los sistemas utilizados para su fijación. La etimología de la palabra osteotomía proviene del griego osteo- hueso (ὀστέον) y -tomía corte (τομή). Durante décadas la corrección aguda de la deformidad angular mediante osteotomía ha sido el único sistema que ha existido para la corrección de las deformidades angulares, y que ha permitido, con un análisis detallado de la deformidad y una adecuada planificación del tratamiento, la corrección de estas deformidades consiguiéndose unos buenos resultados. Sin embargo, la corrección de las deformidades angulares mediante osteotomías no está exenta de complicaciones y, frecuentemente, presenta recidivas de la deformidad debido al crecimiento, problemas de movilidad de las articulaciones circundantes, y otros problemas tales como: infección, sangrado, fallo de la osteosíntesis, retraso de la consolidación, pseudoartrosis, problemas neurovasculares y síndrome compartimental (Steel et al., 1971; Mycoskie et al., 1981). Esta larga lista de complicaciones ha obligado a reconsiderar su utilización como tratamiento de elección en muchas deformidades pediátricas, sobretudo en aquellas deformidades donde una corrección mediante sistemas menos agresivos y con menor tasa de complicaciones es posible.

En la actualidad, las osteotomías correctoras siguen estando indicadas en los pacientes esqueléticamente maduros (ver fig. 1.22) o sin margen de crecimiento residual suficiente, donde no se puede conseguir la corrección deseada mediante sistemas de crecimiento guiado. También estará indicada en aquellos pacientes inmaduros con deformidades angulares de inicio muy severas, o en casos de patología de la propia placa de crecimiento.

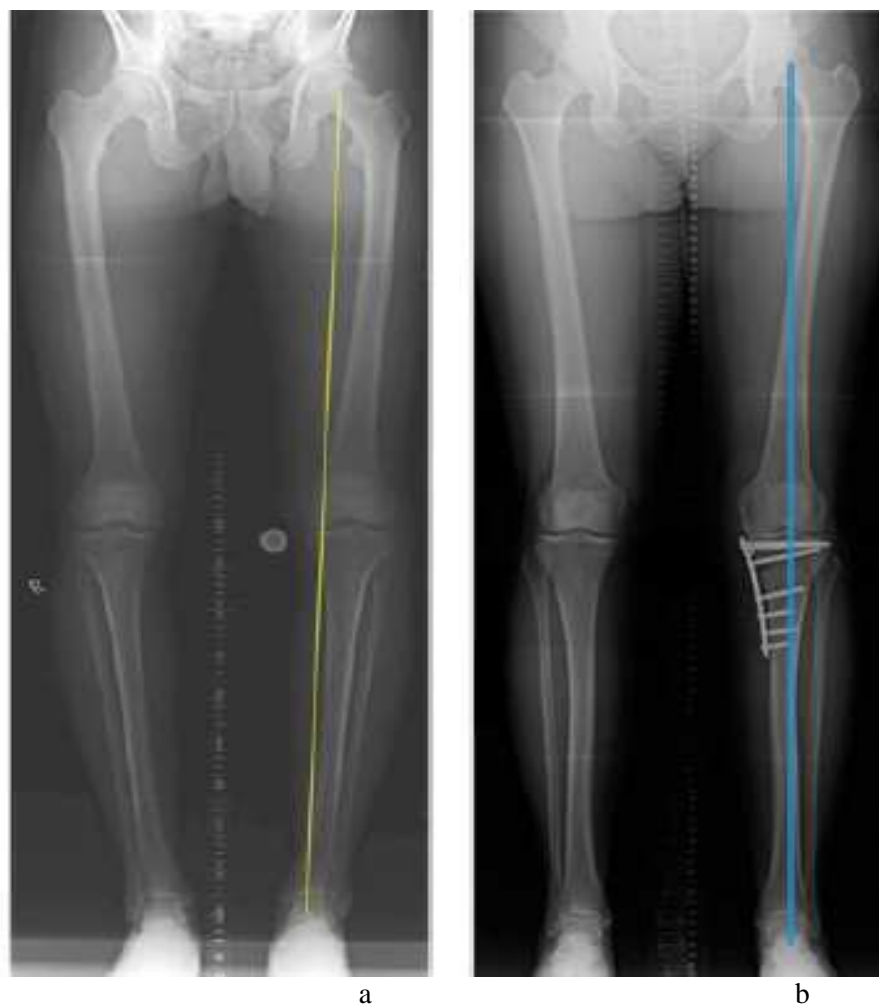


Figura 1.22. Osteotomía 1. Telerradiografía EEII donde se puede observar un genu varo con eje mecánico (línea amarilla) en interlínea femorotibial interna en un paciente con fisis cerradas, (a) Corrección del varo con eje mecánico en el centro de la rodilla (línea azul) mediante osteotomía valguizante de apertura de la tibia proximal (b).

En el caso de la rodilla otras indicaciones más específicas de la corrección aguda de las deformidades angulares en el plano coronal incluyen:

- Osteotomía de elevación de la meseta tibial interna para el tratamiento de la enfermedad de Blount infantil (Schoenecker et al., 1992)

- Osteotomías de apertura en fémur distal tanto para corregir el varo como el valgo (ver fig. 1.23).
- Osteotomías de apertura en tibia proximal para corregir el varo (ver fig. 1.24). Aquí, a diferencia del fémur distal, no es aconsejable realizar osteotomías de apertura aguda en el lado externo para corregir el genu valgo por el elevado riesgo de producir una lesión del nervio ciático poplíteo externo por estiramiento (Slawski et al., 1994).
- Osteotomías de cierre, tienen las mismas indicaciones que las de apertura, pero su gran inconveniente es que pueden provocar un acortamiento del hueso intervenido. Por el contrario con respecto a las de apertura, las osteotomías de cierre presentan menos complicaciones neurovasculares, son más estables y suelen consolidar antes.

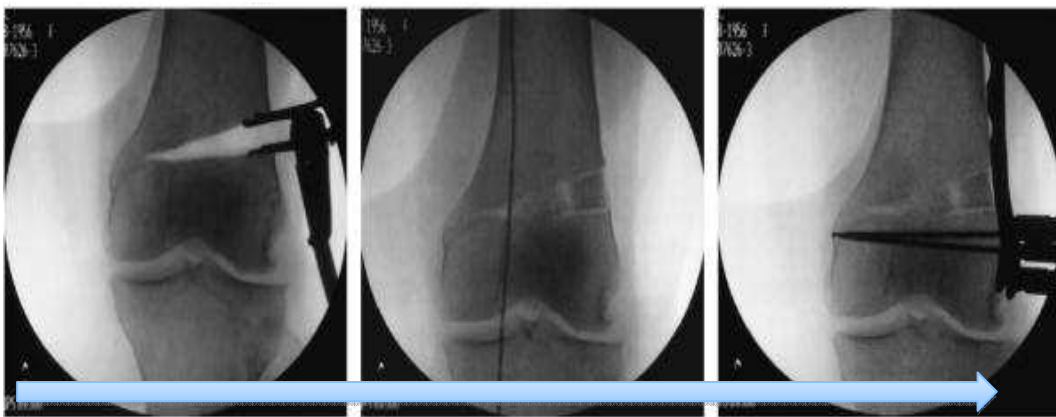


Figura 1.23. Osteotomía 2. Osteotomía de adición femoral distal con efecto varizante para el tratamiento del genu valgo.

Por otro lado, el fijador externo es un aparato con gran versatilidad para corregir las deformidades angulares complejas y severas, ya que nos permite hacer una corrección de forma progresiva y a medida tras la realización de la osteotomía (ver fig. 1.24). El hecho de realizar la corrección gradual es una gran ventaja pues disminuye el riesgo de lesión neurovascular. Otras ventajas es que permite igualar la longitud de las extremidades cuando se asocian un acortamiento y una deformidad angular. Además, el fijador externo al ser ajustable nos permitirá realizar cambios durante la corrección de manera que no estamos comprometidos por la corrección inicialmente obtenida y nos permitirá obtener un resultado final más preciso que con los métodos de corrección aguda.

Las principales complicaciones de los fijadores externos incluyen: la infección de los clavos, la consolidación retrasada o precoz del calo de osteotomía (especialmente problemático cuando se asocia un alargamiento a la corrección angular) y una calidad pobre del regenerado óseo.



Figura 1.24. Fijación externa y deformidad angular 3. Corrección de tibia vara con fijador externo.

Existen técnicas de corrección de deformidad angular con fijador externo pero sin asociar a una osteotomía, es lo que se denomina distracción fisaria o condrodiastasis. Esta técnica solo puede realizarse en pacientes inmaduros donde la fisis no se ha cerrado. Mediante el fijador se ejerce una fuerza de distracción sobre la fisis hasta conseguir la separación de epífisis y metáfisis y por aplicación asimétrica de fuerzas se consigue una corrección progresiva de la deformidad angular (Cañadell et al., 1992, Bastiani 1978). Su ventaja es que no precisa osteotomía, pero su inconveniente es que puede provocar una lesión definitiva de la placa de crecimiento. Su principal indicación sería en pacientes cercanos a la madurez esquelética.

A continuación se expone un cuadro comparativo resumen de las diversas técnicas de corrección (ver tabla 1.3).

	Osteotomía Fijación interna	Osteotomía Fijación externa	Hemiepifisiodesis temporal	Hemiepifisiodesis definitiva
Estado fisario	Indiferente	Indiferente	Abierta	Abierta
Edad	Indiferente	Indiferente	Crecimiento remanente	Cálculo exacto crecimiento remanente
Progresividad	Aguda	Aguda Progresiva	Progresiva	Progresiva
Alargamiento	< 1cm	Si	No	No
Severidad	++	+++	++	+
Multiplanar	+	+++	-	-
Complicaciones neurovasculares	+++	++	-	-
Tiempo quirúrgico	+++	++	+	+
Precisa 2ª intervención	Si	No	Si	No

Tabla 1.3. Comparativa de los sistemas de corrección. Se puede observar las diferencias más importantes de los principales tratamientos correctores de las deformidades angulares del plano coronal de la rodilla.

1.2. LA HEMIEPIFISIODESIS

1.2.1. DESARROLLO HISTÓRICO DE LA HEMIEPIFISIODESIS

En la actualidad, el tratamiento de las deformidades angulares en el niño mediante hemiepifisiodesis se basa en la sucesión histórica de observaciones, estudios y descubrimientos que tuvieron por objetivo el elucidar ciertos aspectos del crecimiento y la placa fisaria, de los mecanismos de regulación del crecimiento y del descubrimiento y desarrollo de tratamientos de las deformidades angulares mediante la modificación de dicho crecimiento.

En el siglo XVI, Ambroise Paré (1510-1590) hace la primera referencia a la placa de crecimiento como apéndices de los huesos largos y a las fracturas epifisiolisis (lesiones traumáticas de la placa fisaria) describiéndolas como luxaciones de los apéndices de los huesos largos (ver fig. 1.25).

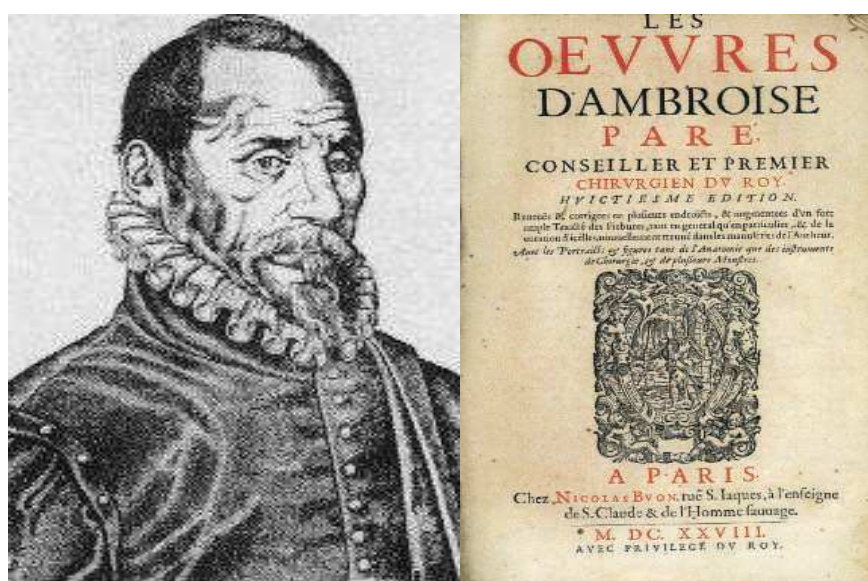


Figura 1.25. Ambroise Paré. (1510-1590)

En 1727, Stephen Hales demostró que el crecimiento de los huesos no se producía en la diáfisis tal como se creía hasta entonces, sino en los extremos del hueso. En su estudio realizó dos agujeros en la diáfisis del hueso de pollos de 2 meses y observó que la distancia entre los agujeros no aumentaba con el crecimiento. Una década más tarde los

estudios sobre el crecimiento presentan un gran avance gracias al descubrimiento de Belchier, este cirujano de Londres observó que los huesos de los animales en crecimiento (cerdos y aves) que comían la planta *Rubia tinctorum* se teñían de rojo (Belchier, 1736). Duhamel, utilizando el modelo experimental de Belchier, observó que solo el tejido óseo formado durante el tiempo que el animal fue alimentado con dicha planta era rojo y fuera de esos periodos era de coloración normal. Además de confirmar los hallazgos de Hales, demostró que el crecimiento circunferencial de la diáfisis se produce por osificación perióstica (Duhamel, 1739,1741,1742 y 1743).

John Hunter (ver fig. 1.26) a finales del XVIII amplió los estudios sobre el crecimiento circunferencial del hueso realizados por Hales y Duhamel, describiendo por primera vez que la aposición de hueso en superficie y la reabsorción del hueso en la cavidad medular son necesarios para el crecimiento latitudinal del hueso.



Figura 1.26. John Hunter (1728-1793), cirujano escocés "padre de la placa de crecimiento".

La primera descripción de los dos tipos principales de formación de hueso, la osificación endocondral y la osificación intramembranosa es mérito de Robert Nesbitt. En su libro *Human Osteology* refiere que las partículas óseas se depositan en el hueso fetal entre membranas o directamente dentro del cartílago (Nesbitt, 1736; Dobson, 1948).

El desarrollo de los microscopios entre el siglo XVIII y XIX implicó grandes avances en el estudio del crecimiento, en general, y de la fisis en particular. Howship demostró la interacción entre la formación de cartílago y la formación de hueso, utilizando un microscopio compuesto solar. También destacó la importancia de la circulación sanguínea tanto para el crecimiento celular como para favorecer la calcificación (Howship, 1815). Kolliker ilustró la secuencia de cambios del hueso largo desde el embrión hasta la madurez esquelética e identificó el osteoclasto. Una primera aproximación de la estructura en capas de la placa de crecimiento mediante microscopía es realizada por varios autores entre 1852-1853 (Broca, 1852; Tomes y De Morgan, 1853), pero la anatomía microscópica en capas de la fisis y la secuencia de osificación endocondral es descrita por primera vez con detalle por Heinrich Müller (ver fig. 1.27) (Muller, 1858). Este anatomista alemán ilustra de una forma muy aproximada a la actual, la estructura de la zona proliferativa y la transformación hipertrófica de sus células en la zona hipertrófica. También describe la calcificación de la matriz extracelular y la invasión vascular y de células formadoras de hueso desde la zona metafisaria.

Virchow recoge todos los conocimientos expuestos, los amplía y hace la distinción entre el hueso como tejido compuesto por células y matriz calcificada, y el hueso como órgano capaz de realizar varias funciones de forma coordinada, no solo aquellas dependientes del tejido óseo, sino las derivadas de la médula ósea, del periostio, cartílago articular, vasos y nervios (Virchow, 1860).

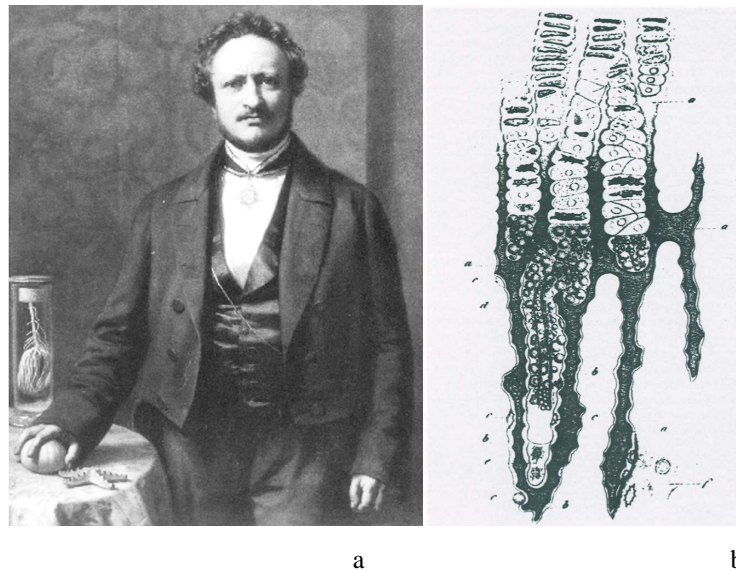


Figura 1.27. Johannes Peter Müller (1801-1858). El anatomista Müller (a) realizó unas ilustraciones muy detalladas de las zonas histológicas de la fisis (b).

La influencia de los factores mecánicos sobre la función de la fisis ha sido estudiada desde las primeras investigaciones sobre el crecimiento óseo. En 1815, se hace la primera referencia a la presión mecánica como el principal factor responsable de los cambios progresivos en el hueso en crecimiento (Howship, 1815). Delpech en su tratado clásico "*De L'Orthomorphie*" relaciona la aparición de deformidades óseas durante el crecimiento con la presión asimétrica sobre las fisis (ver fig. 1.28). El aumento de presión sobre un área de las fisis provocaría un enlentecimiento del crecimiento en dicha área, mientras que la disminución de la presión aumentaría el crecimiento. Así, afirma que el crecimiento del hueso es inversamente proporcional a las presiones aplicadas sobre la fisis (Delpech, 1828).

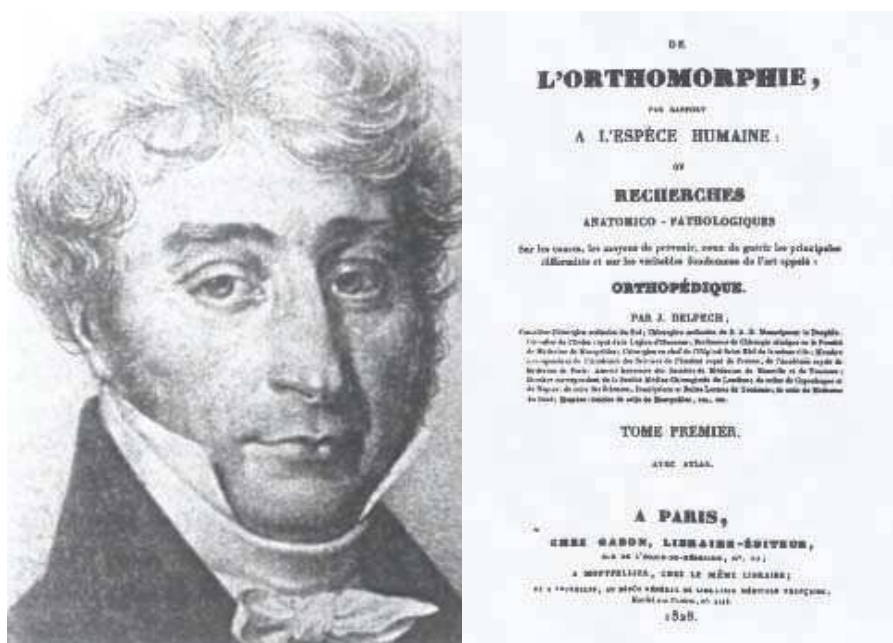


Figura 1.28. Delpech y la "Orthomorphie" (1777-1832). Cirujano francés que creó en Montpellier el primer instituto en Francia dedicado al tratamiento de las deformidades esqueléticas.

En 1862 los cirujanos alemanes Carl Hueter (1838-1882) y Richard von Volkmann (ver fig. 1.29) (1830-1889) describen la existencia de un mayor crecimiento óseo cuando la fisis está sometida a menor compresión y al contrario, como el aumento de las fuerzas de compresión sobre la placa de crecimiento resulta en una disminución del crecimiento óseo (Hueter, 1862; Volkmann, 1862). Estos hallazgos llevaron a la determinación de la ley de Hueter-Volkmann, uno de los principios básicos de la Ortopedia. También cabe

destacar los estudios de Wolff, que relacionan las fuerzas que actúan sobre el hueso con su desarrollo y estructura (Wolff, 1892).



Figura 1.29. Richard Volkmann (1830-1889).

Phemister en 1933 (Phemister et al., 1933) introduce la técnica de realización de un arresto fisario quirúrgico y utiliza este principio para la corrección de disimetrías y deformidades angulares de las extremidades (ver fig. 1.30).

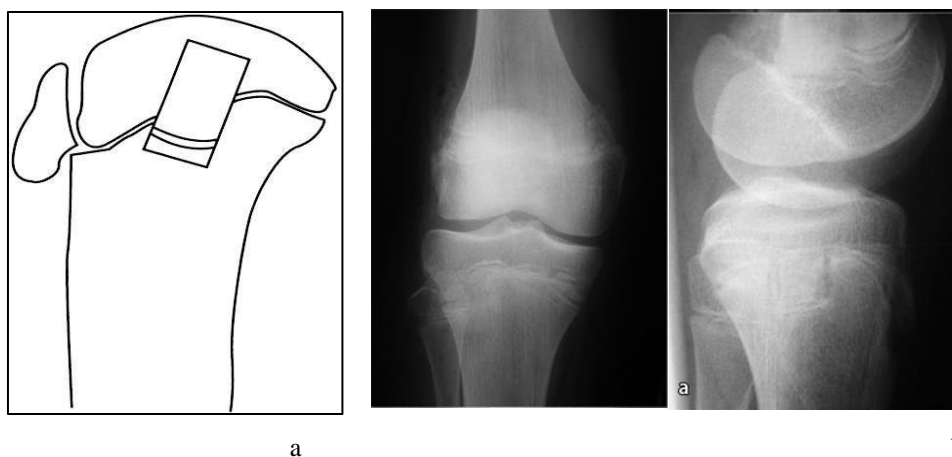


Figura 1.30. Técnica de Phemister. Diagrama que representa el resultado tras extracción de un bloque de epífisis-fisis-metáfisis y reimplantación del mismo tras girarlo 180°, realizado en tibia proximal de conejo. Estudio experimental de Ross y Zion (extraído de Ross et al., 1997) (a) Control radiológico posthemiepifisiodesis medial del fémur distal y tibia proximal según técnica de Phemister en tibia humana (b).

Haas, en 1945, realiza una serie de experimentos cuyo objetivo inicial era estimular el crecimiento en la placa fisaria mediante calor y electrolisis generados por una corriente eléctrica. Para generar dicha corriente utilizó dos metales con diferentes potenciales, durante la realización de estos estudios se dan cuenta que aquellos huesos que habían sido sometidos a un cerclaje a través de la fisis sufrían un enlentecimiento del crecimiento, pero que al retirar el cerclaje el crecimiento volvía a reaparecer. Tras la comprobación de los resultados con diferentes tipos de cerclaje alrededor de la fisis en un modelo animal, utilizó la técnica en humanos para la corrección de dismetrías, concretamente en dos niños afectos de poliomielitis. También en estos estudios se dan cuenta que al utilizar un cerclaje que cruza solo un lado de la fisis se produce una inhibición del crecimiento solo en ese lado, resultando en un crecimiento asimétrico del hueso. Las implicaciones eran importantes, en lugar de intentar calcular el probable futuro crecimiento de las extremidades para decidir el momento exacto para realizar el arresto fisario definitivo, Haas propuso realizar un arresto fisario antes y retirar el cerclaje cuando la deformidad o la dismetría hubieran sido corregidas; es decir, describe los principios de la epifisiodesis y hemiepifisiodesis temporal como contraposición de la epifisiodesis definitiva (ver fig. 1.31) (Haas, 1945). Por todo ello, Haas podría ser considerado el padre de la epifisiodesis temporal.

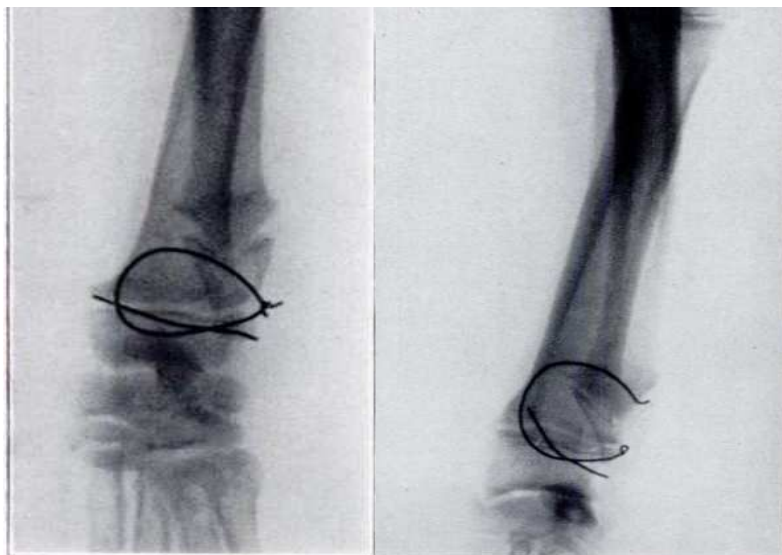


Figura 1.31. Primera epifisiodesis temporal. Rotura del cerclaje de alambre con recuperación del crecimiento normal (extraído de Haas, 1945).

Gelbke desarrolló estudios con un modelo experimental similar al de Haas con el objetivo de resolver la controversia respecto al efecto de las fuerzas de compresión y distracción sobre la fisis (ver fig. 1.32). Llegó a la conclusión de que fuerzas de compresión de intensidad alta y mantenidas en el tiempo provocan un estrechamiento de la placa fisaria, la desestructuran e inhiben el crecimiento. También observa que fuerzas de distracción de alta intensidad y mantenidas en el tiempo tenían un efecto similar a las de compresión (Gelbke, 1951).

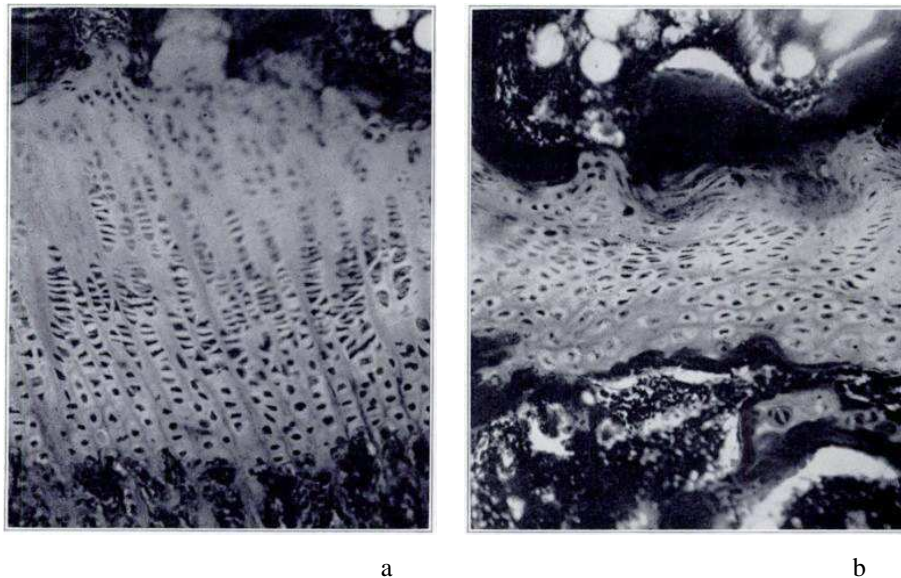


Figura 1.32. Estudios de Gelbke. Gelbke demuestra en su estudio experimental que una fisis (a) sometida a compresión se desestructura y disminuye su altura (b) (extraído de Gelbke, 1951).

En un estudio posterior, realizado en perros, Haas describe por primera vez el uso de grapas para la realización de una epifisiodesis temporal y la colocación de la grapa en un solo lado de la fisis para la hemiepifisiodesis (Haas, 1948). Pero fue Blount (Blount et al., 1949) quien introdujo de manera estandarizada la técnica quirúrgica con el uso de las grapas y determina las indicaciones para su uso clínico en niños (ver fig. 1.33).

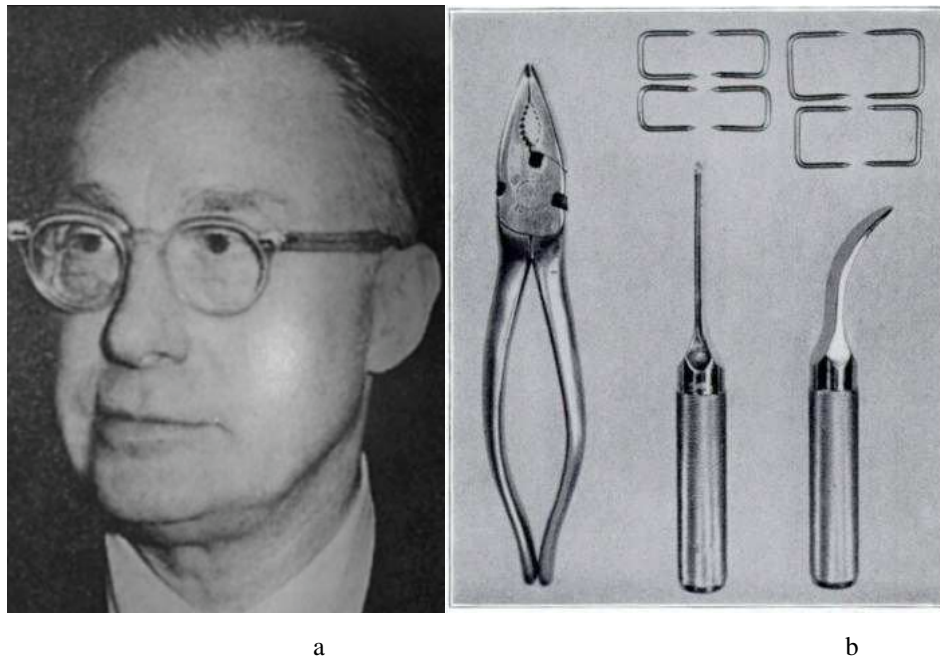


Figura 1.33. Blount y el grapado fisario. Walter Putnam Blount (1900-1992) cirujano ortopédico que desarrolló y aplicó la hemiepifisiodesis temporal con grapas (a). Grapas y material para implantarlas diseñado por Blount (Blount et al., 1949) (b).

A pesar de que las grapas para hemiepifisiodesis se han utilizado ampliamente (Blount et al., 1971; Castañeda et al., 2008; Fraser et al., 1995; Pistevos et al., 1977; Zuege et al., 1979) y sus resultados son previsibles (Mielke et al., 1996), no han estado exentas de complicaciones lo que ha limitado su uso clínico (Fraser et al., 1995).

Estas complicaciones con las grapas ha llevado a los investigadores a buscar otros sistemas de corrección de las deformidades angulares. Metaizeau (ver fig. 1.34) describió un método de hemiepifisiodesis temporal mediante la utilización de tornillos transfisarios percutáneos, aunque la técnica se describió inicialmente para producir una epifisiodesis para el tratamiento de las dismetrías (Metaizeau et al., 1998), también se ha utilizado satisfactoriamente para corregir deformidades angulares.



Figura 1.34. Impulsor del uso de los tornillos transfisarios. J.P. Metaizeau

Otros autores debido a los problemas hallados con la epifisiodesis temporal con grapas propusieron retrasar la corrección de la deformidad hasta una edad más tardía y entonces realizar un arresto definitivo (Bowen et al., 1985 y 1992). Las potenciales ventajas de esta técnica serían evitar el crecimiento de rebote (crecimiento acelerado de la zona sometida a epifisiodesis cuando se retira el implante) y, además, evitar un segundo procedimiento para extraer el material implantado. Sin embargo, la dificultad con esta técnica es que requiere realizarla en el momento preciso, ya que si se realiza antes de hora provocaremos una hipercorrección, y si se realiza demasiado tarde resultará en una corrección insuficiente.

Mientras la mayoría de tratamientos, especialmente en las deformidades angulares, estaban dirigidos a la aplicación de fuerzas de compresión para inhibir el crecimiento de un lado de la fisis, hacia los años 80 se difunde en Europa un tratamiento novedoso denominado distracción fisaria, que se basa en aplicar una fuerza de distracción sobre la fisis mediante la utilización de un fijador externo y de esta manera corregir progresivamente la deformidad angular. Este método solo puede realizarse en pacientes inmaduros donde la fisis no se ha cerrado y su principal riesgo es la lesión definitiva de la fisis secundaria a la epifisiolisis, resultando en un cierre definitivo de la placa de crecimiento (Monticelli y Spinelli, 1981a, 1981b; De Bastiani et al., 1986; Cañadell et al., 1992).



Figura 1.35. Impulsor de la distracción fisaria. Profesor J. Cañadell (1923-2014) desarrolló el tratamiento de las deformidades angulares mediante distracción fisaria.

En la búsqueda de un método más fisiológico y seguro para el tratamiento de las deformidades angulares en niños, Stevens (ver fig. 1.36) introdujo y desarrolló el método de crecimiento guiado con la placa en ocho (ver figs. 1.37 y 1.38) (Stevens et al., 2006).



Figura 1.36. Inventor de la placa en ocho. Peter Stevens. Inventor y desarrollador de la hemiepifisiodesis con placa en ocho.

Stevens refiere que la placa en ocho trabaja como un sistema de banda a tensión, evitando la compresión de la fisis, lo que causaría una corrección angular más rápida que la producida por las grapas o por los tornillos transfisarios, cuyo mecanismo de acción se basa en producir compresión.

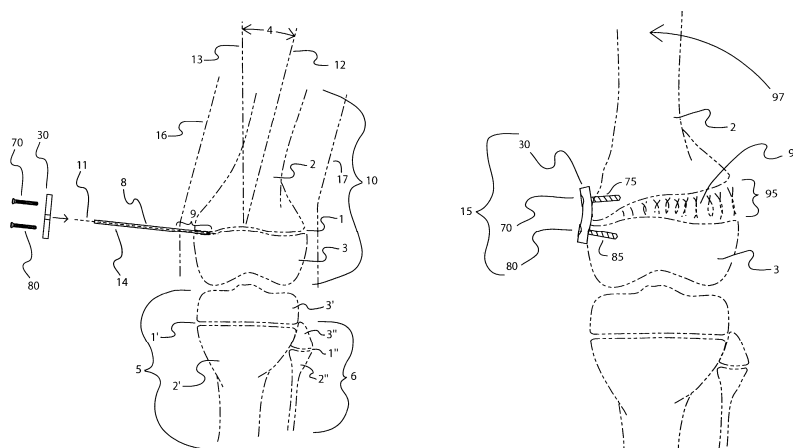


Figura 1.37. Desarrollo de la placa en ocho 1. Diagramas de la patente del sistema de placa en ocho con su mecanismo de acción. (Stevens PM y Justin D, 2002)

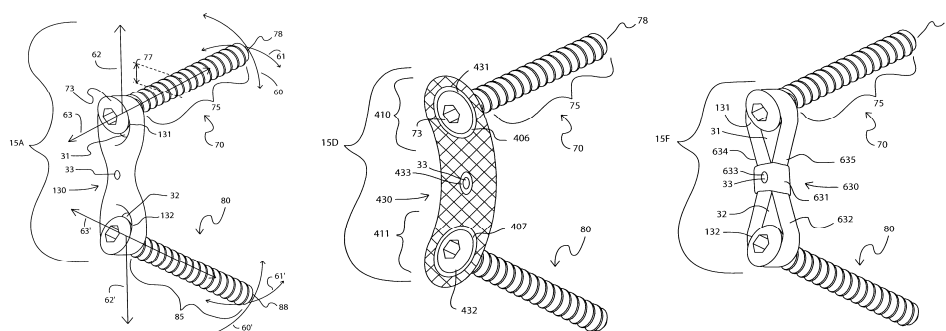


Figura 1.38. Desarrollo de la placa en ocho 2. Diagramas de la patente del sistema de placa en ocho con diferentes modelos de implante. (Stevens PM y Justin D, 2002)

En la actualidad el tratamiento mas aceptado de las deformidades angulares en el esqueleto inmaduro es la hemiepifisiodesis temporal utilizando diferentes implantes: grapas, placa en ocho (y similares) y tornillos transfisarios; la selección del implante, dependerá de la preferencia del cirujano y de la disponibilidad local (parámetros económicos y geográficos).

1.2.2. EL CRECIMIENTO GUIADO

La capacidad de crecimiento del hueso del niño y adolescente, ofrece la oportunidad única de corregir deformidades y dismetrías utilizando la manipulación de ese crecimiento para conseguir la corrección. Aunque la manipulación por estimulación del crecimiento es técnicamente posible, la mayoría de métodos se basan en bloquear el crecimiento de una zona de manera que al crecer las zonas opuestas se consiga la corrección de la deformidad, o bien el bloqueo completo del crecimiento temporalmente, consiguiendo igualar la longitud de los miembros. La capacidad plástica del hueso en crecimiento cuando es sometido a la aplicación de fuerzas externas es uno de los principios más antiguos de la ortopedia, y ha sido utilizado como base de muchos de los tratamientos descritos. El concepto de la corrección de una deformidad mediante manipulación del crecimiento del hueso es muy atractiva, no solo por la progresividad de la corrección que permite la adaptación de los tejidos de alrededor a la nueva situación, sino también porque permite en muchas ocasiones realizarlo utilizando procedimientos no invasivos o mínimamente invasivos .

El objetivo final de guiar el crecimiento es alcanzar una morfología ósea y articular normal al final del crecimiento esquelético, de manera que permita la correcta función del sistema musculoesquelético.

Métodos no invasivos de crecimiento guiado

Aunque en esta tesis utilizaremos el concepto de crecimiento guiado asociado a una técnica mínimamente invasiva, existen otros tratamientos basados en este principio que no son invasivos. Entre estos métodos cabe destacar: la técnica de Ponseti para el tratamiento del pie zambo, los corsés de yeso seriados para la corrección de la escoliosis infantil y el arnés de Pavlik para el tratamiento de la displasia del desarrollo de la cadera. La eficacia de los tres tratamientos mencionados se basa principalmente en la plasticidad ósea en los niños de más corta edad.

El método de Ponseti consiste en la corrección paulatina de las distintas deformidades que conforman el pie zambo (cavo, varo, aducto y equino) mediante una serie de manipulaciones ordenadas seguidas de la aplicación de yesos seriados para mantener la

posición obtenida mediante manipulaciones (ver fig. 1.39). El principio teórico de la técnica se basa en aplicar sobre las partes blandas y los huesos unas fuerzas mecánicas, que resultaran en que el crecimiento del pie lleve a una corrección de su morfología y de la relación entre los huesos que lo componen (Ponseti, 1972).



Figura 1.39. Crecimiento guiado del pie zambo. Podemos observar la secuencia fotográfica de la corrección progresiva del pie zambo secundaria al crecimiento guiado mediante yesos según la técnica de Ponseti.

La corrección de la escoliosis infantil mediante corsés seriados se basa en los mismos principios de crecimiento guiado mediante la aplicación de estímulos mecánicos en la pared torácica a través de un yeso. En esta técnica se aplican fuerzas de tracción, desrotación y flexión sobre la columna para conseguir la corrección de deformidades existentes, el mecanismo de aplicación de las fuerzas es a través de la utilización de corsés seriados de inmovilización (ver fig. 1.40). Mehta relacionó la obtención de buenos resultados con la edad y la magnitud de la deformidad al inicio del tratamiento, cuando menor eran la edad y la deformidad, mejores resultados fueron obtenidos (Mehta, 2005).

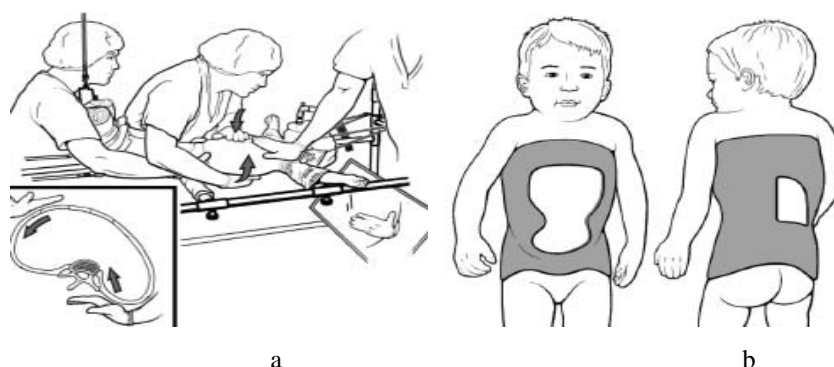


Figura 1.40. Crecimiento guiado de la escoliosis. Aplicación de corsé de yeso correctivo bajo anestesia general (a) y resultado una vez colocado (b) (Modificado de Sanders et al., 2009).

El tratamiento de la displasia del desarrollo de la cadera con el arnés de Pavlik sigue los principios del crecimiento guiado pero a diferencia de la técnica de Ponseti y de los corsés seriados, no consiste en una secuencia de manipulación y aplicación de yesos, sino en el centrado de la cabeza femoral en el acetábulo mediante un arnés que permite la movilidad de la cadera dentro de unos límites (ver fig. 1.41). La reducción concéntrica de la cabeza femoral guía el crecimiento del acetábulo, sobretodo le da profundidad, hacia una morfología normal. El arnés de Pavlik muestra su mayor efectividad y está indicado en menores de 6 meses de edad. En un estudio multicéntrico europeo se encontró que el 95% de las caderas displásicas eran normales al final del tratamiento, y el 80% de las caderas luxadas se redujeron con el uso del arnés (Grill et al., 1998)



Figura 1.41. Crecimiento guiado de la displasia de cadera. Lactante de 4 meses afecto de displasia de cadera tratada con arnés de Pavlik.

Métodos invasivos de crecimiento guiado

Se consideran invasivos a aquellos métodos de crecimiento guiado, en que es necesario algún tipo de acto quirúrgico para aplicar los principios del crecimiento guiado. La mayoría de estos tratamientos se basan en manipular el crecimiento de las fisis para corregir tanto diferencias de longitud de las extremidades (dismetrías), como deformidades angulares en el esqueleto inmaduro. Para conseguir guiar el crecimiento de la fisis se utilizan implantes cuya función es frenar temporal o definitivamente el crecimiento de la placa fisaria mediante la aplicación de fuerzas no fisiológicas. Dependiendo de que el tratamiento provoque la detención del crecimiento en toda o solo en una parte de la fisis, hablaremos

de epifisiodesis (arresto completo) o de hemiepifisiodesis (arresto parcial) respectivamente.

La epifisiodesis se utiliza fundamentalmente para el tratamiento de las dismetrías y se basa en frenar el crecimiento de uno o más huesos mediante el bloqueo de la/s fisis de la extremidad más larga, de manera que al persistir el crecimiento de la extremidad más corta permita disminuir o igualar la diferencia de longitud entre ambas extremidades (ver fig. 1.42).



Figura 1.42. Crecimiento guiado de las dismetrías. Dismetrías de extremidades inferiores tratadas mediante epifisiodesis temporal femoral y tibial con implantes, de izquierda a derecha: con grapas (a), con placas en ocho (b) y con tornillos transfisarios (c).

La corrección de deformidades angulares en el plano coronal de la rodilla es la indicación más frecuente de crecimiento guiado con implantes. El apartado del tratamiento del genu varo y genu valgo mediante la utilización de la hemiepifisiodesis temporal, tanto con placa en ocho como grapas, es ampliamente descrito y discutido en otros apartados de la presente tesis, ya que forma parte de la base de esta tesis y por lo tanto no se discutirá en esta sección.

Las deformidades de la rodilla en el plano sagital también se pueden corregir mediante crecimiento guiado (ver fig. 1.43). La colocación de dos placas en ocho (o unas grapas) bloqueando la parte anterior de la fisis distal del fémur es efectiva para la corrección de ciertas deformidades fijas en flexo de la rodilla (Klatt et al., 2008).

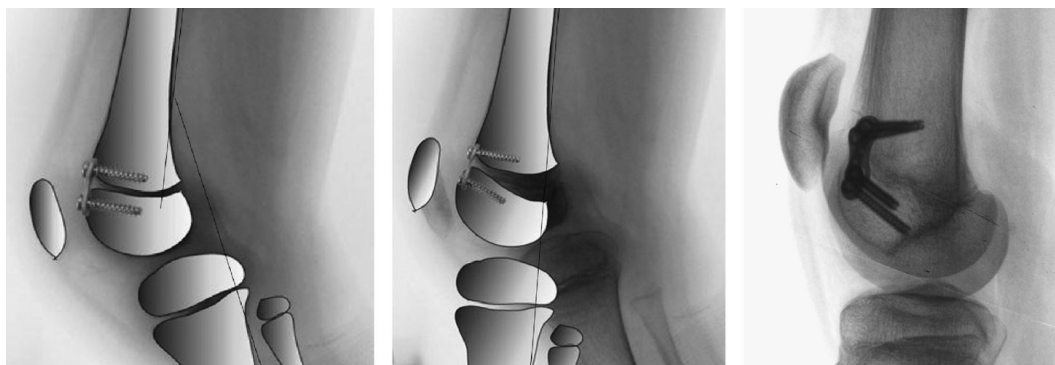


Figura 1.43. Hemiepifisiodesis anterior de rodilla. Representación gráfica del crecimiento guiado con placas en ocho para la corrección del flexo de rodilla.

Otras aplicaciones frecuentes del crecimiento guiado mediante hemiepifisiodesis comprenden la corrección de la deformidad del tobillo en varo o valgo en los niños. Existen diversas técnicas para conseguir la corrección que incluyen desde el uso de grapas, así como la placa en ocho, o el tornillo transfisario en maleolo tibial (ver fig.1.44). Diferentes series publicadas no han sido capaces de hallar diferencias en la capacidad de corrección entre los diferentes sistemas (Stevens et al., 2011; Driscoll et al., 2014).

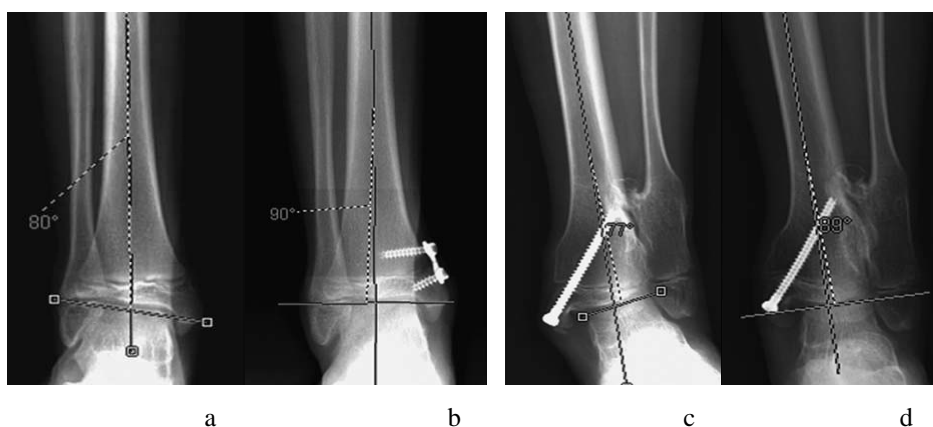


Figura 1.44. Hemiepifisiodesis del tobillo. Aplicación del crecimiento guiado en la corrección de la deformidad en valgo del tobillo (a) : hemiepifisiodesis con placa en ocho (b) y hemiepifisiodesis con tornillo transfisario (c y d).

En el pie, la deformidad del hallux valgus en el niño ha sido objetivo de tratamientos basados en el crecimiento guiado. Desde una primera publicación de hemiepifisiodesis con grapas del primer metatarsiano (Ellis, 1951) a otras con variantes de dicha técnica (ver fig. 1.45) (Wertheimer, 1990; Seiberg, 1994).

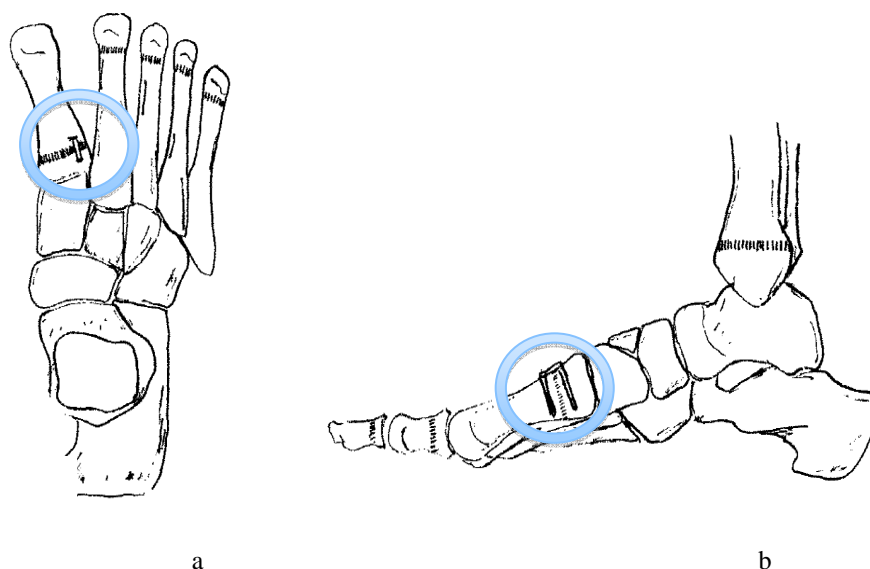


Figura 1.45. Hemiepifisiodesis del pie. Crecimiento guiado del hallux valgus mediante hemiepifisiodesis con grapa, visión anteroposterior (a) y visión de perfil (b) (Modificado de Wertheimer, 1990).

En la cadera se ha estudiado la aplicación del crecimiento guiado de forma experimental en un modelo animal (McCarthy et al., 2010) y más recientemente se ha utilizado la placa en ocho para frenar el crecimiento del trocánter mayor en niños con enfermedad de Perthes, y de esta manera evitar el sobrecrecimiento relativo del trocánter con respecto a la cabeza femoral evitando así la insuficiencia de la musculatura abductora de la cadera y sus consecuencias clínicas (ver fig. 1.46). La ventaja de esta técnica sería conseguir evitar cirugías más agresivas como la transferencia del trocánter mayor o la osteotomía intertrocantérea en un futuro próximo (Stevens et al., 2014).

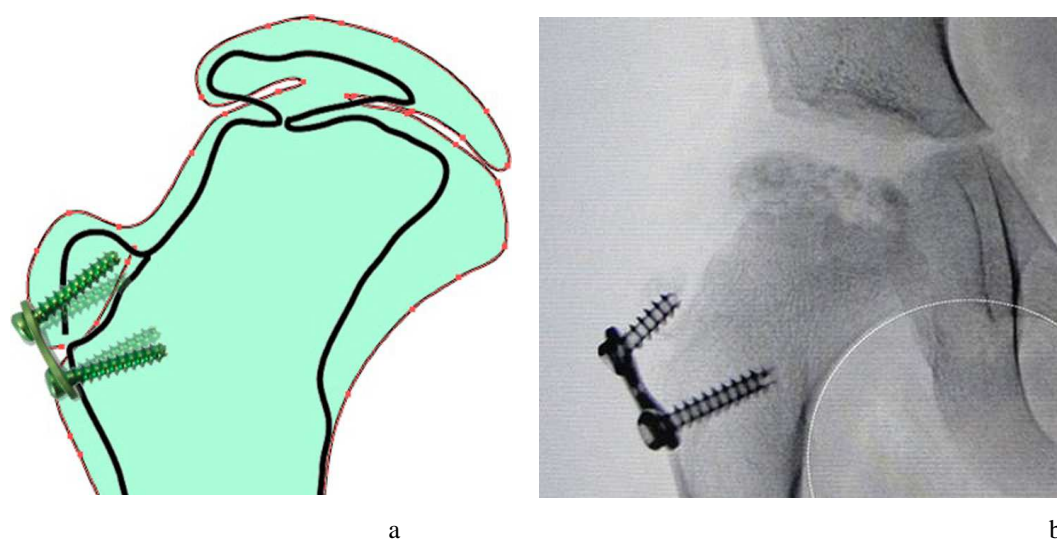


Figura 1.46. Crecimiento guiado en el Perthes. Representación gráfica del crecimiento guiado del trocánter mayor y su influencia en el desarrollo del fémur proximal (a). Radiografía de cadera de un paciente de 9 años de edad con enfermedad de Perthes y epifisiodesis temporal con placa en ocho del trocánter mayor (b) (Modificado de Stevens et al., 2014).

1.2.3. HEMIEPIFISIODESIS TEMPORAL VS DEFINITIVA

El crecimiento guiado, como tratamiento corrector de las deformidades en el niño, tiene sus indicación más frecuente en el tratamiento de las deformidades en genu varo y del genu valgo, el procedimiento que se realiza se denomina hemiepifisiodesis. La etimología del término hemiepifisiodesis hace referencia a hemi-mitad (ημι), epi-sobre (επι), fisis-zona de crecimiento (φυσις), desis-fijación (δεσις), es decir, el concepto de hemiepifisiodesis hace referencia a frenar el crecimiento de la placa de crecimiento de forma asimétrica. Según la reversibilidad de dicho frenado fisario, se clasifican las hemiepifisiodesis en dos grandes grupos: la hemiepifisiodesis definitiva y la hemiepifisiodesis temporal.

Hemiepifisiodesis definitiva

La hemiepifisiodesis definitiva consiste en lesionar de forma irreversible un lado de la fisis para que la zona fisaria no dañada corrija con su crecimiento la deformidad coronal.

La introducción de las técnicas percutáneas ha hecho más simple y ha dejado obsoleta la técnica de epifisiodesis abierta introducida por Phemister en 1933. La mayoría de las

técnicas actuales son percutáneas aunque basadas en el mismo principio de inducir la formación de un puente óseo a través de la fisis. Existen varias técnicas todas ellas muy similares, la primera técnica fue descrita por Bowen que realizaba un curetage del tercio externo o interno de la fisis dependiendo del tipo de deformidad a corregir, varo o valgo. Se han descritos otras variantes utilizando sistemas motorizados mediante uso de fresa o brocado (ver figs. 1.47 y 1.48) (Ogilvie et al., 1990).

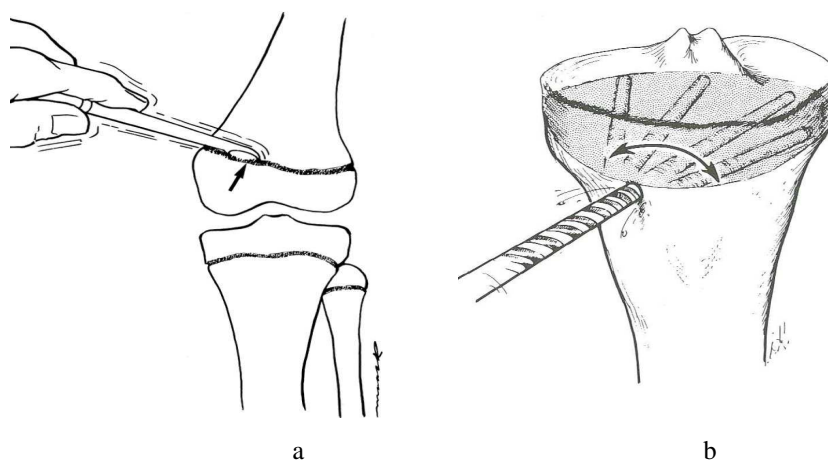


Figura 1.47. Hemiepifisiodesis definitiva 1. Hemiepifisiodesis definitiva con cucharilla del fémur distal (a) y de la tibia proximal con broca (b).

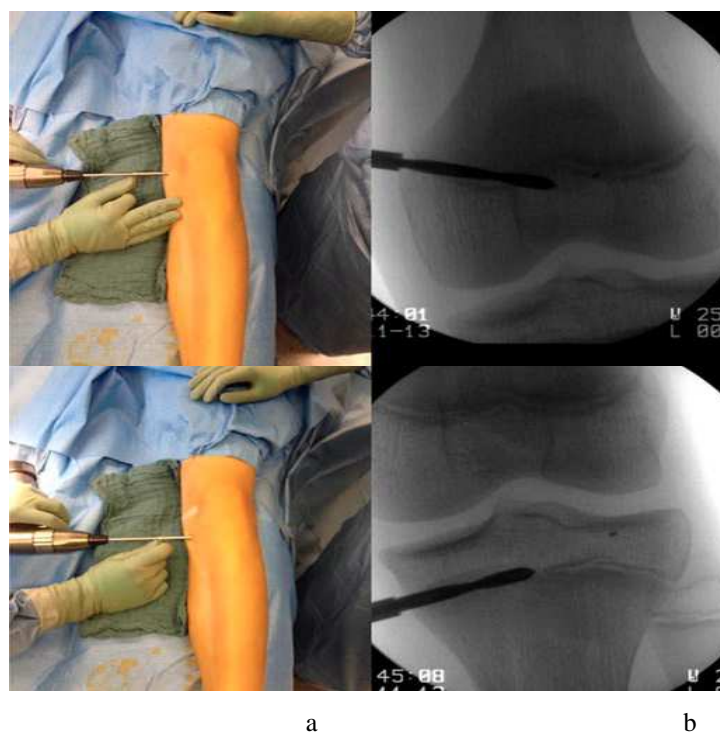


Figura 1.48. Hemiepifisiodesis definitiva 2. Fotos quirúrgicas (a) y control de escopia intraoperatorio (b) de hemiepifisiodesis medial definitiva con broca del fémur y la tibia.

El problema principal de la hemiepifisiodesis definitiva es la elección del momento de realizar la intervención, si la cirugía se realiza prematuramente supondrá una sobrecorrección de la deformidad creándose una deformidad contraria irreversible y que precisará de una osteotomía para su corrección. Por el contrario el retraso de la cirugía respecto al momento ideal supondrá una corrección insuficiente con consecuencias similares. Para decidir el momento de la hemiepifisiodesis definitiva solo existe el método de Bowen que relaciona la deformidad angular respecto al crecimiento pendiente, intentando predecir la progresión de la deformidad (ver fig.1.49) (Bowen et al.,1992; Inan et al.,2007).

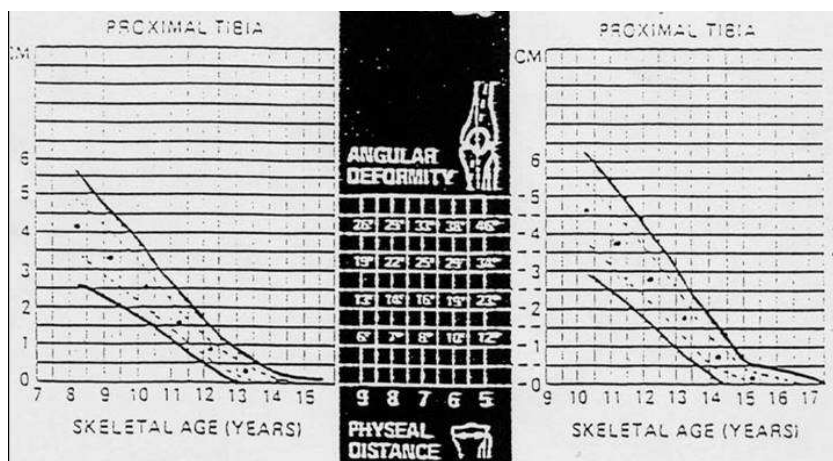


Figura 1.49. Sistema de Bowen. Sistema de cálculo basado en las cartas de Green-Anderson, utilizado para decidir el momento de la intervención.

Debido a los errores del sistema de cálculo para hallar el momento adecuado de la cirugía (Little et al.,1996), la hemiepifisiodesis definitiva ha quedado relegada al tratamiento de algunos adolescentes.

A diferencia de los sistemas de hemiepifisiodesis temporal que precisan de la aplicación de unos implantes en la zona, para realizar la hemiepifisiodesis definitiva no es necesaria la utilización de implantes y, por ese motivo, una de sus ventajas es que hace innecesaria una segunda intervención para retirar dichos implantes.

Hemiepifisiodesis temporal

La hemiepifisiodesis temporal es un tratamiento quirúrgico dirigido a las deformidades angulares que se basa en detener el crecimiento de forma asimétrica durante un tiempo limitado mediante la aplicación de un implante y, una vez conseguida la corrección de la deformidad, se retira el implante para que vuelva a reanudarse el crecimiento.

El implante/s se coloca siempre en el lado convexo de la deformidad, con fijación a ambos lados de la fisis, es decir a la epífisis y a la metáfisis. Al inhibir el crecimiento de la fisis en el lado convexo de la deformidad, y mientras se permite que siga creciendo en el lado cóncavo, resultará en una corrección progresiva de la deformidad.

Según el tipo de implante, este puede transmitir las fuerzas a la fisis puenteándola pero sin invadirla (grapa, placa en ocho) (ver fig.1.50), o bien puede atravesarla provocando la restricción del crecimiento de forma directa (tornillos transfisarios) (ver fig.1.51).

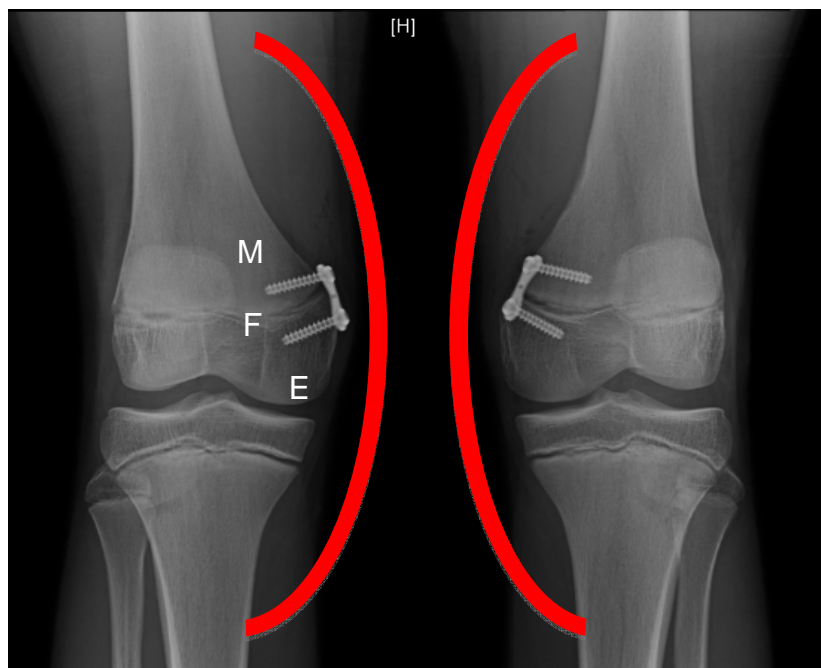


Figura 1.50. Hemiepifisiodesis temporal extrafisaria. Se puede observar en la radiografía el implante (placa en ocho) colocado en el lado convexo de la deformidad (genu valgo), anclado en la metáfisis (M) y en la epífisis (E), y puenteando la fisis (F) sin invadirla.

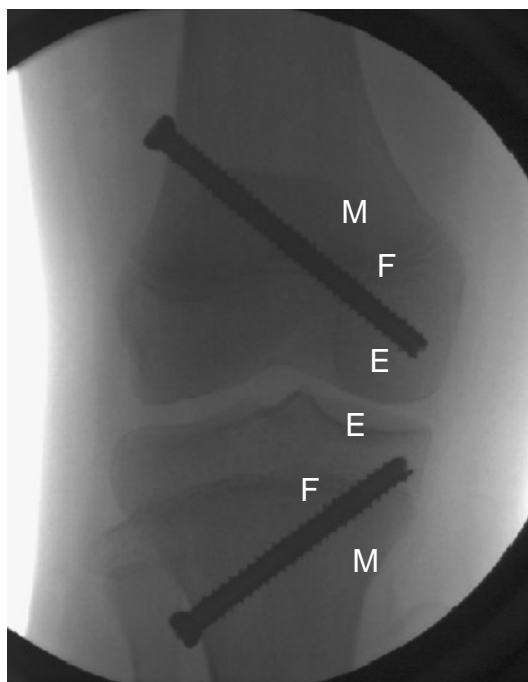


Figura 1.51. Hemiepifisiodesis temporal transfisaria. Se puede observar en la radiografía los tornillos atravesando la fisis (F) en el lado convexo de la deformidad (genu valgo), y anclados en la metáfisis (M) y en la epífisis (E) por sus espiras.

La presencia de fisis abiertas durante un tiempo suficiente es una condición indispensable para poder realizar la hemiepifisiodesis temporal independientemente del dispositivo seleccionado. Para que se cumpla la temporalidad del efecto de hemiepifisiodesis, una vez retirado el implante y liberada la fisis de las fuerzas a las que estaba sometida, la fisis debería tener la capacidad de reiniciar el crecimiento. La excepción serían aquellos casos en los que coincide el final de la corrección con el final del crecimiento de la fisis en la que se ha aplicado el implante.

La ventaja principal de la hemiepifisiodesis temporal respecto a la definitiva es que puede realizarse a cualquier edad durante el crecimiento y no requiere de cálculos exactos (a diferencia de la hemiepifisiodesis definitiva) siempre y cuando la placa de crecimiento tenga crecimiento remanente suficiente para que se pueda corregir la deformidad (ver tabla 1.4).

	Hemiepifisiodesis temporal	Hemiepifisiodesis definitiva
Edad	Crecimiento remanente	Cálculo exacto Crecimiento remanente
Severidad	++	+
Riesgo hipercorrección	+	++
Riesgo hipocorrección	+	++
Precisa 2ª intervención	Si	No

Tabla 1.4. Comparativa hemiepifisiodesis temporal VS definitiva.

El tiempo necesario para corregir la deformidad dependerá sobretodo de tres factores: el grado de deformidad, la velocidad de crecimiento de la placa de crecimiento involucrada y el tiempo de crecimiento que le queda a dicha placa de crecimiento. Es fundamental tras la cirugía hacer un seguimiento estrecho del paciente con visitas seriadas para controlar la progresión de la corrección y así evitar el riesgo de provocar una sobrecorrección que pudiera resultar en una deformidad de signo contrario a la que intentamos corregir (ver fig. 1.52).

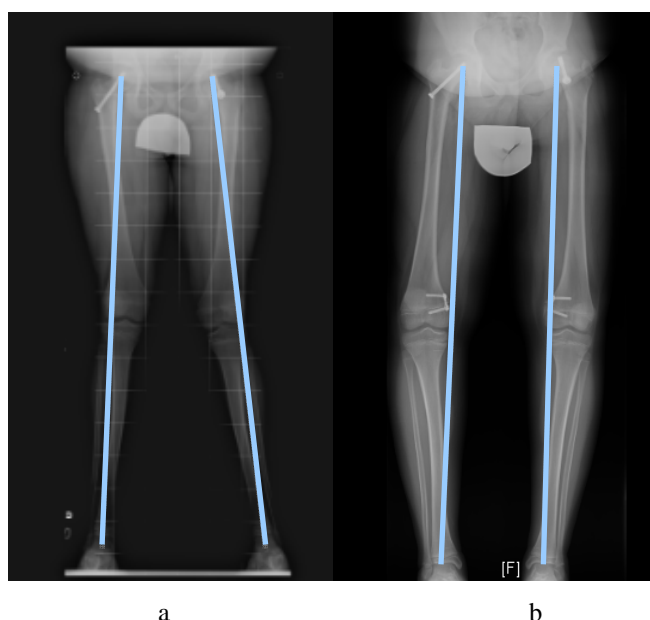


Figura 1.52. Hipercorrección en la hemiepifisiodesis temporal. Telerradiografía preoperatoria de un niño con genu valgo (a) que a los 9 años y 3 meses se le realizó una hemiepifisiodesis con placas en ocho. El paciente no acudió al seguimiento, reapareciendo al 18º mes postoperatorio, observándose clínicamente un genu varo. En la telerradiografía se observa una hipercorrección en varo (b).

Cuando el tratamiento se realiza demasiado próximo al cierre fisario y/o la velocidad de crecimiento es lenta, la corrección de la deformidad obtenida puede ser insuficiente (ver fig. 1.53). La principal contraindicación para la hemiepifisiodesis temporal es cuando la placa de crecimiento está cerrada o cerca del cierre.

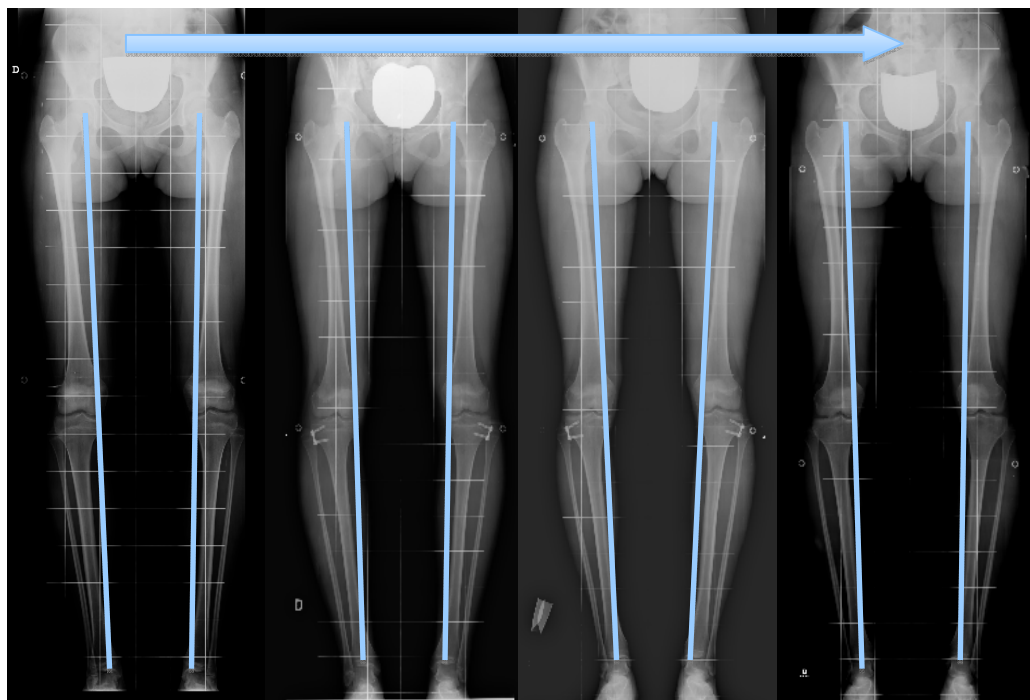


Figura 1.53. Hipocorrección en la hemiepifisiodesis temporal. Telerradiografías de niña de 11 años y 3 meses de edad postpuberal (edad ósea de 13 años y fisis radiológicamente abiertas pero menarquia a los 11 años.) con genu varo tratado con hemiepifisiodesis temporal con *placa en ocho* en tibia. En las telerradiografías seriadas de control se puede observar la falta de corrección de la deformidad con el inicio del cierre radiológico de las fisis a los 6 meses y el cierre definitivo al año de la intervención.

1.2.4. HEMIEPIFISIODESIS TEMPORAL CON GRAPAS

Como ya se ha comentado, Haas fue el primero en proponer la epifisiodesis reversible como tratamiento de las deformidades angulares, pero son Blount y Clarke, quienes en 1949 presentan los primeros resultados clínicos del retraso controlado del crecimiento mediante grapado fisario (Blount et al., 1949).

Blount es el gran precursor de la hemiepifisiodesis temporal con grapas como tratamiento de las deformidades angulares. Este autor establece y describe una técnica quirúrgica de hemigrapado fisario y establece las indicaciones para su uso.

Mecanismo de acción

El hemigrapado fisario temporal consiste en anclar la metáfisis con la epífisis en el lado convexo de la placa de crecimiento mediante la utilización de grapas, de manera que bloquearán el crecimiento fisario en ese lado, mientras permite el crecimiento en el lado opuesto (ver fig. 1.54). Esto sucede porque la grapa produce fuerzas de compresión sobre la fisis inhibiendo su crecimiento en la zona de aplicación del implante. La grapa es un implante rígido que se opone a las fuerzas de distracción del crecimiento y por su rigidez actúa como un implante a compresión, aplicando la compresión al menos inicialmente a lo largo de la longitud de las patas de la grapa (ver fig.1.63).

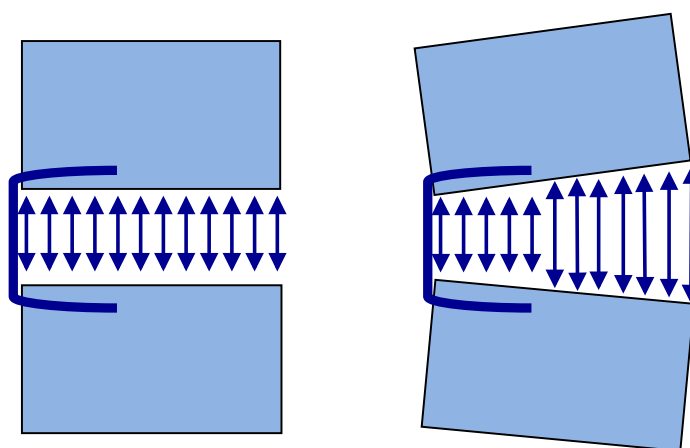


Figura 1.54. Mecanismo de acción de las grapas. Efecto de compresión de las grapas sobre la placas de crecimiento.

Técnica quirúrgica

Las grapas se pueden colocar a nivel del fémur distal, o de la tibia proximal o en ambos según donde se localice la deformidad, el grado de la deformidad, y el crecimiento remanente.

Las grapas se colocan normalmente bajo control con intensificador de imágenes. Tras la localización de la fisis, se introducen las grapas con su patas dispuestas paralelamente a la placa de crecimiento y centradas en el plano sagital para evitar provocar deformidades iatrogénicas (recurvatum o antecurvatum). En el fémur distal se colocarán normalmente 3 grapas, empezando por la grapa central y a continuación procederemos a la colocación de una grapa anterior y una posterior aproximadamente a la altura de un tercio entre la grapa central y el borde anterior y la posterior con una técnica similar. Las patas de grapa apuntarán siempre hacia el centro de manera que en la visión sagital las patas de las tres grapas sean convergentes. Las grapas se colocarán siempre en situación extraperióstica para evitar la lesión definitiva de la placa de crecimiento. Aykut demostró experimentalmente que en los conejos en los que se realizó un grapado subperióstico se lesionó de forma irreversible la fisis con la aparición de un puente óseo (Aykut et al., 2005)

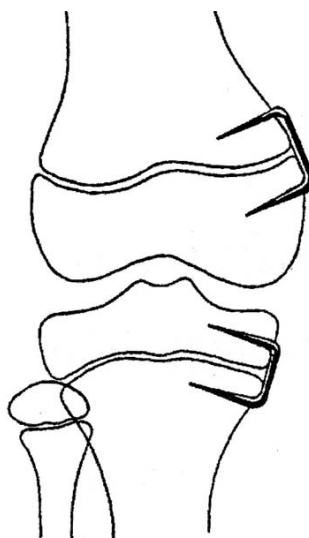


Figura 1.55. Hemiepifisiodesis rodilla con grapas. Esquema de hemiepifisiodesis temporal con grapas de la fisis distal del fémur y proximal de la tibia.

Seguimiento

Tras la cirugía se realizarán controles periódicos, en general cada tres meses (Pistevos et al., 1971), para vigilar la progresiva corrección de la deformidad y programar la retirada de las grapas al alcanzar un normoeje mecánico de las extremidades. Una vez alcanzada la corrección se procederá de manera preferente a la retirada de las grapas, para evitar que se produzca una hipercorrección. Al retirar las grapas una vez mas iremos con cuidado de no lesionar el periostio por los motivos ya mencionados. Hay cirujanos que aconsejan la sobrecorrección de la deformidad antes de retirar las grapas para evitar que con la aparición del efecto rebote (sobrecrecimiento que aparece inmediatamente tras la retirada de los implantes) se pierda corrección.

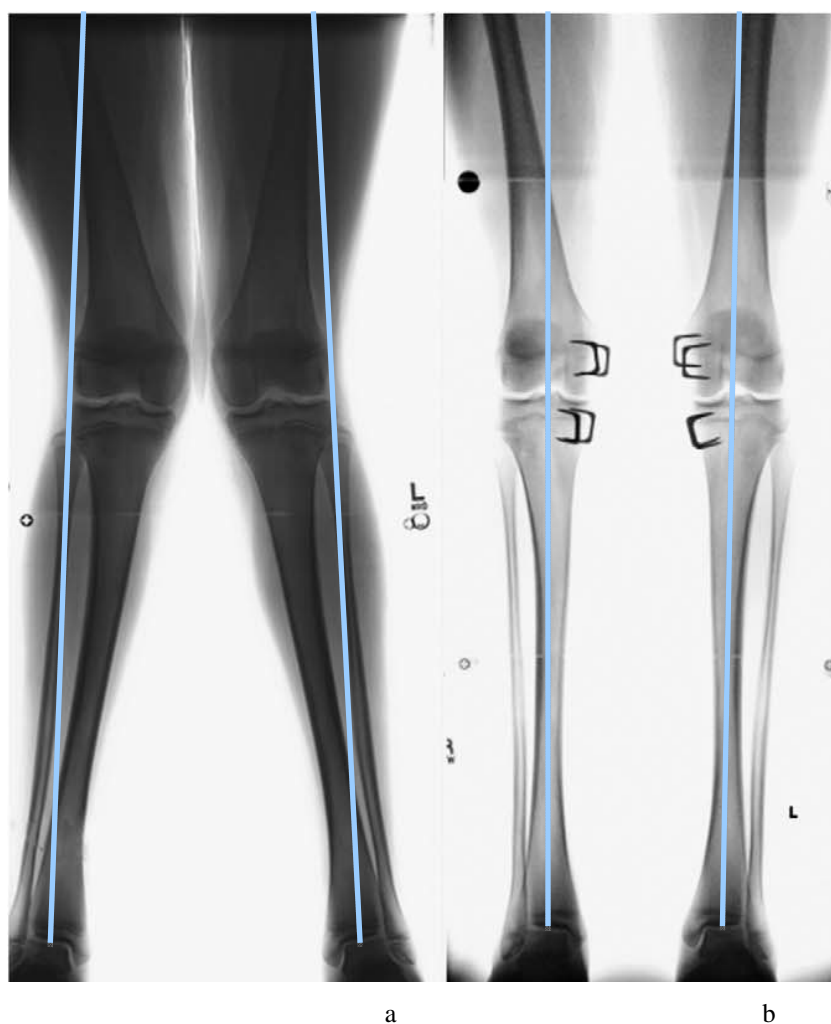


Figura 1.56. Hemiepifisiodesis con grapas en el genu valgo. Genu valgo (a) corregido tras hemigrapado fisario temporal del femur distal y tibia proximal (b).

Ventajas

La grapa fue el primer implante que se aplicó en la práctica clínica para inhibir el crecimiento de la placa de crecimiento de forma reversible.

Con respecto a los métodos de hemiepifisiodesis definitiva presenta claras ventajas, relacionadas con la determinación del tiempo de la cirugía, ya que la intervención teóricamente puede realizarse de manera más temprana de manera que nos aseguremos que siempre quedará tiempo remanente de crecimiento para la corrección. Por lo tanto, la decisión del momento de intervenir no será crítica y la probabilidad de obtener una corrección insuficiente o excesiva será menor con este método (ver tabla 1.4).

Respecto al tratamiento con osteotomías, es evidente por la envergadura de la cirugía que el hemigrapado fisario presenta menos complicaciones además de permitir la movilización de la rodilla y la carga de manera inmediata.

Un último factor no desdeñable, es el económico, así mientras los nuevos métodos de hemiepifisiodesis como la placa en ocho tienen un coste elevado, las grapas son mucho más baratas y representan un método de fijación mucho más económico, obteniendo en la mayoría de casos resultados equivalentes (la placa tiene un coste entre 7 y 10 veces superior según los países).

Inconvenientes

Las grapas a pesar de su efectividad para la corrección de las deformidades pueden presentar varios tipos de complicaciones.

Deformación y/o rotura del implante

En las primeras series clínicas era muy frecuente la rotura de las grapas, por el uso de implantes de acero no reforzados (Brockway et al., 1954); para evitar esto Blount cambió el material de las grapas, acero inoxidable por Vitalium (Cr,Mo,Ni,Co) y reforzó los codos de la grapa para evitar que se pudieran abrir los brazos de la grapa. Además para asegurar la consistencia del montaje aconsejó el uso de 3 grapas en el fémur distal y de dos en la tibia proximal (Blount et al., 1971).

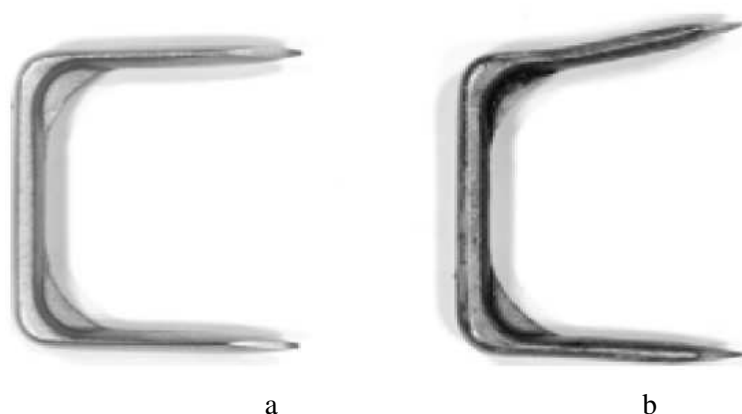


Figura 1.57. Deformación de la grapa. Aspecto de la grapa preoperatorio (a) y después de dos años implantada podemos observar la deformación de la grapa, separándose los brazos a pesar de los refuerzos en los codos de la grapa (b).

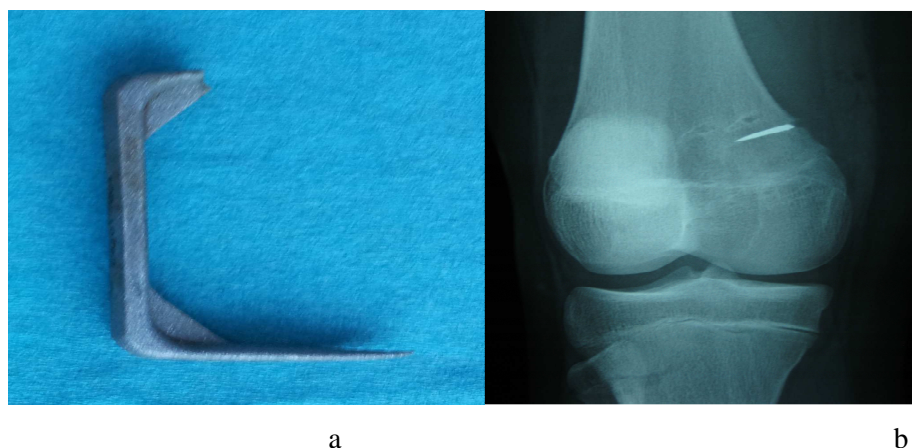


Figura 1.58. Rotura de la grapa. Ejemplo de rotura de una grapa a nivel del margen de uno de los refuerzos (a). En el control radiológico postextracción se observa el fragmento de la grapa en la metáfisis distal del fémur (b).

Extrusión de las grapas

Una de las complicaciones frecuentes es la movilización de las grapas de su zona de implantación inicial (Pistevos et al., 1971). Esto sucede más a menudo en los pacientes más jóvenes. Aunque la edad clásica del hemigrapado es a partir de los 10 años de edad, en ciertas circunstancias el tratamiento se ha llevado a cabo en niños muy pequeños y en estos pacientes existe el riesgo de que una de las patas de la grapa quede anclada en el cartílago en lugar de en el hueso, haciendo que la extrusión de la grapa sea habitual tras un periodo corto de tiempo (Mielke et al., 1996). También se han descrito migraciones de las grapas en niños mayores en fases de crecimiento próximas al cierre fisario, probablemente por la mayor demanda mecánica (ver fig.1.59) (Jelinek et al., 2011).



Figura 1.59. Extrusión de la grapa. Radiografía anteroposterior de rodilla donde se observa la migración de las grapas del fémur. No supuso una alteración en la corrección final ya que las placas de crecimiento se habían cerrado y el eje mecánico final fue correcto.

Malposición de la grapa

La mala posición de la grapa no es infrecuente durante la hemiepifisiodesis, especialmente durante su realización en la fisis distal del fémur. Los motivos son varios, primero por la forma anatómica de la fisis distal del fémur, estando sus extremos en el plano coronal situados más proximales que la porción central de la fisis; segundo, porque la fisis tiene una forma irregular con múltiples ondulaciones que puede provocar que lesionemos de manera inadvertida una porción de la fisis (ver fig. 1.60). Otros motivos de emplazamiento inadecuado están relacionados con el estrechamiento de la metáfisis distal del fémur en su porción posterior que provoca que con frecuencia la grapa posterior se coloque con su pata superior enterrada en los tejidos blandos en lugar de en el hueso.

También podemos tener problemas de colocación de las grapas en la tibia proximal con la posible penetración de la pata superior de la grapa dentro de la articulación de la rodilla debido al menor tamaño de la epífisis tibial superior (ver fig. 1.60).

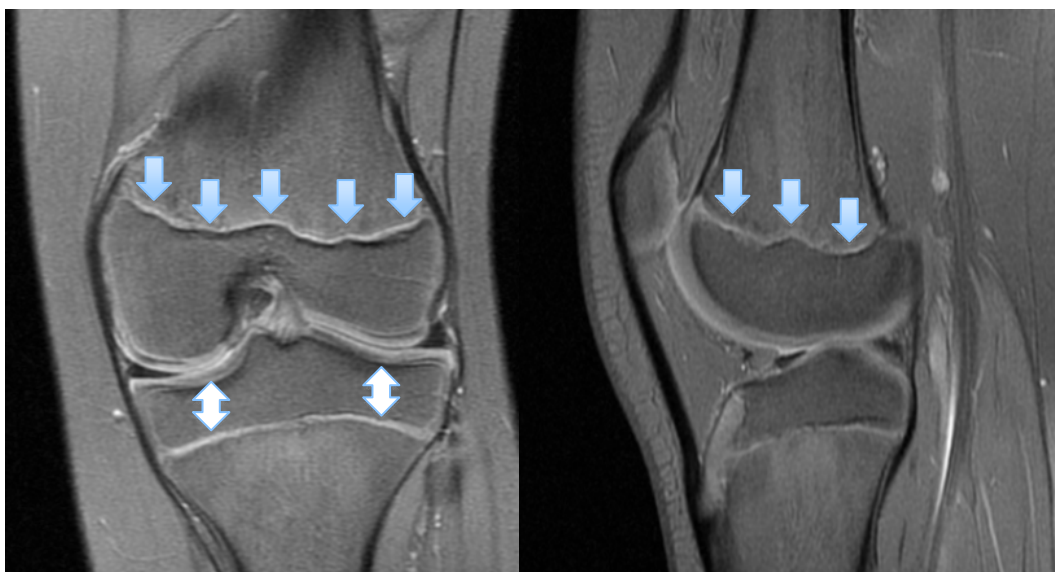


Figura 1.60. Aspectos anatómicos y mala posición de la grapa. Las flechas simples indican la morfología irregular de la fisis distal del fémur, y las flechas dobles señalan el espacio limitado entre la superficie articular y la fisis proximal de la tibia.

Vía de abordaje amplia

La colocación de las grapas precisa de una vía de abordaje quirúrgica más amplia que en la placa en ocho, debido a que tenemos que colocar un mayor número de implantes (de dos a tres grapas según la localización) mientras que en la hemiepifisiodesis con placa en ocho un único implante es necesario. Por otro lado, tanto la técnica como el diseño de la placa en ocho hacen la colocación percutánea muy sencilla.

Efecto rebote

El efecto rebote consiste en un aumento del crecimiento de la porción de la fisis en la que hemos realizado el arresto fisario temporal con respecto a la zona opuesta fisaria y suele aparecer inmediatamente después de la retirada de las grapas. Este hipercrecimiento puede resultar en una pérdida significativa de la corrección y es más frecuente en pacientes menores de 10 años.

La incidencia exacta del efecto rebote es desconocida. Zuege en una serie de 22 pacientes con 35 deformidades angulares tratadas con hemiepifisiodesis temporal con grapas describe un efecto rebote con un sobrecrecimiento de 5° de media (rango de 2° a 11°). Este efecto rebote era mayor cuando menor era la edad del paciente a la retirada de las grapas. El autor acaba recomendando realizar una hipercorrección de la deformidad en

niños menores de 13 años y en niñas menores de 12 años en previsión de la pérdida de corrección por el efecto rebote (Zuege et al., 1979).

Corrección insuficiente

Si el grapado fisario se realiza tarde, cuando queda poco crecimiento remanente, solo conseguiremos una corrección parcial. Aunque se ha descrito como una complicación de las grapas es en realidad una complicación relacionada con la indicación y, en general, es indicativo de una elección inadecuada del paciente o del momento en el que se realiza la intervención.

Arresto Fisario

Una de las complicaciones más temidas es el provocar un arresto fisario permanente. Se ha discutido cuál es el tiempo máximo que unas grapas pueden permanecer in situ sin que se produzca una lesión fisaria permanente. Algunos estudios experimentales han sugerido que las grapas no deberían actuar sobre la fisis por un período superior a dos años, aunque nunca se ha descrito en la literatura una lesión permanente secundaria a hemiepifisiodesis (Mielke et al., 1996).

Novedades

Burghardt ha descrito recientemente una variación técnica para permitir la implantación de las grapas mediante una técnica percutánea, que hace su emplazamiento más sencillo y más rápido, disminuyendo el tamaño de la incisión necesaria (Burghardt et al., 2012).

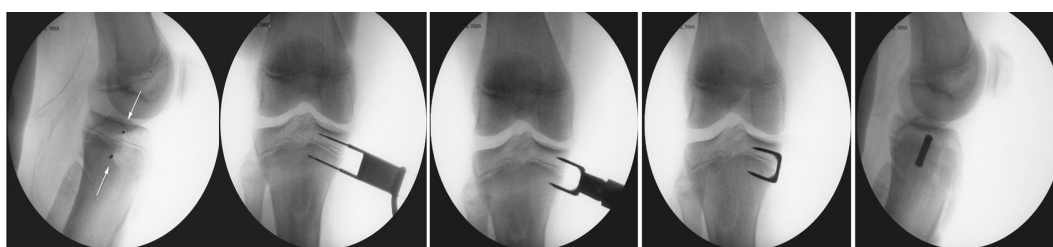


Figura 1.61. Mejoras técnicas del hemigrapado fisario. Secuencia de imágenes de escopia de una nueva técnica de hemiepifisiodesis con grapa (modificado de Burghardt et al., 2012)

1.2.5. HEMIEPIFISIODESIS CON PLACA EN OCHO

Stevens desarrolló el sistema de la placa en ocho en respuesta a las complicaciones que presentaba la grapa, tras una larga experiencia previa con la hemiepifisiodesis utilizando grapas (Stevens et al., 1999), observó que las mejores correcciones con grapas se conseguían cuando se producía una abertura de las patas de la grapa, además notó que las grapas en muchas ocasiones se rompían o migraban. A la vista de estas observaciones, decide realizar las hemiepifisiodesis temporales con un implante más flexible, una placa de dos agujeros fijada con dos tornillos no bloqueados. Inicialmente prueba con varios tipos de placa: placa de tercio de caña, placa de reconstrucción pélvica y placa DCP de 3,5mm y con varios tipos de tornillos de 4 y 4,5 mm (Stevens, 2006). Finalmente, presenta en 2006 un novedoso sistema de hemiepifisiodesis que denomina placa en ocho (*Eight Plate*®. Orthofix®) y un año después publica su experiencia preliminar con la placa en ocho en 34 pacientes (Stevens, 2007).

Mecanismo de acción

Según Stevens, la placa en ocho actúa como una banda a tensión no rígida en el perímetro de la fisis provocando el efecto de una bisagra focal. El sistema según el autor no producirá compresión, pues los tornillos tienden a diverger con la corrección, siendo la capacidad de divergencia de 30° para cada tornillo (ver figs.1.62 y 1.63). Una vez los tornillos alcanzan su máxima divergencia, la placa puede doblarse gracias a su flexibilidad. Tanto la divergencia de los tornillos como la flexibilidad de la placa disminuyen la probabilidad de arresto fisario definitivo y permiten una corrección de la deformidad más rápida (Stevens, 2007).

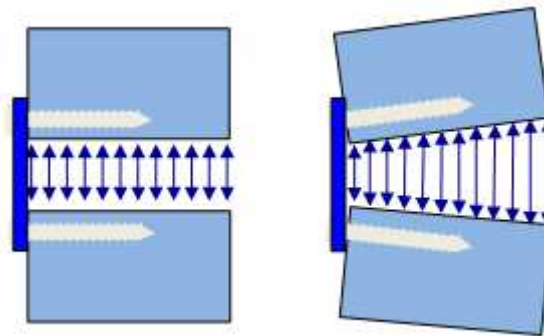


Figura 1.62. Mecanismo de acción de la placa en ocho.

Además, Stevens defiende que el uso de una placa extraperióstica flexible con dos tornillos evitaría la migración del implante durante la corrección y su rotura al retirarlo.

En el sistema de hemiepifisiodesis con grapas el fulcro está en la punta de las patas de las grapas. En teoría, esto limitaría el crecimiento longitudinal haciendo el proceso de corrección de la deformidad angular más lento. Además este diseño biomecánico explica la deformación, rotura y migración de las grapas.

Según el inventor de la placa en ocho, el fulcro de este sistema cuando se aplica en la hemiepifisiodesis está en el cuerpo de la placa o justo medial a éste. El sistema actúa como una banda a tensión, no comprime la fisis permitiendo una corrección mas rápida (Stevens, 2007).

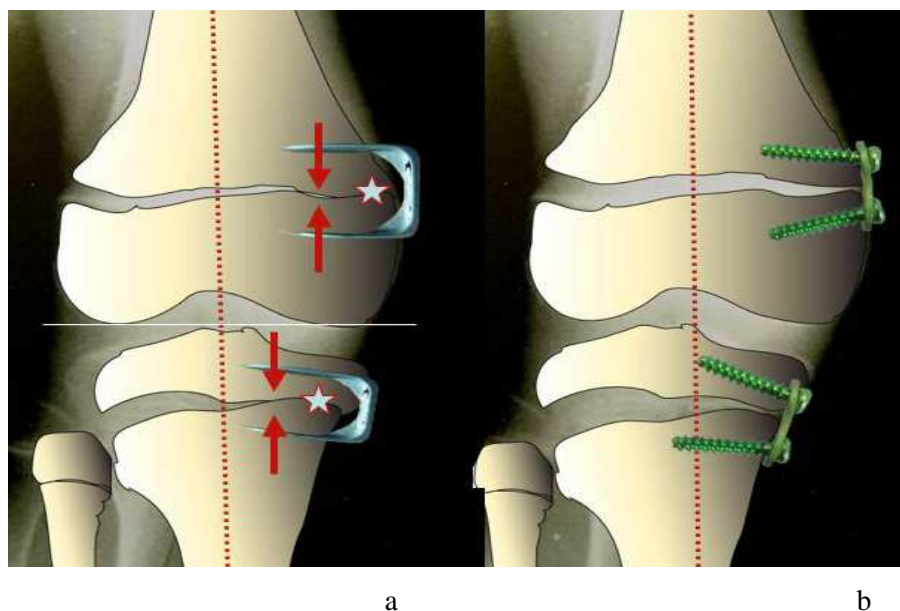


Figura 1.63. Diagramas comparativos del mecanismo de acción de las grapas y la placa en ocho. Fuerzas de compresión generadas por la grapa sobre la placa de crecimiento durante la corrección (flechas rojas) (a). Corrección sin aplicar fuerzas de compresión con la placa en ocho según Stevens (Stevens, 2007) (b).

Técnica quirúrgica

Las placas en ocho disponibles en el mercado son de 12 y de 16 mm. Las placas se pueden combinar con tornillos canulados autoaterrajantes de tres medidas (16, 24 y 32 mm), la elección dependerá de la zona de implantación (fémur o tibia) y de la edad y el tamaño del paciente (dimensiones del fémur o de la tibia).



Figura 1.64. Implantes disponibles del sistema de placa en ocho.

En general se aconseja la placa en ocho de 12 mm para la tibia proximal y de 16 mm para el fémur distal .

Burghardt recomienda utilizar los tornillos canulados de 32 mm en zona metafisaria ya que la remodelación durante el crecimiento podría provocar su extrusión (Burghardt et al.,2008). En pacientes obesos, o en la enfermedad de Blount el riesgo de rotura de los tornillos es mayor y varios autores han recomendado utilizar tornillos más resistentes (Schoerlucke et al., 2009). Stitgen compara diferentes configuraciones de placa en ocho y concluye que los tornillos no canulados y de acero inoxidable son más resistentes que los tornillos canulados de titanio estándar y pueden ser una buena opción para este tipo de pacientes (Stitgen et al., 2012).

Al igual que en el hemigrapado fisario, es indispensable para preservar la reversibilidad del frenado del crecimiento no lesionar el periostio, tanto durante la colocación como en la retirada del implante. El primer paso consiste en localizar la fisis y colocar la placa en ocho centrada tanto en el plano anteroposterior (ver fig.1.65) como en el sagital (ver fig.1.66) y para ello utilizaremos el intensificador de imágenes para asegurar la posición correcta. A continuación, una vez confirmado el emplazamiento de la placa, se procede a la colocación de los tornillos canulados epifisario y metafisario (ver figs.1.67 y 1.68).



Figura 1.65. Implantación placa en ocho 1.



Figura 1.66. Implantación placa en ocho 2.



Figura 1.67. Implantación placa en ocho 3.



Figura 1.68. Implantación placa en ocho 4.

Tras la intervención realizamos un seguimiento de los pacientes con placas en ocho femorales cada 3-4 meses y en tibia cada 4-6 meses (Burghardet et al., 2007).

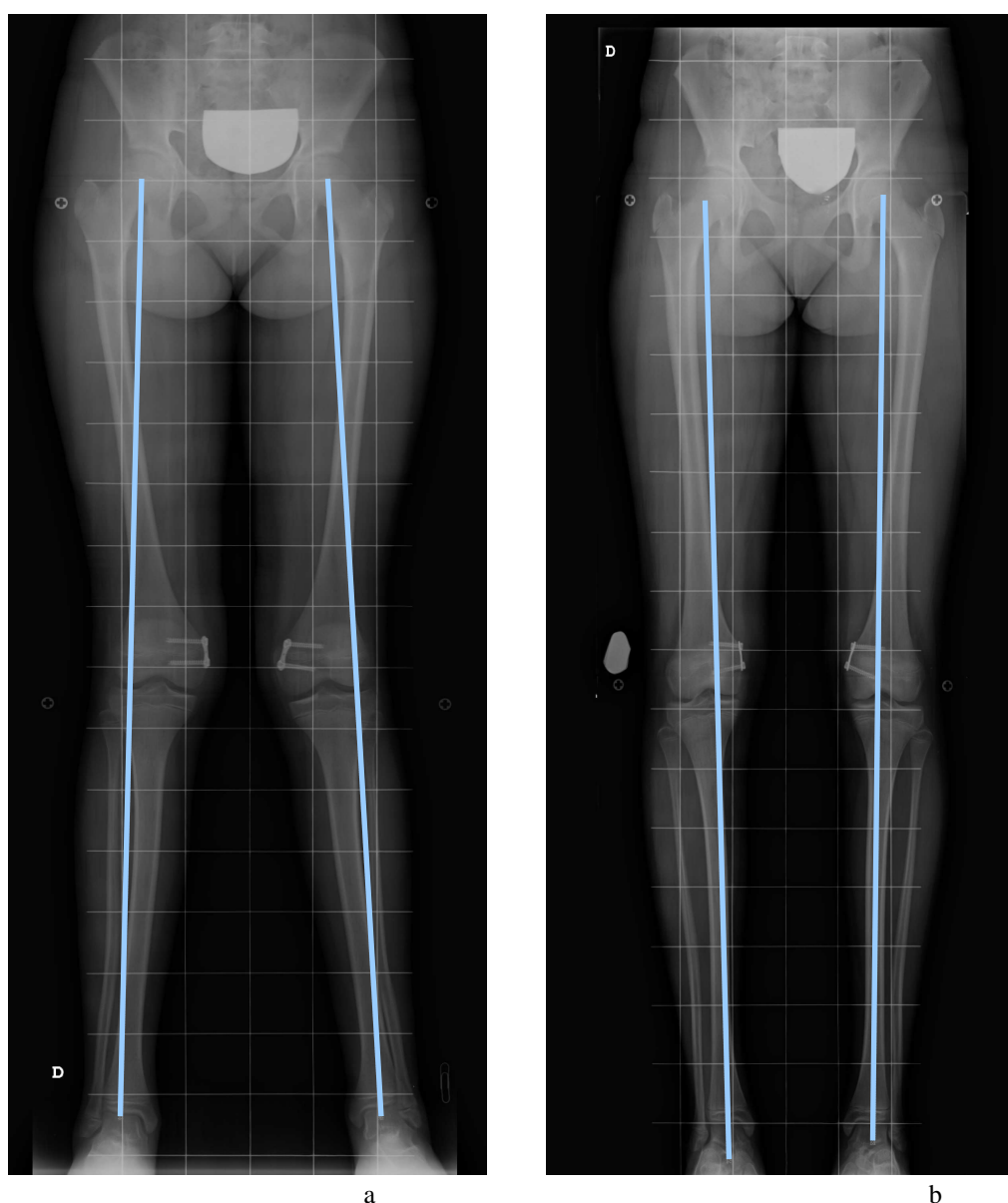


Figura 1.69. Hemiepifisiodesis con placa en ocho en el genu valgo. Telerradiografías de extremidades inferiores de paciente de 12 años intervenida de genu valgo idiopático con técnica de hemiepifisiodesis temporal con placa en ocho . En las imágenes puede apreciarse el genu valgo al mes de la intervención (a) y la corrección del eje axial de las extremidades a los 9 meses postoperatorios (b).

Cuando el eje mecánico se normaliza se retiran las placas en ocho, hay cirujanos ortopédicos que aconsejan una ligera sobrecorrección del eje mecánico, porque puede producirse un cierto sobrecrecimiento tras la retirada de la placa (crecimiento por rebote) y de esta manera perderse parte de la corrección obtenida (Burghardt et al., 2008).

Una vez retirada la placa en ocho se siguen controles hasta el final del crecimiento, si observamos recidiva de la deformidad y queda crecimiento remanente siempre existe la posibilidad de colocar de nuevo una placa en ocho.

Ventajas

Agarre de los tornillos

Como ya se ha comentado, la extrusión de las grapas en la hemiepifisiodesis es muy frecuente, especialmente cuando se utiliza en los niños pequeños, sobretodo a nivel epifisario por la mayor presencia de cartílago epifisario a edades tempranas. Los tornillos aportan un mejor agarre tanto al hueso como al cartílago epifisario haciendo menos probable su extrusión (Burghardt et al., 2008).

El motivo del agarre superior de los tornillos respecto a las grapas viene determinado por la superficie irregular del tornillo en comparación con la superficie lisa de las grapas, lo que provoca una mayor superficie de contacto y aumenta la resistencia mecánica a las fuerzas de extrusión.

Movilidad de los tornillos sobre la placa

La capacidad de divergencia de los tornillos sobre la placa disminuye la fatiga del implante que podría provocar la rotura del mismo (ver fig.1.70).

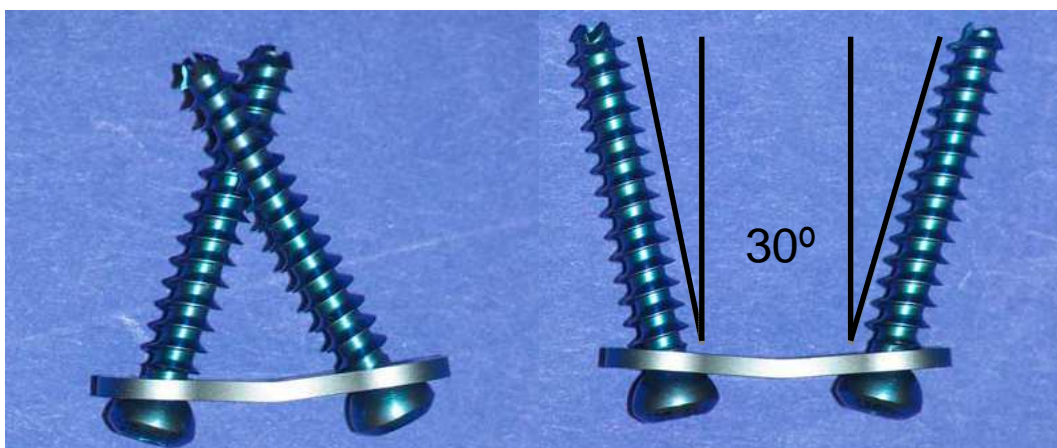


Figura 1.70. Divergencia de los tornillos. Podemos apreciar la capacidad de divergencia de los tornillos en la placa en ocho.

Precisión en su colocación

El diseño de la placa con un agujero central para una aguja guía que se introduce en la placa de crecimiento, facilita la colocación más exacta mediante el centrado de la placa en ocho sobre la fisis, tanto en el plano coronal como sagital (ver fig.1.71).

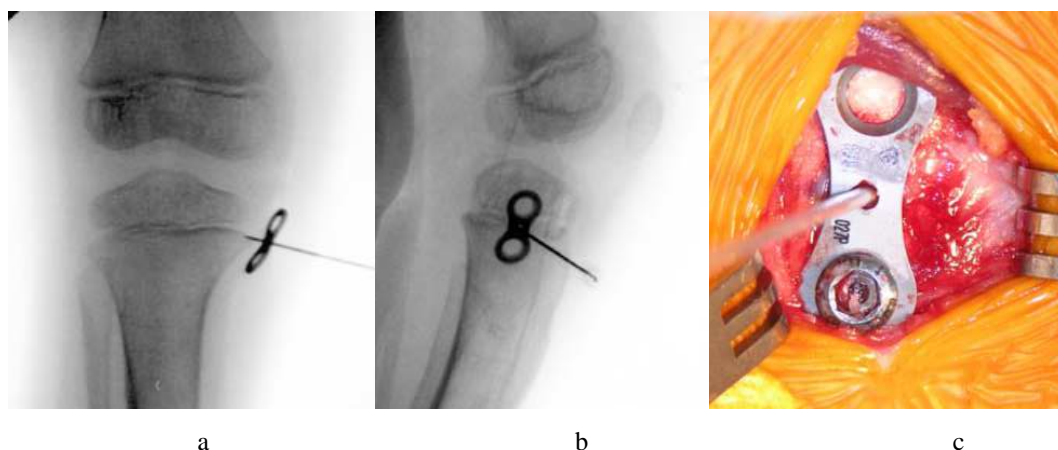


Figura 1.71. Hemiepifisiodesis tibia proximal con placa en ocho. Imágenes de escopia intraoperatoria (a,b) y fotografía intraoperatoria de hemiepifisiodesis con placa en ocho (c), se observa el detalle de la aguja guía a través del agujero central de la placa en ocho (c) y de su colocación puenteando la fisis proximal de la tibia (a,b).

Ventaja mecánica

Algunos autores sugieren que la grapa actúa transmitiendo fuerzas a lo largo de sus patas hasta prácticamente el centro de la fisis, mientras que la placa en ocho actúa como una auténtica bisagra limitando el crecimiento en la periferia y en consecuencia la corrección debería ser mas rápida (Mast et al., 2008).

Menor tiempo quirúrgico

Todas las ventajas arriba descritas favorecen una implantación más rápida y más precisa del implante. De hecho ciertos estudios han demostrado la necesidad de un menor tiempo quirúrgico en la hemiepifisiodesis con la placa en ocho respecto a la técnica previa de hemiepifisiodesis con tres grapas (Jelinek et al., 2011)

Inconvenientes

La incidencia general de complicaciones con el uso de la placa en ocho es mucho menor que con el uso de las grapas, pero aún así existen una serie de complicaciones.

Rotura de tornillo

Schoerlucke estudió un grupo de pacientes con deformidades angulares tratados con placa en ocho y observó que 8 pacientes con deformidades en genu varo secundarias a enfermedad de Blount tratados con placa en ocho presentaron rotura del tornillo metafisario, mientras que ninguno de los casos con deformidades de otra etiopatogenia presentaron fracaso del implante (Schoerlucke et al., 2009). Esto lleva al autor a aconsejar el uso de tornillos más resistentes para el tratamiento de la tibia vara de la enfermedad de Blount. En la actualidad ya se comercializan tornillos macizos (no canulados) para la placa en ocho.

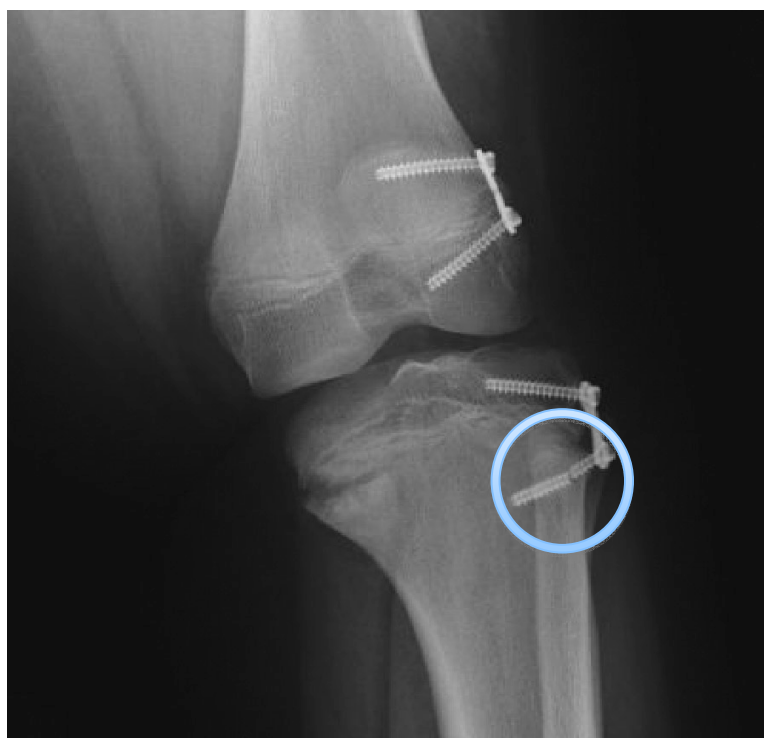


Figura 1.72. Rotura de tornillo en la placa en ocho. Rotura del tornillo metafisario de una placa en ocho implantada en paciente afecto de enfermedad de Blount.

Migración del implante

Ballal describió un caso de migración del tornillo de una placa en ocho que precisó reintervención quirúrgica y recambio del implante. El autor relacionó la migración del implante con un error técnico al implantar el tornillo epifisario demasiado próximo a la fisis y mencionaba que se podría haber evitado inicialmente mediante la selección de una placa de mayor tamaño (Ballal et al., 2010)



Figura 1.73. Migración de la placa en ocho. En las radiografías observamos la posición inicial del implante (a) y su migración tras varios meses de corrección (b).

Rebote del crecimiento

El efecto rebote puede suceder tras la retirada del implante con la consiguiente pérdida de corrección. El efecto rebote es un aumento del crecimiento de la hemiepífisis en la que hemos realizado el arresto fisario temporal, respecto a la zona opuesta fisaria.

En la literatura en las series de pacientes intervenidos tanto con placa en ocho como con grapas se describen casos con efecto rebote. Por ejemplo Ballal hace referencia a un paciente de 5 años intervenido de genu valgo unilateral mediante hemiepifisiodesis de fémur distal y tibia proximal con placas en ocho, que tras normalizar el eje de la extremidad se retiraron los implantes y sufrió una pérdida parcial de la corrección a los 6 meses recidivando el genu valgo (Ballat et al., 2010).

Novedades

Siguiendo el camino iniciado por Stevens con su "crecimiento guiado" , han aparecido nuevos diseños basados en el mismo concepto pero anunciando ventajas respecto a la placa en ocho.

Placa Peanut

La placa Peanut (Peanut Plate®, Biomet®, Indiana, USA) introduce mejoras en el instrumental para la implantación y extracción de la placa. La placa presenta una elevación en el centro para reducir el contacto con la fisis. En un estudio se comparó la resistencia a la fatiga de la placa en ocho respecto la placa Peanut, observando una mayor resistencia a las cargas cíclicas de esta última (Stitgen et al., 2012)



Figura 1.74. Placa Peanut. Pinza específica para su implantación (a). Placa Peanut con orificios para facilitar y aumentar la precisión de la colocación (b) y detalle del perfil de la placa con la zona elevada del centro (c).

Placa con bisagra

La placa con bisagra (Hinge Plate®, Pega Medical®, Quebec, Canadá) es un tipo de implante que introduce en su diseño una bisagra central en la placa que permite una rotación angular sin restricciones alrededor del fulcro, además presenta un diseño de los tornillos mas resistente (ver fig.1.75).



Figura 1.75. Placa con bisagra. En las imágenes observamos tres perspectivas diferentes de la Hinge plate con su característica más novedosa, la bisagra.

Placa Quad

Placa Quad (Quad plate®, Orthofix®, Texas, USA). Es un implante con un diseño similar a la placa en ocho pero está provista de cuatro agujeros y va fijada con cuatro tornillos (ver fig.1.76). En principio su principal ventaja es que reparte mejor las fuerzas a las que está sometida, disminuyendo la fatiga del material y, por lo tanto, el riesgo de rotura.

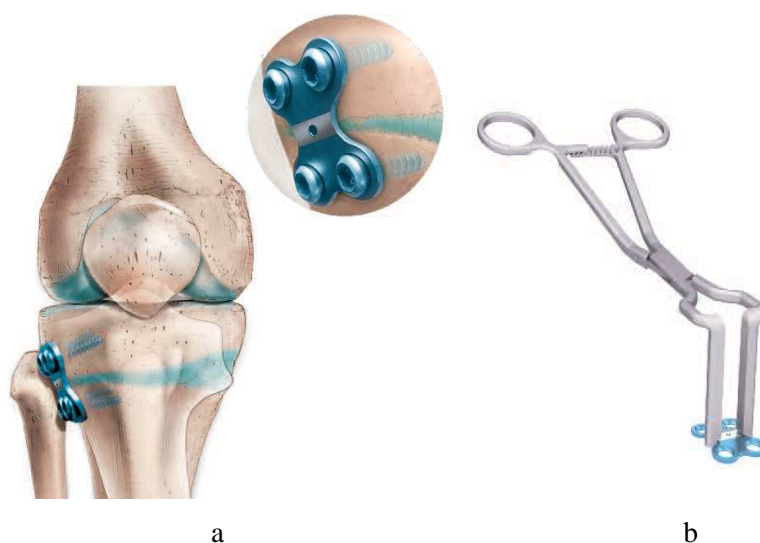


Figura 1.76. Placa Quad. Hemiepifisiodesis externa de la fisis proximal de la tibia con Quad plate (a) y pinza específica para su manejo (b).

PediPlate

Los implantes Pediplate (Pediplate®, Orthopediatrics, Indiana, USA) son dos tipos de implantes: la O-Plate de dos agujeros y muy similar a la placa en ocho, y la I-Plate de

cuatro agujeros y de diseño parecido a la Quad plate; pero a diferencia de esos dos implantes, las PediPlates son de acero inoxidable (ver fig.1.77).



Figura 1.77. Pediplates. En la imagen podemos observar los dos tipos de PediPlates: O-Plate de dos agujeros (a) y I-Plate de cuatro agujeros (b).



Figura 1.78. I-plate. En esta radiografía de perfil de rodilla podemos observar la I-plate implantada en la tibia proximal.

Además de la introducción de nuevos diseños de implantes que hemos mencionado, también hay que destacar la descripción de técnicas utilizando implantes similares a la placa en ocho pero a partir de material utilizado para otras indicaciones en cirugía ortopédica y que son más económicos obteniendo unos resultados similares a las placas antes citadas. Lin en una serie de 14 deformidades angulares utilizó para realizar la hemiepifisiodesis temporal una placa de tercio de caña de dos agujeros y tornillos de cortical de 4,5mm para niños mayores de 10 años, y tornillos de esponjosa de 4 mm para

niños de hasta 10 años de edad (Lin et al., 2013), en dicha serie obtuvo unos resultados similares a otras series de pacientes tratados con placa en ocho (Ballal et al., 2010; Burghardt et al., 2008; Wiemann et al., 2009). Lin no propone sustituir la placa en ocho por la placa de tercio de caña, sino utilizarla en aquellos pacientes y/o sistemas de salud que no puedan asumir el coste económico de la placa en ocho.

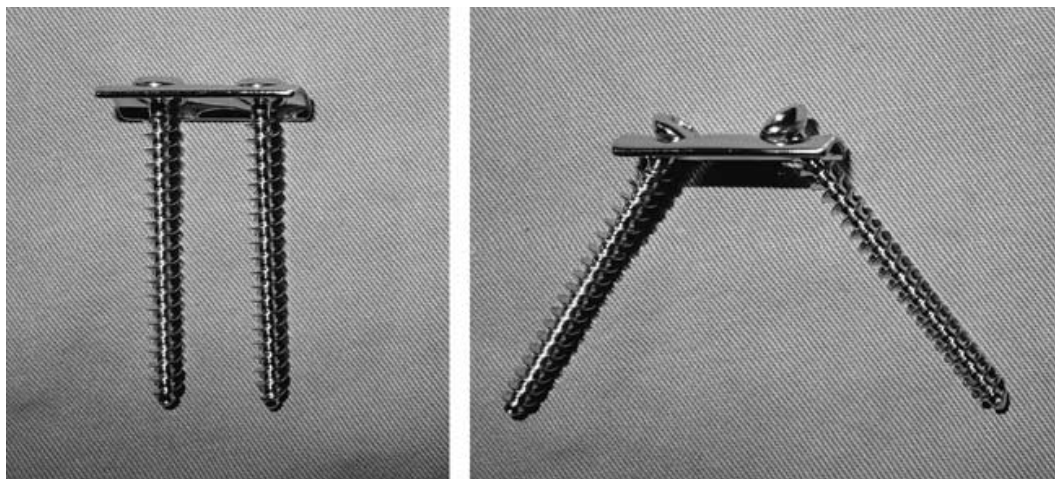


Figura 1.79. Placa de tercio de caña. Placas de tercio de caña de acero inoxidable y la capacidad de divergencia de los dos tornillos (Modificado de Lin et al., 2013).

Otros autores han presentado resultados similares a los de la placa en ocho con el uso de una placa de reconstrucción de 3,5 mm. Al igual que Lin, también hace referencia a su menor coste económico (Aslani et al., 2014).

1.2.6. HEMIEPIFISIODESIS TEMPORAL PERCUTÁNEA CON TORNILLOS TRANSFISARIOS

Otra técnica de corrección de la deformidad angular de la rodilla en niños mediante hemiepifisiodesis temporal consiste en colocar un tornillo percutáneo que atraviesa la fisis de forma asimétrica, esto resulta en la aplicación de una compresión asimétrica y frena el crecimiento en esa zona de la placa fisaria, permitiendo la corrección de la deformidad angular existente. El mecanismo es conceptualmente similar al del hemigrapado fisario, pero invadiendo quirúrgicamente la fisis. De Brauwier comparó la capacidad de corrección de las grapas respecto a los tornillos transfisarios sin encontrar diferencias significativas (De Brauwier et al., 2008).

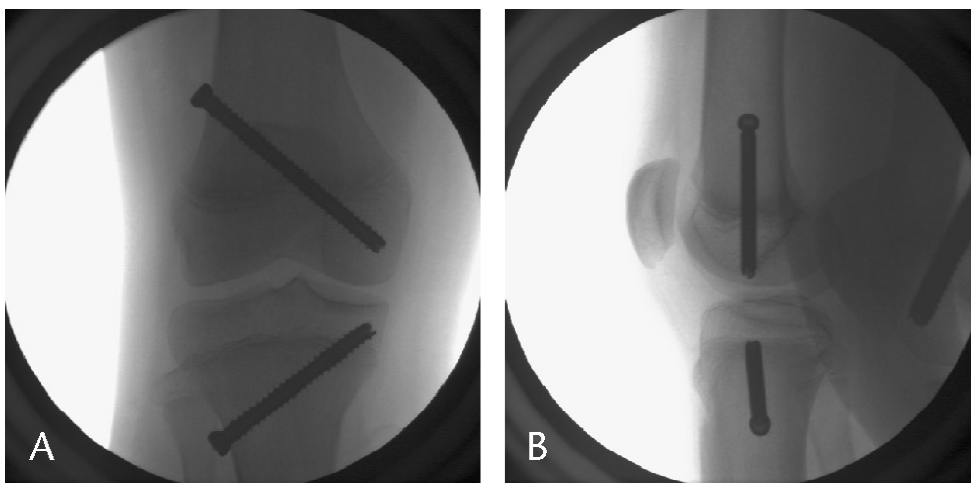


Figura 1.80. Hemiepifisiodesis con tornillos transfisarios 1. Imágenes de escopia con los tornillos transfisarios ya colocados en A proyección anteroposterior y en B la proyección de perfil.

Es un sistema que tiene en común con las grapas y la placa en ocho la ventaja de la reversibilidad al retirar los implantes.

Ventajas de los tornillos transfisarios

Los tornillos transfisarios tienen las siguientes ventajas respecto a los otros métodos de hemiepifisiodesis temporal (grapas y placa en ocho) (Metaizeau et al., 1998; Khoury et al., 2007; De Brauwert et al., 2008).

Preservación de la vascularización

Con la técnica descrita y contrariamente a los otros sistemas, el anillo pericondral y los vasos epifisarios no se dañan, lo que en teoría hace menos posible que se produzca un arresto fisario definitivo.

Menor abordaje quirúrgico

La técnica quirúrgica es simple y percutánea, es decir, con incisiones muy pequeñas y cicatrices mínimas (ver fig.1.81).



Figura 1.81. Hemiepifisiodesis con tornillos transfisarios 2. Secuencia de imágenes de escopia donde se puede observar la colocación percutánea de un tornillo canulado transfisario para la corrección de un genu valgo.

Ventaja mecánica

Por los factores que hemos explicado más arriba, puede deducirse que las posibilidades de migración de los tornillos son excepcionales, no solo en comparación con las grapas, sino también con la placa en ocho.

Desventajas de los tornillos transfisarios

Extracción difícil

La retirada de los tornillos puede ser dificultosa, y esta dificultad suele tener relación con el tiempo transcurrido entre la implantación y la retirada. Para disminuir la probabilidad de rotura o imposibilidad de retirar los tornillos es aconsejable utilizar tornillos de acero quirúrgico (en lugar de titanio) ya que su adherencia al hueso es menor (menor osteointegración) y de rosca completa, para evitar el fenómeno de sobrecarga puntual ocasionado por la existencia de un roscado corto.

Colocación transfisaria

El sistema implica invadir la fisis y, aunque es temporal, cabría la posibilidad teórica de que el arresto fisario pudiese pasar de temporal a definitivo.

A continuación se expone un cuadro comparativo resumen de las diversas técnicas de hemiepifisiodesis temporal (ver tabla 1.5).

	Hemiepifisiodesis grapas	Hemiepifisiodesis placa en ocho	Hemiepifisiodesis tornillos
Riesgo fisario (teórico)	++	+	+++
Migración implante	+++	+	+
Rotura implante	+++	+ ++(Blount)	+
Dificultad retirada	+++	+	++(rosca parcial) + (rosca completa)
Tamaño incisión	+++	++	+
Tiempo quirúrgico	+++	++	+
Coste económico	++	+++	+

Tabla 1.5. Comparativa de los sistemas de hemiepifisiodesis temporal.

1.3. LA FISIS Y EL CRECIMIENTO DEL HUESO

Si la deformidad angular se asienta en un hueso inmaduro, los aspectos biológicos de la deformidad adquieren una importancia tan grande como los mecánicos. Esto es debido a que el esqueleto de los niños se caracteriza por un continuo cambio durante el crecimiento con gran capacidad osteogénica y de remodelación. La existencia de crecimiento óseo influye tanto en la evolución de la deformidad angular como en la elección del tipo de tratamiento.

Para poder comprender los tratamientos correctores de las deformidades angulares basados en la modificación o guiado del crecimiento, es necesario recordar previamente una serie de conceptos básicos relacionados con el crecimiento del hueso y su regulación a nivel de la placa de crecimiento.

El crecimiento es un proceso que se inicia en la fase embrionaria y se termina con el cierre de los cartílagos de crecimiento al final de la adolescencia. El crecimiento del esqueleto ha sido ampliamente estudiado, así conocemos que los huesos largos poseen su propio sistema de crecimiento: las fisis o placas de crecimiento. La presencia de la placa de crecimiento es la principal diferencia entre el hueso en crecimiento y el hueso maduro.

El crecimiento que tiene lugar en la fisis de los huesos largos es principalmente longitudinal, se trata de un proceso secuencial de proliferación celular, síntesis de matriz extracelular, hipertrofia celular, calcificación de la matriz, invasión vascular y apoptosis celular; donde el cartílago es reemplazado continuamente por hueso (Osificación endocondral), aumentando así la longitud del mismo (Ballok et al., 2003) .

Simultáneamente, hay un crecimiento latitudinal por la aposición directa de hueso por los osteoblastos en la superficie perióstica y reabsorción ósea por los osteoclastos en la superficie endóstica (Osificación membranosa).

Hacia el final del crecimiento, que corresponde al periodo de adolescencia en el humano, se produce una epifisiodesis fisiológica con cierre del cartílago de crecimiento (Cierre fisario).

1.3.1. EMBRIOGÉNESIS Y OSIFICACIÓN ENDOCONDRALE. ORIGEN DE LA FISIS

Al comienzo de la cuarta semana del desarrollo, los primeros esbozos de las extremidades se hacen visibles como yemas o brotes mesenquimatosos en la pared ventrolateral del cuerpo. A las seis semanas, los extremos de las yemas de las extremidades se tornan aplanados para formar las placas de las manos y los pies, separados del resto de la extremidad por una constricción circular. Luego aparece una segunda constricción que divide la porción proximal en dos segmentos, reconociéndose las partes principales de las futuras extremidades. Durante la séptima semana de gestación los miembros efectúan un movimiento de rotación en direcciones contrarias.

Mientras se establece la configuración externa, el mesénquima de los esbozos se condensa y hacia la sexta semana se pueden observar los primeros modelos de cartílago hialino que corresponden a los futuros huesos (ver fig.1.82). Al final de la fase embrionaria (8ª semana) todos los componentes de las extremidades superiores e inferiores están presentes y representados en su forma cartilaginosa (Larsen, 1993). En ese momento se inicia la osificación endocondral (*endo*, dentro; *chondros*, cartílago) que consiste en la sustitución del cartílago hialino por tejido óseo. La entrada de un vaso en el centro de la diáfisis determina la aparición de un centro de osificación primario (ver fig. 1.82) produciéndose esta penetración en todos los esbozos cartilaginosos de hueso largo (Brighton, 1978). La osificación endocondral avanza desde la diáfisis hacia la epífisis creciendo el hueso en longitud. Simultáneamente al crecimiento longitudinal, la diáfisis que inicialmente era una masa sólida de cartílago hialino es sustituida progresivamente por hueso compacto en la periferia y en su centro se rellena de médula ósea roja formándose una cavidad medular (ver fig.1.82). Cuando los vasos penetran en la epífisis se forma entonces un centro de osificación secundario, a partir del cual se inicia el proceso de osificación de la epífisis que es similar en funcionamiento al del centro primario (ver fig.1.82). Estos centros de osificación secundarios suelen aparecer de manera más tardía, alrededor del momento del nacimiento, pero la gran diferencia es que aquí en lugar de formarse una cavidad medular, el interior se sustituye por hueso esponjoso. En los extremos de las epífisis queda una porción remanente de cartílago constituyendo por un lado el cartílago articular y, por el otro, entre la epífisis y la diáfisis se mantiene otra zona cartilaginosa, la placa de crecimiento o fisis (ver fig.1.82).

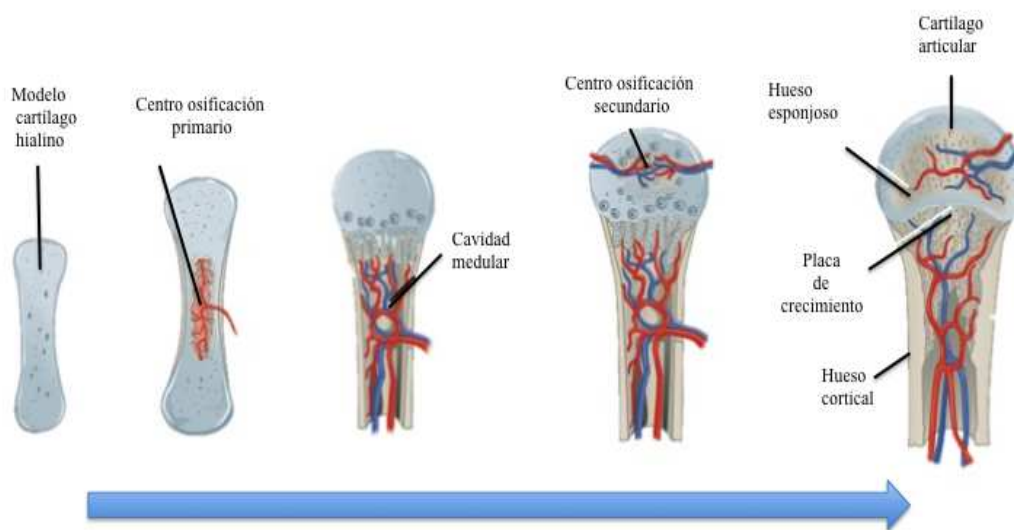


Figura 1.82. Osificación endocondral. Formación secuencial del hueso largo desde el modelo de cartilago hialino.

Así vemos que la osificación endocondral no termina cuando se constituye la diáfisis y la epífisis sino que el proceso de sustitución de cartilago por tejido óseo persiste en la fisis a lo largo de todo el periodo del crecimiento hasta la aparición del cierre fisario.

Existe otro tipo de osificación, la osificación membranosa, que también contribuye a la formación del esqueleto del niño, principalmente participa en la formación de los huesos planos (calota craneal, huesos faciales, parte de la mandíbula y la clavícula) y, como su nombre indica, la osificación tiene lugar dentro de una membrana de tejido conjuntivo. Sin embargo, este sistema de osificación no tiene relación con los sistemas de hemiepifisiodesis estudiados en esta tesis, por este motivo se menciona sin entrar en más detalles.

1.3.2. ESTRUCTURA DEL HUESO LARGO DEL NIÑO. LOCALIZACIÓN FISARIA

No se puede entender el estudio de la fisis de una forma aislada sin considerar su relación anatómica con las otras partes del hueso. La mayoría de los huesos largos de un niño en crecimiento constan de una epífisis, una fisis y una metáfisis en cada extremo separados por la diáfisis (ver fig.1.83).

Diáfisis

El término diáfisis proviene del griego dia (διά) que significa entre y fisis (φύσις) cuyo significado es zona de crecimiento. La diáfisis es el eje central de los huesos largos y está compuesta de hueso laminar con una cortical exterior fuerte. La diáfisis crece circunferencialmente por osificación perióstica y membranosa con aposición de hueso sobre el modelo cartilaginoso inicial, pero carece de crecimiento longitudinal.

Metáfisis

Metáfisis proviene del griego metá(μετά) que significa adyacente y fisis(φύσις). La metáfisis está adyacente a la fisis y participa activamente junto a la fisis en la osificación endocondral. Se compone de hueso esponjoso rodeado por una cortical delgada.

Epífisis

El significado de la palabra griega epi(ἐπί) es sobre. La epífisis se sitúa en los extremos del hueso largo, adyacente a la fisis y formando parte de la articulación con el hueso más cercano. Al nacimiento las epífisis están formadas por cartílago y contienen uno o más centros de osificación secundarios. Excepto la epífisis del fémur distal que ya ha iniciado su osificación en periodo fetal.

Fisis o placa de crecimiento

La fisis o placa de crecimiento es una estructura compleja de forma discoidea, compuesta de cartílago, hueso y componentes fibrosos. Las dos placas de crecimiento de un hueso largo típico, por ejemplo la tibia, son extensiones del centro de osificación primario en la porción media del esbozo cartilaginoso fetal del hueso.

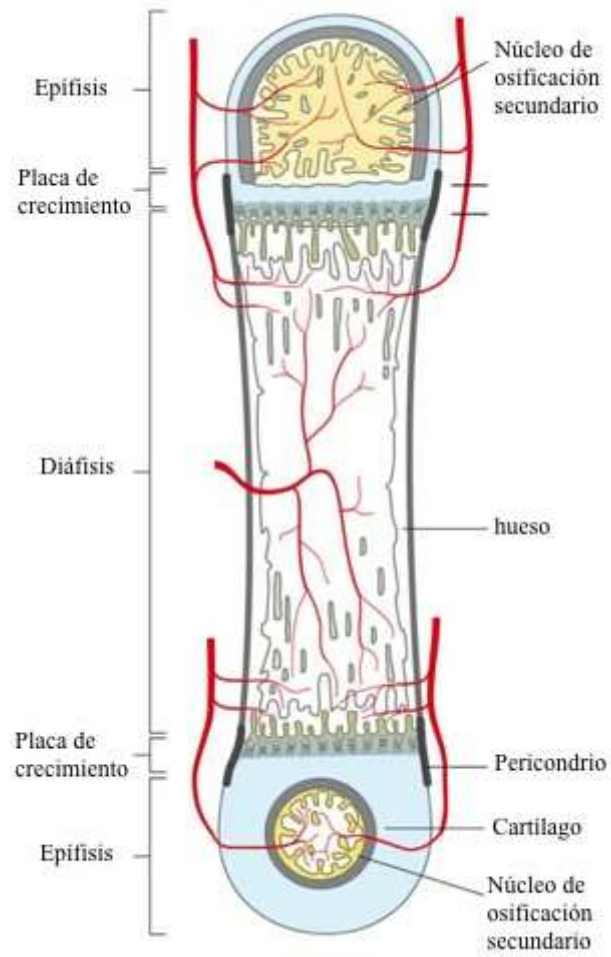


Figura 1.83. Hueso largo en crecimiento. Estructuras principales del hueso largo en crecimiento

1.3.3. ESTRUCTURA Y FISIOLÓGÍA DE LA FISIS

La placa de crecimiento se divide en tres componentes de diferente estirpe histológica pero con un objetivo principal en común, mantener el crecimiento longitudinal del hueso mediante un mecanismo de osificación endocondral. Estas estructuras son el componente fisario cartilaginoso con varias zonas histológicas diferenciadas (reserva, proliferativa e hipertrófica), un componente óseo (área de calcificación provisional y parte de la metáfisis) y un componente fibroso que rodea la periferia de la placa y consta del surco de osificación de Ranvier y el anillo pericondral de La Croix (Shapiro y Forriol, 2004)



Figura 1.84. Placa de crecimiento. Fisis de la tibia proximal de un niño, aspecto en la radiografía anteroposterior de rodilla (a) y preparación histológica (b).

1.3.3.1. Componente cartilaginoso

En la parte cartilaginosa de la fisis se diferencian varias zonas según el estadio morfológico de los condrocitos y los procesos bioquímicos observados en ellas. En general, basándose en las descripciones más recientes de los procesos que tienen lugar en la placa de crecimiento, se hace referencia a tres zonas claramente diferenciadas: la de reserva, la de proliferación y la zona hipertrófica (Ballock, 2003).

Los condrocitos cuando pasan por las distintas zonas se comportan como una unidad funcional. En general, los condrocitos siguen esta secuencia: primero proliferan, a continuación se hipertrofian y finalmente maduran hasta llegar a la muerte programada de la célula o apoptosis (Kember et al., 1976; Farnum et al., 2001).

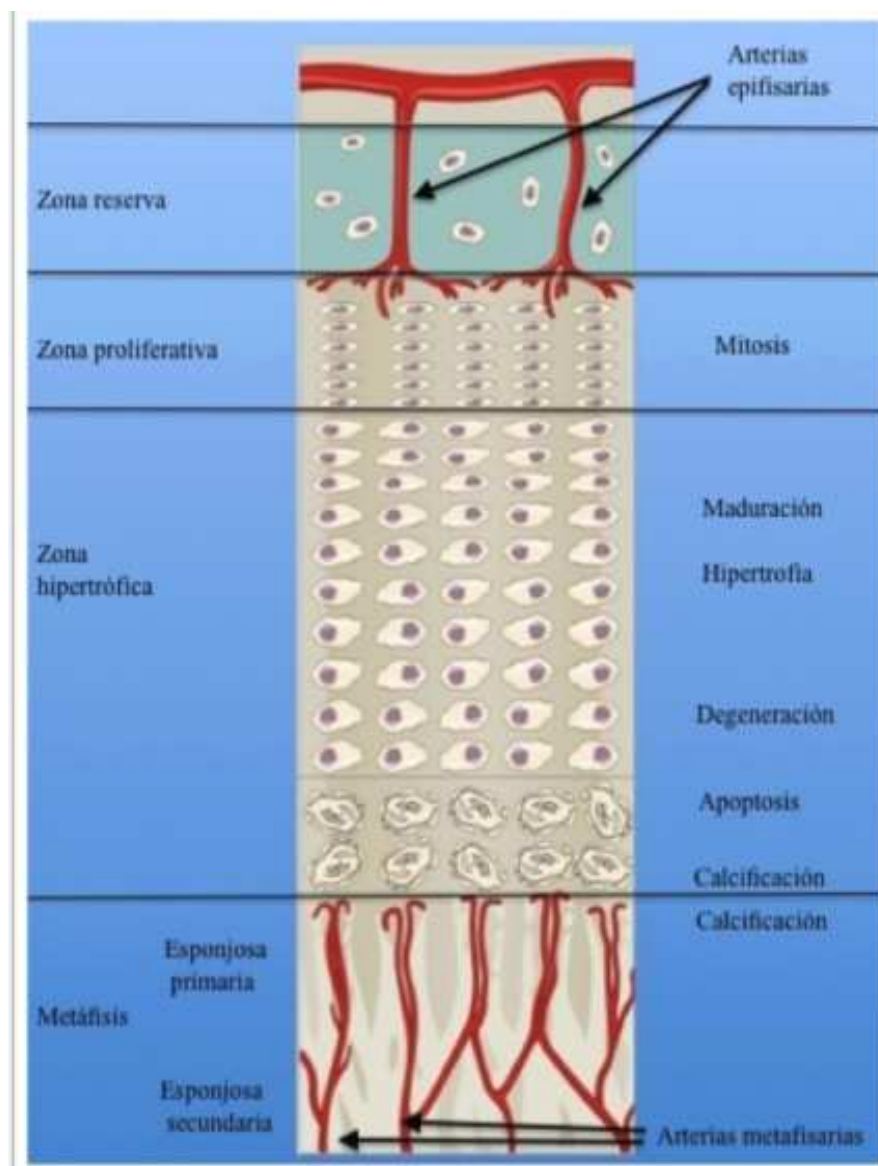


Figura 1.85. Zonas de la placa de crecimiento. Representación de las diferentes zonas de la placa de crecimiento, con los procesos representativos de cada zona y su vascularización.

1.3.3.1.1. Zona de reserva

La zona de reserva, también llamada capa germinativa o de soporte, es la zona más próxima a la epífisis y se sitúa inmediatamente adyacente al centro de osificación secundario.

Los condrocitos de la zona de reserva son redondos, pequeños y están aislados o en parejas (ver fig.1.86). Su distribución es irregular y son relativamente escasos en número respecto a las otras capas de la placa de crecimiento. Su citoplasma contiene una gran cantidad de glucógeno, un retículo endoplásmico muy desarrollado y abundantes vacuolas lipídicas citoplasmáticas (Burdan et al, 2009).

En esta zona existe una mayor proporción de matriz extracelular que en las zonas restantes, dicha matriz muestra una reacción histoquímica positiva a la presencia de proteoglicanos agregados (mucopolisacáridos neutros) y también muestra abundante presencia de fibras de colágeno tipo IIB que se distribuyen sin orden y actúan como una barrera frente al núcleo de osificación secundario de la epífisis (Burdan et al., 2009).

Las funciones de esta zona son el almacenamiento de nutrientes y la síntesis de proteínas (Robertson, 1990). Además, la zona de reserva participa en el crecimiento latitudinal de la fisis junto con las estructuras pericondrales, pero no colabora de forma directa con el crecimiento longitudinal fisario (Brighton, 1987; Iannotti, 1990).

La presión parcial de oxígeno (PO_2) en esta región es baja por el tipo de vascularización y condicionará un metabolismo celular anaerobio. Clásicamente se ha considerado que los condrocitos de la zona de reserva no proliferan o solo lo hacen esporádicamente, por lo tanto no contribuirían al crecimiento longitudinal (Brighton et al., 1987), pero en estudios mas recientes se ha demostrado que los condrocitos de la zona de reserva si que se dividen pero lentamente (Melrose et al., 2008; Marino, 2011).

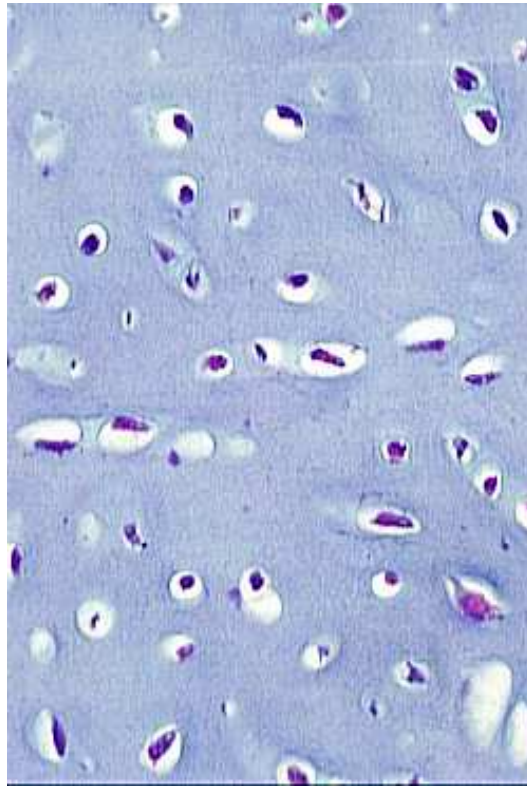


Figura 1.86. Zona de reserva. Distribución irregular de condrocitos aislados o en pareja.

1.3.3.1.2. Zona proliferativa

A continuación de la zona de reserva y alejándonos de la epífisis se localiza la zona proliferativa.

Los condrocitos en la zona proliferativa son aplanados y se alinean en columnas longitudinales paralelas al eje longitudinal del hueso, siendo el eje mayor de los condrocitos perpendicular al hueso (ver fig.1.87). Este aspecto peculiar de los condrocitos ha sido descrito como un aspecto de monedas apiladas. Dichas columnas están separadas por septos de colágeno tipo II bien estructurado.

Los condrocitos de la zona proliferativa tienen un abundante retículo endoplásmico, numerosos ribosomas y mitocondrias, y la concentración de glucógeno intracelular es alta pero menor que la de los condrocitos de la zona de reserva. La zona proliferativa tiene la PO_2 más elevada de toda la placa de crecimiento gracias a su rica vascularización, la elevada PO_2 explica la presencia de un metabolismo celular aerobio, con almacenamiento de glucógeno y una elevada producción de ATP mitocondrial (Brighton et al., 1987).

La función de la zona proliferativa es primordial en el crecimiento longitudinal del hueso mediante la producción de matriz extracelular y la proliferación celular. Esta proliferación celular sigue una estructura columnar, siendo el condrocito más próximo a la zona de reserva de cada columna, el que actúa como célula madre de toda la columna.

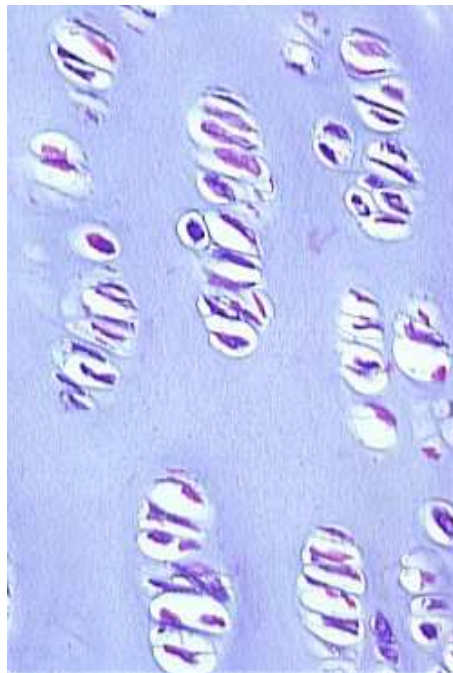


Figura 1.87. Zona proliferativa. Columnas de condrocitos aplanados.

1.3.3.1.3. Zona hipertrófica

La siguiente zona, situada entre la zona proliferativa y la metáfisis, recibe el nombre de zona hipertrófica debido al aumento de tamaño de los condrocitos en esta región que dejan de ser aplanados como en la zona proliferativa. Así, los condrocitos de esta zona se hacen esféricos y aumentan progresivamente de tamaño hasta alcanzar de cinco a diez veces el tamaño que tenían en la zona proliferativa. También presentan otras diferencias respecto a los condrocitos de la zona proliferativa, los condrocitos hipertrofiados expresan niveles más altos de fosfatasa alcalina y colágeno tipo X y niveles más bajos de colágeno tipos II y IX en comparación con la zona proliferativa (Gerger y Ferrara, 2000).

Una de las funciones de esta zona es participar junto con la capa proliferativa en el crecimiento longitudinal del hueso. En esta zona no existe división celular pero la

hipertrofia de los condrocitos tiene un papel fundamental en el crecimiento longitudinal del esqueleto (Wilsman et al., 1996).

Además de estar involucrada de forma directa en el crecimiento longitudinal del hueso, la zona hipertrófica en su porción más próxima a la metáfisis participa en la calcificación de la matriz extracelular, así se puede observar en esta zona que en sus cuatro quintas partes superiores la matriz no está mineralizada (ver fig.1.88), mientras que la parte inferior restante de la matriz si que lo está (ver fig.1.89). Los condrocitos hipertróficos más cercanos a la metáfisis son células metabólicamente muy activas y están rodeados por una matriz extracelular rica en colágeno tipo X y varias macromoléculas (fosfatasa alcalina, fibronectina, colagenasa). Esos condrocitos tienen un papel activo dirigiendo la mineralización de la matriz, mediante la producción de factores de crecimiento vasculares que atraen los vasos metafisarios y a los condroclastos, cuya función es eliminar la matriz; y además, depositando vesículas cuya función es hacer de nidus para la mineralización inicial (Farnum y Wisman, 2001). La mineralización se inicia con el acúmulo de calcio en las vesículas de la matriz localizada entre las columnas de condrocitos hipertróficos, no entre los condrocitos de una misma columna. La matriz una vez mineralizada es esencial pues actúa como una plantilla para la formación de nuevo hueso, así su importancia queda reflejada en que algunos autores describen este área de calcificación provisional como una zona diferenciada (Shapiro et al., 1982; Jee et al., 1988; Quacci et al., 1990; Robertson et al., 1990).

En cuanto a los procesos bioquímicos, en la zona hipertrófica se observa una disminución progresiva de la irrigación sanguínea, y consecuentemente de la PO_2 y una depleción del glucógeno intracitoplasmático. Así, se puede observar un área más próxima a la zona proliferativa donde los condrocitos aún poseen una tinción positiva a glucógeno, y aunque no se dividen, mantienen la estructura celular de los condrocitos proliferativos inalterada. Mientras que en el área de calcificación provisional, la tensión de oxígeno es muy baja, se produce una depleción de los niveles de glucógeno, sin formación de ATP mitocondrial y aparece una desestructuración progresando hacia la muerte celular o apoptosis (Brighton et al., 1987).

La evolución final de los condrocitos hipertróficos hacia su muerte celular programada o apoptosis ha sido puesta en duda desde los primeros estudios hace más de un siglo donde se cuestionaba si las células sufrían una degeneración progresiva en el área de

mineralización provisional hasta su muerte, o si por el contrario se transformaban en otras células (Retterer, 1900); esta controversia sigue vigente en la actualidad, hay varios trabajos que demuestran que el destino final de todos los condrocitos no es la apoptosis, sino que parte de ellos cambiarían su función. Así en uno de los estudios observaron algunos condrocitos que no sufrían la apoptosis sino que se transformaban en células formadoras de hueso (Roach, 1992).

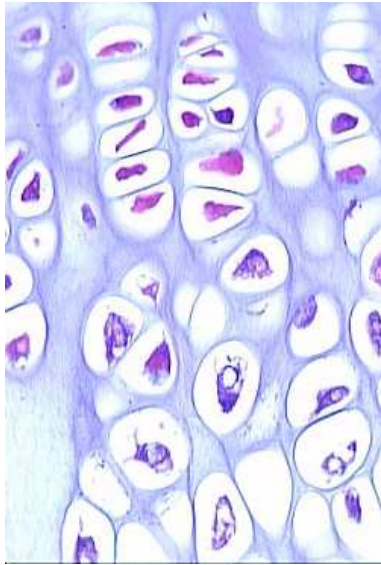


Figura 1.88. Zona hipertrófica 1.

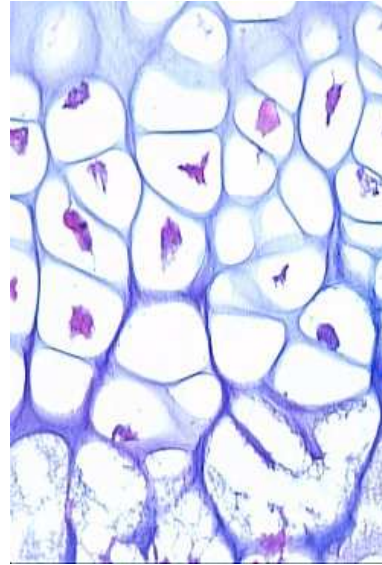


Figura 1.89. Zona hipertrófica 2.

1.3.3.2. Componente óseo

La metáfisis del hueso largo comienza justo distal al último tabique transversal intacto de cada columna celular de la placa de crecimiento y termina en la unión con la diáfisis. Las funciones principales de la metáfisis son la formación de hueso, la remodelación ósea y la invasión vascular de la fisis cartilaginosa adyacente. En la metáfisis según la estructura y fisiología se diferencian dos zonas: esponjosa primaria y esponjosa secundaria.

1.3.3.2.1. Esponjosa primaria

La esponjosa primaria es la zona de la metáfisis que se sitúa junto a la zona hipertrófica. Es una zona de estasis vascular con hematíes en pilas de moneda, PO_2 baja y metabolismo anaerobio. La función principal de esta zona metafisaria es la invasión vascular de la zona

hipertrófica, así en la esponjosa primaria se forman brotes capilares que se alinean con una capa de células endoteliales y perivasculares que penetran en el área de mineralización provisional. Estas células invasoras mediante prolongaciones citoplasmáticas penetran en el interior de los tabiques transversales y eliminan la parte no mineralizada. En la esponjosa primaria también se observan tabiques longitudinales que están calcificados parcialmente o en su totalidad, con osteoblastos alineados a lo largo de las barras calcificadas. Entre esta capa de osteoblastos y los brotes capilares hay células osteoprogenitoras.

1.3.3.2.2. Esponjosa secundaria

Por debajo de los tabiques longitudinales calcificados de la esponjosa primaria se encuentra la esponjosa secundaria. La esponjosa secundaria a diferencia de la primaria es una zona de alta PO_2 , y se caracteriza por los fenómenos de modelación ósea que tienen lugar en ella. Para el modelado óseo es esencial la interacción y equilibrio entre los osteoblastos (células formadoras de hueso) y los osteoclastos (células destructoras de hueso), estas células producen una modelación ósea interna con sustitución de los tabiques longitudinales calcificados de hueso fibroso por hueso laminar y una modelación externa con reabsorción ósea. En la diáfisis el modelado óseo es de signo contrario, es decir con formación de hueso en zona periférica y reabsorción ósea en la parte interna (Teitelbaum, 1993).

El modelado óseo permite que un hueso determinado conserve su forma durante el crecimiento, reservándose el término de remodelado óseo para la renovación del tejido óseo que se produce en el esqueleto maduro. El modelado óseo está programado genéticamente pero también está regulado por factores mecánicos, así el manguito perióstico a través de la tensión que ejerce sobre el hueso contribuye a que aparezcan osteoclastos sobre la superficie externa del cono metafisario (Hernández et al., 1995)

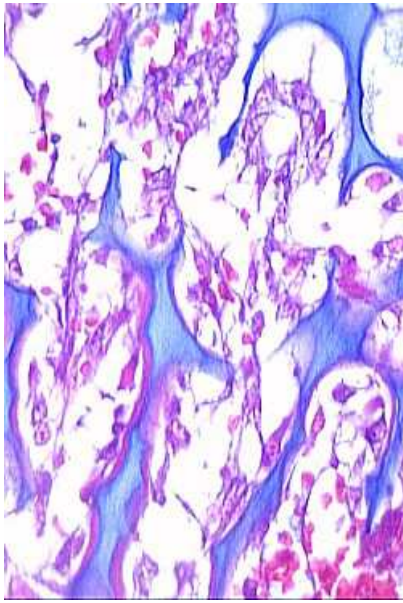


Figura 1.90. Esponjosa primaria.

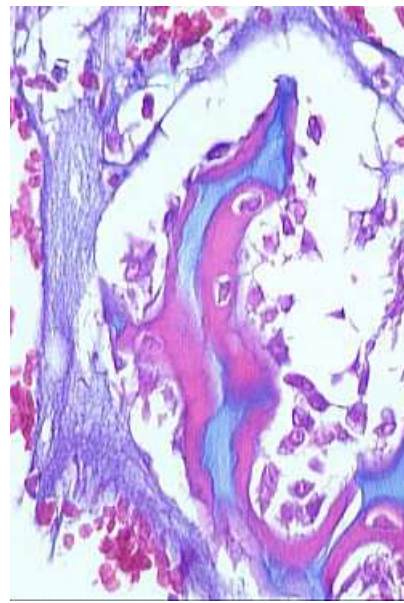


Figura 1.91. Esponjosa secundaria.

1.3.3.3. Componente fibroso periférico

En un hueso largo típico la periferia de la placa de crecimiento está rodeada por un anillo de fibrocartílago. Esta estructura podemos dividirla en dos partes: el surco de Ranvier y el anillo de Lacroix.

1.3.3.3.1. Surco de osificación de Ranvier

Es un área del anillo fibroso perifisario cuya sección tiene forma triangular y contiene células precursoras de condrocitos. Este contingente celular se dirige hacia la zona de reserva y participa en el crecimiento latitudinal de la placa de crecimiento (Burdan et al., 2009).

1.3.3.3.2. Anillo fibroso pericondral de La Croix

Es una banda fibrosa densa que rodea la placa de crecimiento con fibras de colágeno en disposición vertical, oblicua y circunferencial. La estructura fibrosa se continúa en un extremo con el surco de osificación de Ranvier, y en el otro con el periostio y el hueso subperióstico de la diafisis. Es un elemento que soporta las fuerzas de compresión, de tensión y de cizallamiento que actúan sobre la placa de crecimiento (Ballock et al., 2003).

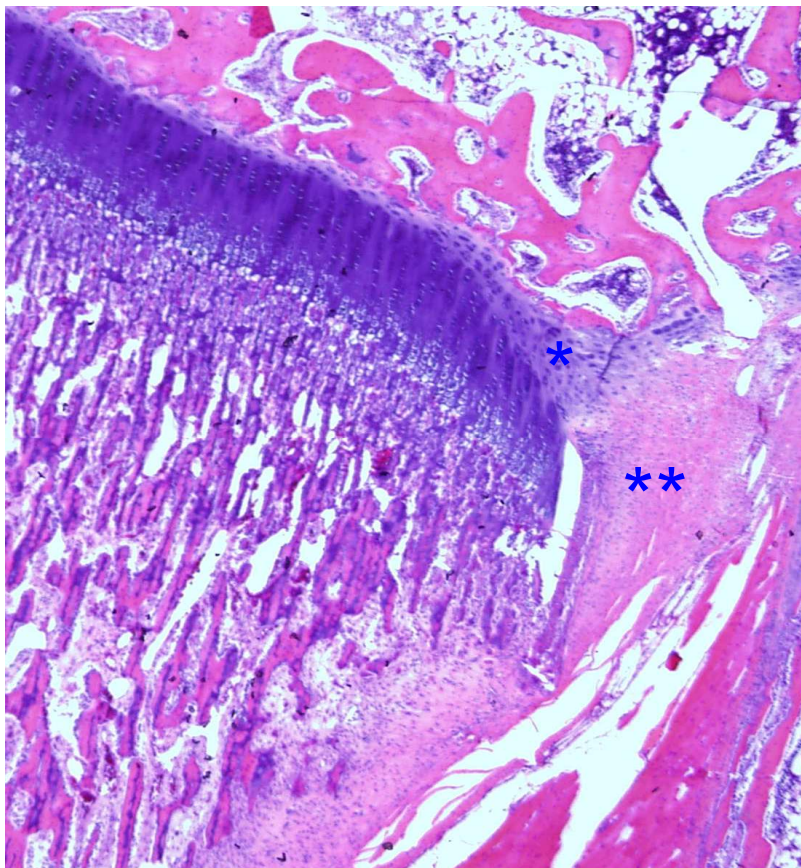


Figura 1.92. Surco de Ranvier y anillo de Lacroix. Preparación histológica de la tibia proximal del conejo donde se pueden apreciar las estructuras periféricas de la placa de crecimiento: * Surco de osificación de Ranvier y ** Anillo de Lacroix.

1.3.3.4. Vascularización de la fisis

La vascularización es una de las claves para el correcto funcionamiento de la placa de crecimiento, no solo por el aporte de nutrientes sino por el efecto regulador sobre los dos procesos fundamentales para la tasa de crecimiento óseo: la condrogénesis y la osteogénesis. Es conocido que la invasión vascular del cartílago de crecimiento se asocia con la apoptosis de los condrocitos, y que por el contrario la inhibición de la angiogénesis retrasa la muerte celular y aumenta el número de condrocitos hipertróficos en la placa de crecimiento (Gerber y Ferrara, 2000)

La placa de crecimiento recibe su aporte sanguíneo a través de tres sistemas arteriales:

metafisario, epifisario y arterias pericondrales (Brighton, 1978; Howlett et al., 1982; Bowen et al., 1988)

Los vasos metafisarios provienen de la arteria nutricia y el resto de vascularización metafisaria depende de pequeñas arterias metafisarias que penetran en la periferia de la metáfisis desde el periostio. La arteria nutricia, principal aporte vascular metafisario a la placa de crecimiento (80 %), se divide en varias ramas arteriales, éstas a su vez en ramas arteriales de menor tamaño, y así sucesivamente hasta originar pequeños capilares. Estos pequeños vasos pueden presentar dos configuraciones, unos capilares que se distribuyen por la zona metafisaria limítrofe con la zona hipertrófica sin invadirla, formando una serie de arcadas vasculares o bucles donde se enlentece la circulación (Skawina et al., 1994; Byers, 2006) y otros capilares que a modo de brotes invaden de forma muy limitada la capa hipertrófica, solo hasta la fila de condrocitos más próxima a la metáfisis (Aharinejad et al., 1995)

Las arterias epifisarias penetran en la epífisis vascularizando el núcleo de osificación secundario y ramificándose progresivamente en vasos menores abandonan la epífisis por pequeños canales cartilaginosos hacia la zona de reserva y terminan en la zona proliferativa.

Las arterias pericondriales rodean la placa de crecimiento formando un sistema vascular circular que envía anastomosis a las arterias epifisarias y metafisarias constituyendo la principal conexión entre la circulación epifisaria y la metafisaria (Brighton, 1987; Iannotti, 1990). Durante los últimos años, hay controversia acerca de la naturaleza avascular del componente cartilaginoso, así se han desarrollado varios estudios experimentales en diferentes especies que demuestran que además de la conexión vascular pericondrial, existen vasos transfisarios conectando la metáfisis y la epífisis (Shapiro, 1998; Wirth et al., 2002).

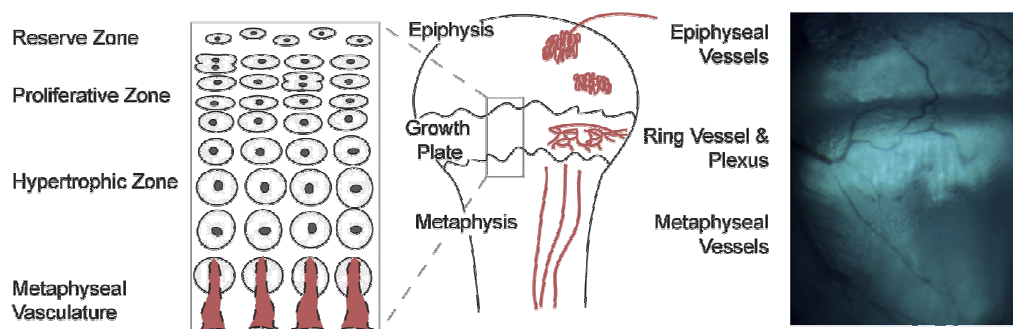


Figura 1.93. Vascularización de la placa de crecimiento. Esquema de la placa de crecimiento y de su vascularización (a) y (b). Imagen radiológica de la vascularización de la tibia proximal de un ratón(c) (Modificado de Serrat, 2014)

1.3.3.5. Inervación de la fisis

La placa de crecimiento carece de inervación propia. La acción del sistema nervioso sobre la placa de crecimiento es indirecta a partir de la regulación del flujo vascular por las fibras simpáticas del periostio y del hueso vecinos (Hukkanen et al.; 1992). En situaciones de disminución del aporte sanguíneo por vasoconstricción disminuirá la condrogénesis y la osteogénesis, esto se demostró experimentalmente mediante la denervación de la extremidad de las ratas produciendo una disminución de la proliferación condrocítica y un retraso de la maduración de los condrocitos hipertróficos (Arriola et al., 2001).

1.3.3.6. Tasa de crecimiento fisario

La descripción realizada de los diferentes aspectos de la estructura de la placa de crecimiento es importante para poder entender los mecanismos de acción de los sistemas de hemiepifisiodesis, pero estaría falto de contenido sino se documentase la principal función de la fisis: la contribución al crecimiento del hueso.

El crecimiento longitudinal en la placa de crecimiento depende de tres factores: la proliferación de los condrocitos, la hipertrofia de los condrocitos y la síntesis de matriz extracelular que eventualmente se calcificará (Hunziker y Schenk, 1989; Wilsman et al., 1996; Farnum et al., 2000; Stokes et al., 2002), teniendo en cuenta dichos factores el crecimiento fisario longitudinal equivale a la tasa de producción de nuevos condrocitos en

la parte superior de la zona proliferativa multiplicada por el tamaño máximo de los condrocitos en el fondo de la zona hipertrófica. En las fases de aceleración y deceleración del crecimiento óseo longitudinal, la hipertrofia de los condrocitos tiene más importancia que su proliferación, ya que el mecanismo de hipertrofia celular es mucho más rápido que el de división celular. Un condrocito proliferante para duplicar su propio volumen precisa 54 horas (tiempo de un ciclo celular), mientras que un condrocito en zona hipertrófica precisa solo de 5 horas para duplicar su tamaño (Hunziker y Schenk, 1989). El incremento en el tamaño de los condrocitos en la zona hipertrófica es responsable del 44% al 59% del crecimiento del hueso largo en longitud, correspondiendo el resto a la síntesis de matriz y proliferación de los condrocitos (Farnum et al., 2000).

La progresión de los condrocitos a través de las zonas de reserva, de proliferación y de hipertrofia, culminando en la calcificación de la matriz y la muerte celular programada tiene lugar en un intervalo de 24 horas en los animales de crecimiento rápido (Ballock, 2003). En general las fisis más activas tienen más grosor y se cierran más tarde que las de tasa de crecimiento más baja (Pritchett, 1992). Una determinada placa de crecimiento mantiene la misma altura durante todo el crecimiento gracias a la coordinación entre la producción de matriz y la proliferación celular en zonas próximas a la epífisis y la invasión vascular y la reabsorción en zonas próximas a la metáfisis.

En un individuo determinado la tasa de proliferación celular es la misma en todas sus placas de crecimiento, pero los tamaños de la zona de proliferación son diferentes y específicos para cada fisis (Kember y Sissons, 1976). Además los condrocitos localizados en huesos con crecimiento rápido como el fémur incrementan su tamaño más rápido que los condrocitos de huesos de crecimiento más lento como el radio (Farnum y Wilsman, 2001). También pueden observarse diferencias en la tasa de crecimiento entre las fisis de un mismo hueso, es decir, una de las fisis del hueso contribuye más al crecimiento que la otra, un claro ejemplo serían el fémur o la tibia, donde sus fisis alrededor de la región de la rodilla son dominantes y crecen más, mientras que en el miembro superior serán las fisis alejadas del codo, es decir la proximal del húmero y la distal del cúbito y el radio las que contribuirán más al crecimiento.

Las variaciones de la tasa de crecimiento fisario pueden ocurrir por la influencia de diferentes factores externos, pero estos se discutirán más adelante dentro de los factores que influyen en el crecimiento fisario.

1.3.3.7. Cierre de la fisis

Hacia el final del crecimiento tienen lugar una serie de cambios en la placa de crecimiento que provocarán su cierre. La altura de la placa de crecimiento se reduce como consecuencia de la disminución de la proliferación y del tamaño de los condrocitos. Los condrocitos se distribuyen en grupos irregulares y se pierde de manera progresiva la estructura columnar característica de la placa de crecimiento. Grupos de capilares desde la metáfisis invaden por completo la fisis dirigiéndose hacia el centro de osificación secundario. Alrededor de esta neovascularización intrafisaria, el cartílago es progresivamente sustituido por hueso, iniciándose la formación de puentes fisarios entre la epífisis y la metáfisis y, eventualmente, conduciendo al cierre de la fisis.

Los factores que regulan el cierre fisario se comentan más adelante.

1.3.3.8. Características biomecánicas de la fisis

El comportamiento mecánico de la placa de crecimiento está condicionado, además de por su propia estructura, por su localización entre un tejido de mayor rigidez como es el hueso y por su constante sometimiento a fuerzas externas de tipo gravitacional y muscular bajo condiciones fisiológicas. Las propiedades materiales de los tejidos de la placa de crecimiento son anisotrópicas, así la placa de crecimiento es diez veces más elástica en sentido longitudinal que en sentido transversal, mientras que la permeabilidad es similar en los dos sentidos (Villemure et al., 2009). La viscoelasticidad de la fisis le permite sufrir deformidades y recuperar su forma previa tras el cese de la aplicación de la fuerza deformante. La viscoelasticidad fisaria está presente tanto bajo fuerzas de compresión como de distracción, pero la capacidad de recuperación "*ad integrum*" de la forma de la fisis no es ilimitada y dependerá de la intensidad y tiempo de aplicación de la fuerza.

Las propiedades mecánicas de la fisis no son uniformes en sus diferentes zonas, ni en los diferentes estadios de desarrollo y tampoco en las diferentes especies. Las zonas de reserva e hipertrófica están sometidas a mayores fuerzas de compresión que la zona

proliferativa (Villemure et al., 2007). En dos estudios con diferente modelo animal se ha observado que la zona de reserva es más rígida que las zonas proliferativa e hipertrófica, siendo la zona hipertrófica la menos rígida (Cohen et al., 1998; Sergerie., 2009), esta mayor rigidez de la zona de reserva junto a su mayor altura en los animales de mayor tamaño en proporción respecto a las otras zonas, se ha hipotetizado que esté relacionada con una función de soporte mecánico (Kember y Sissons, 1976). Bajo fuerzas de distracción, la zona de reserva también se muestra más resistente que las zonas proliferativa y de hipertrofia (Fujii et al., 2000), una de las causas de la mayor resistencia de la zona de reserva, tanto bajo fuerzas de compresión como de distracción, es su distribución al azar de las fibras de colágeno en comparación con la orientación longitudinal de las fibras de colágeno de las zonas proliferativa e hipertrófica.

1.4. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CRECIMIENTO FISARIO

La regulación de la velocidad de crecimiento del hueso es un mecanismo complejo cuyo conocimiento sigue siendo pobre y que parece depender de múltiples factores, incluyendo:

- Factores mecánicos. Tanto las cargas mecánicas externas a la que la fisis es sometida, así como el efecto mecánico de las partes blandas sobre la fisis, regulan su crecimiento (Taylor et al., 1987; Wilson-MacDonald et al., 1990, Farnum y Wilsman, 1998; Farnum et al., 2000; Arriola et al., 2001; Stokes et al., 2002; Stokes et al., 2007).
- Factores genéticos. El control genético que actuaría probablemente por limitación del número de divisiones celulares posibles (Villemure y Stokes, 2009).
- Factores moleculares sistémicos. Los niveles sistémicos de determinadas hormonas circulantes tienen un efecto en la regulación del crecimiento
- Vascularización local (Trueta 1961).
- Factores nutricionales.
- El sistema autocrino y paracrino a nivel local también regulan el crecimiento, posiblemente activados por factores mecánicos de acción directa sobre los núcleos celulares y su consecuente regulación por la expresión génica (Villemure y Stokes, 2009).

En resumen los mecanismos de regulación del funcionamiento de la placa fisaria sigue siendo solo parcialmente conocidos, quizás por la gran cantidad de factores de regulación a los que está sometida (ver tabla 1.6) y por las interacciones entre dichos factores.

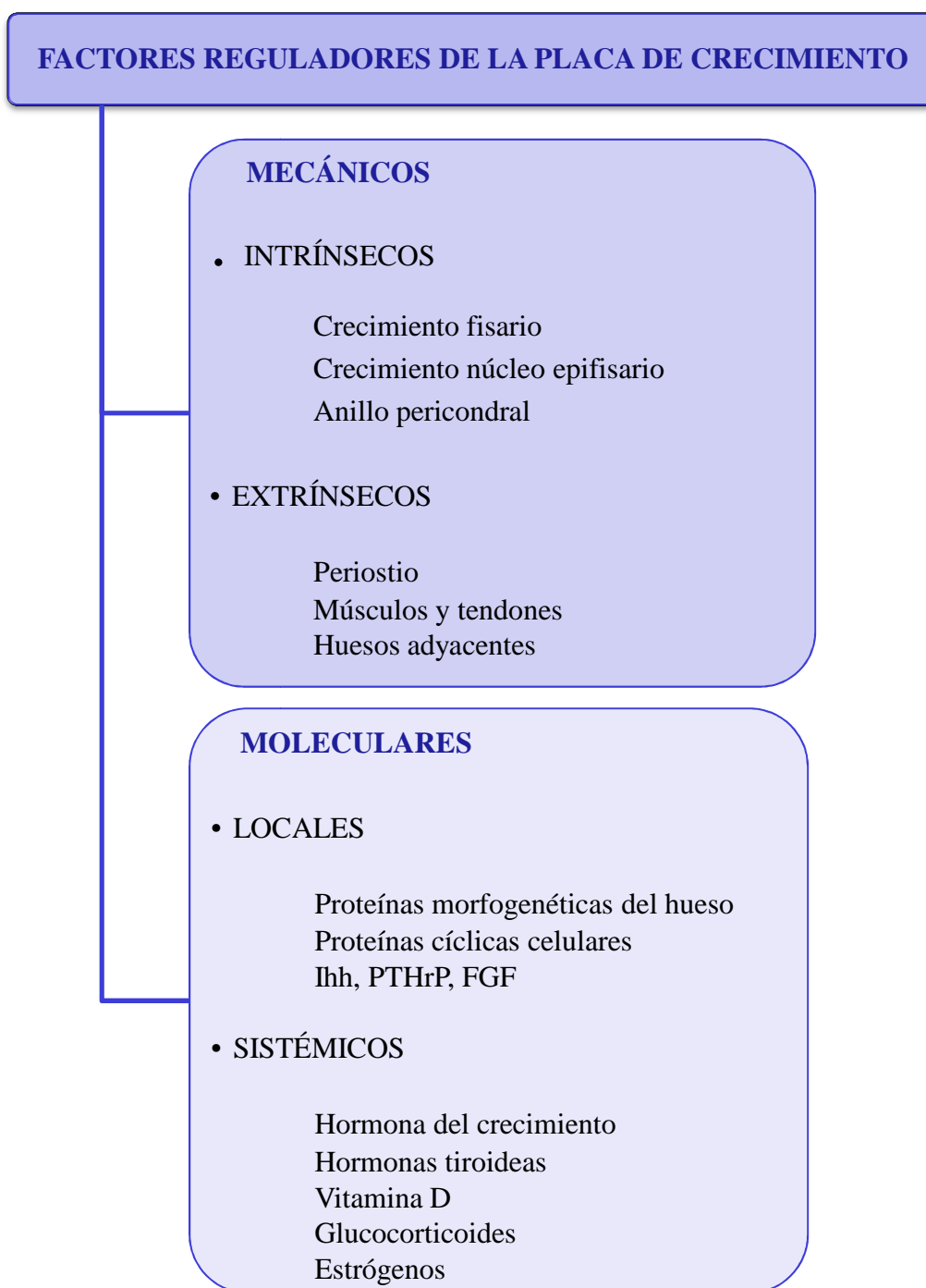


Tabla 1.6. Factores reguladores de la placa de crecimiento

1.4.1. REGULACIÓN MECÁNICA DE LA FISIS

Entre los factores que regulan el crecimiento de la placa de crecimiento se encuentran los cambios de las fuerzas mecánicas. Estas fuerzas actúan sobre la fisis y tienen la capacidad para modificar la magnitud y la orientación del crecimiento.

Los principios básicos de los conocimientos sobre la regulación mecánica de la fisis se establecieron en el siglo XIX (Delpech, 1828; Hueter, 1862; Volkmann, 1862; Wolff, 1892). Los principios de Hueter-Volkmann basados en los estudios previos de Delpech se resumen en que existe una relación inversamente proporcional entre las fuerzas paralelas al eje longitudinal de la placa de crecimiento y su tasa de crecimiento, así una fuerza de compresión excesiva sobre la placa de crecimiento conduce al retraso del crecimiento y una disminución de dicha fuerza acelera el crecimiento. Wolf en 1892 establece su Ley de la transformación ("*Das Gesetz der Transformation der Knochen*") donde defiende que la forma y la estructura interna de un hueso se adapta a la función y a las necesidades mecánicas: "*todo cambio en la forma y función de los huesos, o únicamente de su función, es seguido por ciertos cambios bien definidos en su arquitectura interna y, también, por alteraciones secundarias definidas en su conformación externa, siguiendo leyes matemáticas* ".

En la Teoría del remodelado de Frost se expone que la relación entre la carga y el crecimiento condral sigue una curva con forma de U invertida, donde las cargas fisiológicas estimulan el crecimiento, mientras que las cargas fuera de este rango, ya sean mayores o menores, inhibirán el crecimiento (ver fig.1.94) (Frost, 1979).

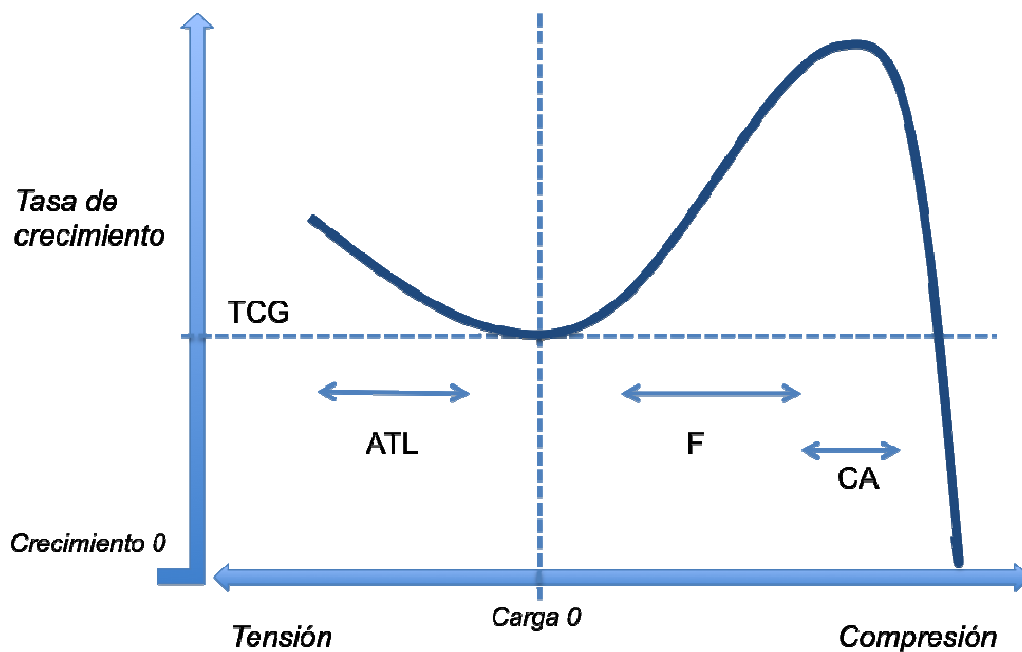


Figura 1.94. Teoría del remodelado de Frost. Representación gráfica de la relación entre el crecimiento del cartílago y las fuerzas que actúan sobre él. TCG: Tasa de crecimiento base genética. ATL: Fuerzas normales sobre apófisis, tendones y ligamentos. F: Carga normal sobre la fisis. CA: carga normal sobre el cartílago articular (Adaptado de Frost 1979).

El control mecánico del crecimiento longitudinal de los huesos parece ser controlado mediante la modificación del número de condrocitos de la zona proliferativa, el grado de hipertrofia de los condrocitos de la zona hipertrófica y la síntesis y degradación de la matriz extracelular en la placa de crecimiento. Esta modulación mecánica del crecimiento ha sido demostrada experimentalmente por diferentes autores (Gelbke, 1951; Christensen, 1972; Alberty et al., 1993; Apte y Kenwright, 1994; Farnum y Wilsman, 1998; Farnum et al., 2000; Arriola et al., 2001; Stokes et al., 2002; Stokes et al., 2007) y es el mecanismo básico de acción en el que están basados los sistemas de corrección angular de las deformidades mediante hemiepifisiodesis temporal.

Los estímulos mecánicos que recibe la fisis de un niño son diferentes en cuanto a su magnitud, dirección y tiempo de aplicación, y como se expone a continuación esa variabilidad también se observará en sus efectos sobre la fisis.

1.4.1.1. Efecto de las cargas fisiológicas sobre el cartílago de crecimiento

Las cargas mecánicas son estímulos necesarios para alcanzar un correcto desarrollo esquelético, así es conocido que el propio crecimiento genera fuerzas deformantes en el esqueleto inmaduro que influyen sobre la morfogénesis mediante: la modulación de la diferenciación de los tejidos, la modificación de la velocidad y dirección del crecimiento, y la deformación de los tejidos (Henderson y Carter, 2002). Se ha demostrado que la disminución de la carga, como sucede con la inmovilización de una extremidad evitando el apoyo, disminuye la altura de la placa fisaria y el crecimiento longitudinal de los huesos (Cohen et al, 1999).

El cartílago de crecimiento de forma fisiológica está sometido a múltiples fuerzas: fuerzas resultantes del propio crecimiento fisario, y del vecino núcleo de osificación secundario, así como las fuerzas aplicadas por los huesos y estructuras adyacentes, como el periostio, los músculos y sus inserciones tendinosas.

Las cargas fisiológicas son dinámicas, intermitentes, en relación a la actividad física. Los resultados histomorfométricos de la placa de crecimiento sometida a cargas dinámicas obtenidos en diferentes estudios experimentales son dispares. Niehoff en ratas sometidas a ejercicio voluntario observó una disminución del grosor de la fisis, tanto en la zona proliferativa como en la hipertrófica (Niehoff et al., 2004). Otros autores obtuvieron resultados opuestos con la aplicación de cargas intermitentes cíclicas, con un incremento del grosor de la fisis, y del número de condrocitos en capa proliferativa e hipertrófica (Ohashi et al., 2002; Wang et al., 2002). Simon observó en un modelo experimental de ratas bípedas, normales e hipofisectomizadas, que el aumento de fuerzas de compresión intermitentes prolonga el crecimiento del cartílago fisario y que el estímulo mecánico puede ser un mecanismo que ayude el crecimiento óseo (Simon et al., 1982).

Un enfoque interesante sobre el mismo objeto de estudio es el trabajo experimental de Noonan, donde se implantaron microtransductores en las tibias de corderos esqueléticamente inmaduros y se monitorizó el crecimiento de las tibias cada 167 segundos durante un intervalo de tiempo de 21 a 25 días, se observó que el 90% del crecimiento de las tibias ocurría en las fases de decúbito en reposo (Noonan et al., 2004),

es decir, cuando las tibias soportan unas cargas mecánicas mínimas y, por lo tanto, cuestionaría la importancia del efecto de las cargas fisiológicas sobre el crecimiento durante la bipedestación y las actividades físicas diarias. Sin embargo, no tenemos evidencia que este crecimiento que ocurre principalmente en reposo tenga lugar sino va acompañado de cargas fisiológicas previas.

1.4.1.2. Efectos de la compresión sobre el cartílago de crecimiento

Los efectos de las fuerzas fisiológicas de compresión y distracción sobre la placa de crecimiento han sido discutidos. Pero que sucede cuando las fuerzas aplicadas exceden los límites fisiológicos, ya sea por el tiempo de aplicación de las fuerzas o por la intensidad de ellas.

La modulación del crecimiento por las fuerzas de compresión estáticas es la más conocida tanto a nivel experimental como clínico. La compresión mantenida sobre la placa de crecimiento produce su estrechamiento afectando tanto a la zona proliferativa como a la hipertrófica. Los estudios histológicos muestran que disminuyen el número de condrocitos proliferando (Alberty et al., 1993), y también se reduce el grosor tanto de la zona proliferativa como de la zona hipertrófica (Alberty et al., 1993; Farnum et al., 2000; Stokes et al., 2002) y además se observa una alteración de la alineación de las columnas de condrocitos (Ehrlich et al., 1972; Alberty et al., 1993; Farnum et al., 2000). Algunos autores han descrito un engrosamiento de la placa de crecimiento en las fases iniciales de aplicación de la compresión (Trueta y Trias, 1961; Ehrlich et al., 1972), sin embargo este hallazgo no ha sido confirmado por otros autores (Alberty et al., 1993; Farnum et al., 2000; Stokes et al., 2002).

En la práctica clínica cuando se aplica compresión mecánica sobre la placa de crecimiento mediante un implante (grapa, tornillo, fijador externo) observamos en los controles radiológicos posteriores un estrechamiento de la altura fisaria.

Todos estos hallazgos clínicos y histológicos denotan el arresto del crecimiento fisario como consecuencia de la compresión. En la mayoría de ocasiones el crecimiento longitudinal se reanuda si retiramos el implante antes de la madurez esquelética. La capacidad de modificar el crecimiento de la fisis mediante un aparato que aplica fuerzas

sobre la placa de crecimiento se ha intentado cuantificar de forma experimental, Bonnel sometió a compresión la fisis distal del fémur de conejos mediante un dispositivo externo, aplicando magnitudes de fuerzas controladas (ver fig.1.95) y demostró que el crecimiento axial disminuye de forma proporcional a la compresión ejercida y cuantificó el umbral de presión necesaria para producir el arresto fisario (frenado del 100% del crecimiento) observando que el arresto se producía en un valor de más de 0,3 MPa (Bonnel et al.,1983).

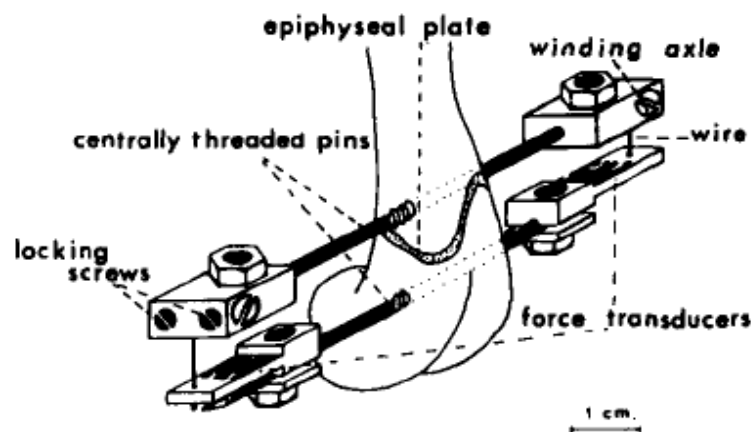


Figura 1.95. Modelo experimental de Bonnel. (Extraído de Bonnel et al.,1983).

Bylski intentó cuantificar las fuerzas que se producen en las placas de crecimiento de las fisis distal del fémur y proximal de la tibia en el adolescente humano, para ello se basó en la deformación de las grapas utilizadas en el tratamiento del genu valgo y lo cuantificó en un valor de 1 MPa como la fuerza necesaria para producir el arresto fisario (Bylski et al., 2001).

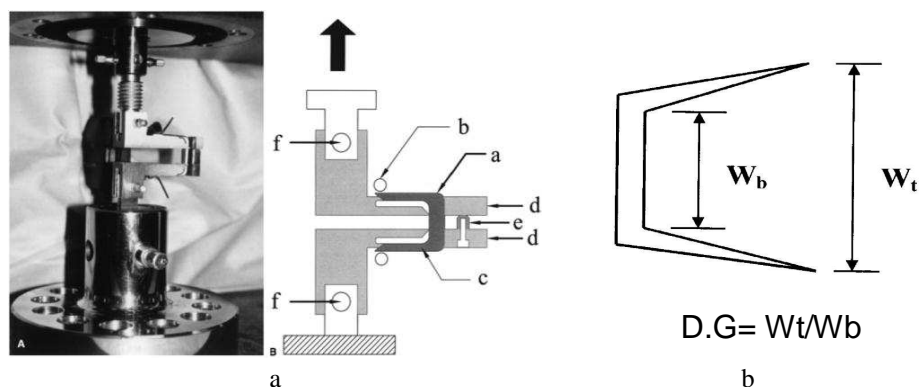


Figura 1.96. Modelo experimental de Bylski. Fotografía y representación esquemática del sistema mecánico con el que media la fuerza necesaria para doblar las patas de las grapas (a) y cálculos realizados para valorar la deformación de la grapa (D.G.) (b) (Modificado de Bylski et al., 2001).

El estudio de Stokes sobre la relación entre las fuerzas aplicadas y el crecimiento es más extenso que los previos puesto que compara diferentes placas de crecimiento (vertebral y tibial proximal) y diferentes especies (conejo, rata y ternero). En este estudio se aplicaron fuerzas de compresión durante 8 días usando un fijador externo (ver fig.1.97) y se midió el crecimiento midiendo la distancia histológica entre dos marcadores fluorescentes administrados a las 24 y 48h horas previas a la eutanasia. En el trabajo se observan pequeñas variaciones entre las diferentes fisis y entre diferentes especies. Sin embargo, a pesar de las diferencias entre fisis y especies, se observó que para una presión ejercida de 0,1 MPa se observa una disminución del crecimiento del 17%, y sus resultados sugieren que con fuerzas de compresión mantenidas de 0,6 MPa se reduciría la tasa de crecimiento en un 100%. Como la variabilidad entre localización y especie fue pequeña esto sugiere que estos datos pueden ser generalizados a la mayoría de fisis incluidas las humanas (Stokes et al., 2006).

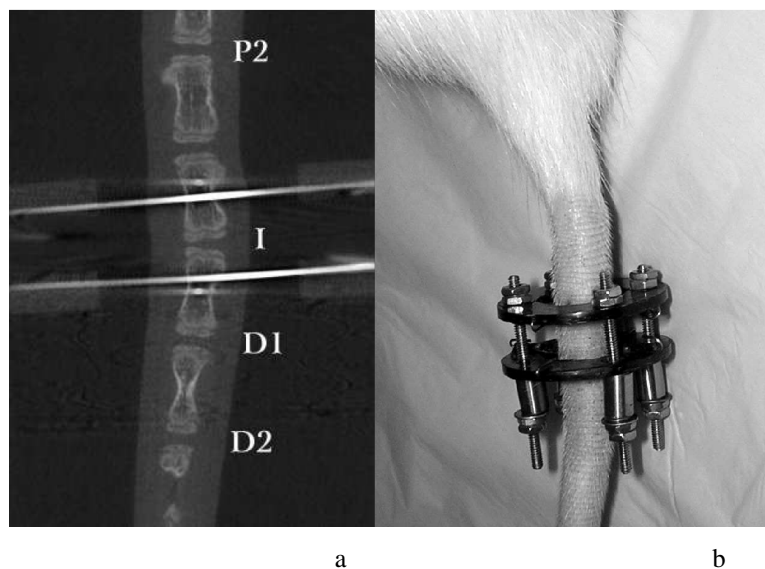


Figura 1.97. Modelo experimental de Stokes. Aparato externo transmisor de fuerzas sobre la placa de crecimiento colocado en vértebra de rata. Imagen radiológica (a) y del espécimen (b)

Los cambios morfológicos observados en la placa de crecimiento se traducen en cambios bioquímicos; demostrándose una disminución de la síntesis de ADN en las zonas de estrechamiento mediante la utilización del análogo de la timidina, como demostró Ehrlich en un modelo de hemiepifisiodesis. Aunque los cambios inicialmente están restringidos a la zona de grapado, con el tiempo (4-5 semanas en la rata Sprague-Dawley) los cambios se extienden a el lado opuesto de la fisis y con el tiempo se hacen tan intensos como en la zona grapada. Aunque no se apreció una disminución en la síntesis de polisacáridos, si se

observó una marcada disminución en la actividad de los lisosomas de los condrocitos (Ehrlich et al., 1972).

En otro estudio en cerdos, usando grapado fisario con grapas de Blount, se observó que en fases tempranas había una disminución del consumo de glucosa y de la producción de lactato, y una disminución en la síntesis de DNA, en la zona sometida a grapado, mientras que la producción de glicosaminos permanece inalterada. Además, el índice de condroitín sulfato/queratín sulfato estaba claramente disminuido, cambios muy similares a los hallados en el envejecimiento normal del cartílago. Todos estos cambios provocados en el grapado de la fisis del cerdo fueron también reproducidos en células de cultivo in vitro, cuando dichas células fueron sometidas a presiones elevadas (Herwig et al., 1987)

1.4.1.3. Efectos de la distracción sobre el cartílago de crecimiento

La placa de crecimiento en condiciones fisiológicas no suele estar sometida a fuerzas de distracción excepto a nivel de la fisis de las apófisis óseas, que están sometidas a fuerzas de tracción dinámicas por las estructuras musculotendinosas. En cambio, la aplicación de fuerzas de distracción fisaria ha sido utilizado como mecanismo de alargamiento óseo y para corregir deformidades angulares de los huesos largos de forma exitosa.

Existe controversia acerca del efecto que producen dichas fuerzas sobre la placa de crecimiento. Por un lado ciertos estudios han demostrado que el alargamiento asociado a distracción fisaria es debido a un efecto de rotura de la zona hipertrófica al aplicar las fuerzas de distracción a través de la placa de crecimiento (Ring, 1958), este hallazgo ha sido confirmado por otros autores quienes describen que el alargamiento óseo se conseguiría aumentando la separación entre los bordes de la rotura de la fisis a nivel de la capa hipertrófica (fisiolisis) (Monticelli y Spinelli, 1981a, 1981b). Las fuerzas de distracción para que se produzca la fisiolisis deben ser elevadas y una vez completada la distracción pueden resultar en una inhibición parcial o completa del crecimiento fisario (Monticelli y Spinelli, 1981a; Jones et al., 1989; Kenwright et al., 1990). Por otro lado, se ha demostrado que si las fuerzas aplicadas son menores en intensidad y el ritmo de aplicación de la distracción es más lento, no se produce la fisiolisis, sino una hiperplasia del cartílago de crecimiento (Sledge et al., 1978; Wilson-MacDonald et al., 1990, Alberty et al., 1993) especialmente a expensas de la hipertrofia de la zona de células hipertróficas.

Este procedimiento de aumento del crecimiento endocondral mediante distracción se ha denominado condrodiastasis (De Bastiani et al., 1986).

En la condrodiastasis, a nivel histológico se produce un aumento de la altura de la placa de crecimiento dependiente del aumento de la altura de la zona proliferativa y del aumento de la altura de la zona hipertrófica, todo ello sin aumentar la producción de condrocitos pero inhibiéndose la osificación endocondral con el consiguiente acúmulo de condrocitos hipertróficos (Alberty et al., 1993, Apte et al., 1994, Stokes et al., 2002). Apte ha demostrado una disminución de la actividad proliferativa de condrocitos después de 10 días de aplicar fuerzas de distracción sobre la fisis. La capacidad de crecimiento por condrodiastasis y las fuerzas necesarias para que no se produzca una epifisiolisis dependen en gran parte del tamaño de la fisis y del peso del hueso. También la edad podría tener una influencia ya que las fisis de los individuos más mayores aunque son mas estrechas son más resistentes a las fuerzas de distracción.

Mientras los resultados tras la aplicación de compresión a la fisis son fácilmente predecibles y se repiten con constancia, no sucede lo mismo con la aplicación de las fuerzas de distracción. Los hallazgos respecto a la distracción son más conflictivos, primero porque los resultados tras su aplicación no son constantes ni universales y segundo por la dificultad de predecir el comportamiento de las fisis tras la condrodiastasis.

En los casos donde no se ha producido la fractura fisaria existe poca evidencia de que el crecimiento obtenido sea por estimulación de la proliferación condral y todo apunta más bien a una disminución de la actividad de los condrocitos y a una isquemia de la fisis resultando en una inhibición de la osificación endocondral, dando lugar a una acumulación de células en las columnas. Todos estos hechos, junto al estrecho margen entre las fuerzas que favorecen el crecimiento óseo mediante la condrodiastasis y aquellas que producen el alargamiento óseo mediante una fisiolisis, sugieren la necesidad de ser muy cauto a la hora de aplicar la distracción fisaria como tratamiento en los niños (Apte et al., 1994).

1.4.2. OTROS FACTORES DE REGULACIÓN DE LA FISIS

Además de los factores mecánicos que regulan la placa de crecimiento, no podemos olvidar la influencia de los factores moleculares que actúan a nivel local y sistémico. Se mencionan aquí los más importantes y su función principal, sin embargo no es objeto del presente estudio la descripción detallada de los factores moleculares y su compleja relación con los factores mecánicos.

1.4.2.1. Factores moleculares sistémicos

Hormona del crecimiento (GH)

La hormona del crecimiento estimula a nivel hepático la síntesis del IGF-1 (Factor insulino-símil), que es el principal factor de estimulación del crecimiento en el período postnatal. A nivel local existen receptores en el cartílago y también una proteína transportadora para la IGF-1 en el cartílago de crecimiento, que influyen directamente sobre la actividad de la placa de crecimiento activando la división de las células de la zona de reserva.

Hormonas sexuales

Las hormonas sexuales también influyen sobre el crecimiento, sobretudo en los procesos que tienen lugar hacia el final del crecimiento. La testosterona inhibe la hormona del crecimiento y reduce la actividad de la zona de reserva y proliferativa (Weise, 2001). Los estrógenos disminuyen la proliferación de los condrocitos, reducen la altura del cartílago de crecimiento y estimulan la invasión vascular. En personas con mutaciones genéticas que impiden la síntesis de los estrógenos o de sus receptores no se cierran las fisis en la adolescencia, sino que permanecen abiertas y con cierta capacidad de crecimiento en la edad adulta (Smith et al., 1994; Bilezikian et al., 1998). Por el contrario en niños que sufren una exposición precoz a los estrógenos por una pubertad adelantada, las fisis se cierran antes de la edad cronológica a la que sería esperable (Sigurjonsdottir y Hayles, 1968). El efecto de los estrógenos sobre el cierre fisario se investigó en el conejo, utilizando hembras ooforectomizadas, es decir, sin exposición a estrógeno endógeno. Los animales fueron luego divididos en dos grupos: un grupo que recibió estrógenos

exógenos, y otro que no recibió estrógenos. Se observó que en las conejas no expuestas a estrógenos no existía fusión de la placa de crecimiento y persistía el crecimiento, mientras que el grupo que recibía estrógenos presentaban fusión de las placas epifisarias y la velocidad de crecimiento disminuía claramente. Este experimento reproduce con cierta similitud los mecanismos de fusión epifisaria que ocurren durante la pubertad normal (Weise et al., 2001).

Glucocorticoides

Los glucocorticoides inhiben el crecimiento interfiriendo con el mecanismo de la hormona del crecimiento a nivel local, resultando en una disminución de la proliferación de los condrocitos y de la síntesis de matriz. También disminuyen el número de osteoblastos y estimulan los osteoclastos. Estos efectos explicarían los cambios observados en la fisis, y el retraso del desarrollo que se observa en los tratamientos prolongados con corticoides en niños (Balough, 1971).

Hormona tiroidea (T3,T4)

Las hormonas tiroideas, tanto T3 como T4, tienen un papel fundamental en la maduración ósea, como lo demuestra el hecho de que los pacientes hipotiroideos sufren un retraso en su edad ósea. La hormona tiroidea tiene una acción sinérgica con la hormona del crecimiento, así la T3 induce la síntesis de IGF-1 en los condrocitos y regula la expresión del receptor de la GH y de su proteína transportadora. Además, tanto T3 como T4 tienen acciones directas sobre el crecimiento a través de los receptores TRF alfa y TRF beta que se expresan en los condrocitos de la zona de reserva y proliferativa. La T3 estimula el reclutamiento de los condrocitos de la zona de reserva, es decir, el paso de los condrocitos hacia la zona proliferativa y además facilita su diferenciación. La T4 induce la diferenciación de los condrocitos hipertróficos en osteoblastos.

Vitamina D

La principal función de la vitamina D en el crecimiento es favorecer la mineralización de la matriz, mediante el aumento de la fosfatasa alcalina y las metaloproteinasas a nivel local en la matriz, y mediante procesos metabólicos y hormonales a nivel sistémico. El déficit de vitamina D provoca una mineralización deficiente y un aumento de la altura de la placa de crecimiento.

1.4.2.2. Factores moleculares locales

Se han identificado numerosas hormonas locales que regulan la proliferación e hipertrofia de los condrocitos en la placa fisaria.

PTHrP y Ihh

La interacción entre la PTHrP (Péptido recombinante de la hormona paratiroidea) y la Ihh (*Indian hedgehog*) juega un papel principal en la regulación del crecimiento endocondral de la fisis (Farnum y Wilsman, 1998; Vortkamp et al., 1998; van der Eerden et al., 2003). PTHrP-IHH actúa como un mecanismo de feedback que juega un rol fundamental en la proliferación de condrocitos (Chung, 2014)

La PTHrP es sintetizada en el pericondrio por condrocitos diferenciados. Las principales funciones de la PTHrP son: estimular la proliferación de los condrocitos de la zona proliferativa (ver fig.1.98 paso 1) mediante la activación de la proteína G, y retrasar la transformación de dichas células en condrocitos prehipertróficos e hipertróficos (Beier, 2005; Burdan et al., 2009).

El Ihh pertenece a la familia de las proteínas *hedgehog*, que son morfógenas, es decir, indican como va a ir creciendo y hacia dónde se va a ir desarrollando el esqueleto. La proteína *Indian Hedgehog* se expresa en los condrocitos prehipertróficos (ver fig.1.98 paso 2) que la liberan y estimula la síntesis de PTHrP (ver fig.1.98 paso 3) y además controla la diferenciación de los osteoblastos (ver fig.1.98 paso 4) (Burdan et al., 2009).

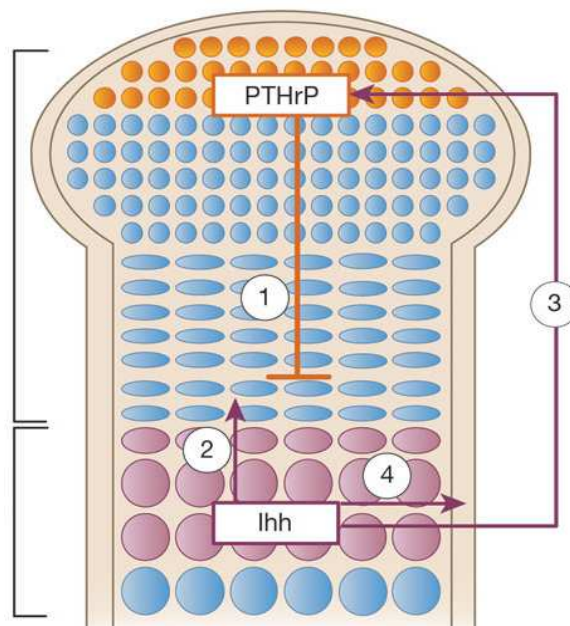


Figura 1.98. Sistema regulatorio PTHrP-Ihh. (Extraído de Kronenburg, 2003)

Factores de crecimiento fibroblástico (FGF)

Los factores de crecimiento fibroblástico participan en la diferenciación de los tejidos. El FGF 18 es el más importante en la fisis y actúa sobre tres tipos de receptores (FGFR 1, 2 y 3). Sobre FGFR3 disminuye la proliferación, pero no es clara su acción sobre la hipertrofia celular (Ornitz, 2002) y en modelos in vitro se ha observado que el FGFR3 acelera la hipertrofia celular (Minina, 2002). La activación de FGFR 1 retrasa la diferenciación final de los condrocitos hipertróficos y la activación de FGF 1 y 2 retrasa el desarrollo osteoblástico.

Proteínas morfogenéticas del hueso (BMP)

En general las proteínas morfogenéticas del hueso aumentan la proliferación de los condrocitos y regula negativamente su hipertrofia (Minina, 2002). También inducen la síntesis de Ihh por los condrocitos prehipertróficos.

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

El Factor de crecimiento endotelial vascular es el responsable de la invasión vascular de la fisis (Wedge et al., 2000). El VEGF es una proteína que se dirige hacia las células endoteliales vasculares y estimula tanto su proliferación como su migración dando lugar a la formación de esbozos vasculares (Gerber et al., 1999; Carlevaro et al., 2000).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Durante el crecimiento es habitual que los niños presenten trastornos de la alineación de las extremidades inferiores y en pocas ocasiones suelen precisar tratamiento. El tratamiento quirúrgico por excelencia de las deformidades axiales de las extremidades en los niños es la hemiepifisiodesis temporal.

Tradicionalmente se han utilizado las grapas para la realización de la hemiepifisiodesis temporal, pero recientemente han aparecido nuevos sistemas que pretenden obtener mejores resultados, aunque a un coste económico más elevado. Los estudios comparativos previos entre estos sistemas, tanto clínicos como experimentales, son escasos y con resultados dispares.

El objetivo principal de la presente línea de investigación fue estudiar si existían diferencias significativas entre el sistema tradicional de hemiepifisiodesis temporal con grapas y el nuevo sistema de hemiepifisiodesis temporal con placa en ocho. Las diferencias entre los dos tratamientos que analizamos fueron relacionadas con la cantidad de deformidad producida y la velocidad de producción, así como un análisis de los cambios histológicos producidos en la placa de crecimiento por los diferentes modelos de hemiepifisiodesis en las tibias del modelo experimental utilizado.

Para cuantificar la cantidad de deformidad provocada y su velocidad de aparición, utilizamos el estudio radiológico. Mientras que para la valoración de los cambios en la placa de crecimiento se realizó un estudio histológico.

Los objetivos previstos y que justificaron esta investigación fueron:

- Valorar si la hemiepifisiodesis temporal con placa en ocho es similar a la realizada con grapas en cuanto a su mecanismo de acción (la aplicación de fuerzas de compresión sobre la placa de crecimiento).
- Comprobar si existe una diferencia en el grado de deformidad provocado por la placa en ocho y las grapas.
- En caso de existir una diferencia en el grado de deformidad, analizar las posibles causas que expliquen estas disparidades, tales como los puntos en que es bloqueada la placa de crecimiento.
- Valorar si influyen la longitud de los tornillos utilizados en la placa en ocho en su capacidad de crear deformidad .
- Estudiar posibles diferencias histológicas a nivel de la placa de crecimiento según el implante que se haya aplicado.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MODELO EXPERIMENTAL. CONEJO BLANCO DE NUEVA ZELANDA

Los animales utilizados en el estudio experimental son conejos de la raza Nueva Zelanda blancos (NZB).

3.1.1. ASPECTOS GENERALES

El conejo blanco de Nueva Zelanda es una raza de conejo que a pesar del nombre proviene de Estados Unidos. Se originó del cruce de otras razas por motivos comerciales de explotación de su piel y carne. Las razas de conejo utilizadas para conseguir la mezcla fueron el Blanco Americano, el Gigante de Flandes, el Angora y el Nueva Zelanda rojo. Fruto de estos cruces se crearon varias líneas de la raza NZB en EEUU, siendo la más conocida la de Joe Wojcick de Elyria. El NZB fue aceptado como raza por la Asociación Americana de Conejos en 1920.

Conejo Blanco de Nueva Zelanda. Clasificación taxonómica	
Reino	<i>Animal</i>
Subreino	<i>Metazoos</i>
Tipo	<i>Cordados</i>
Subtipo	<i>Craneados</i>
Clase	<i>Mamíferos</i>
Subclase	<i>Vivíparos</i>
Orden	<i>Lagomorfos</i>
Familia	<i>Leporidae</i>
Subfamilia	<i>Leporinae</i>
Género	<i>Oryctolagus</i>
Especie	<i>Cuniculus</i>

Tabla 3.1. Clasificación taxonómica del conejo blanco de Nueva Zelanda (Leonart et al., 1980).

El peso de los conejos NZB adultos es de 4 a 5 Kg. El peso del conejo macho oscila de 4 a 4,9 kg y el peso de las hembras oscila entre 4,5 y 5,4 kg de peso (Vásquez et al, 2007). La curva ponderal durante el crecimiento: va de los 1,7 kg a las 9 semanas, 2,1 kg a las 11 semanas, 2,4 kg a las 13 semanas y 2,6 kg a las 15 semanas. El peso tanto en machos como en hembras tiene su máximo aumento entre las semanas 4 y 16, para alcanzar el peso adulto alrededor de las 28 semanas (Masoud et al, 1986; Di Lella et al., 1969).

En cuanto al crecimiento óseo, el crecimiento de la tibia es más activo durante las primeras 16 semanas de vida, pero el crecimiento continua hasta las 26 semanas de vida, Alrededor de las 10 semanas en los machos y de las 12 semanas en las hembras se evidencia una aceleración del crecimiento relacionado con la pubertad (Masoud I, 1986)

En general los conejos NZB son animales silenciosos y dóciles, con tendencia a permanecer inmóviles durante una manipulación cuidadosa, pero ciertas peculiaridades anatómicas, que se describen a continuación, pueden ser un inconveniente sin el adecuado manejo durante el procedimiento experimental:

- Fragilidad del esqueleto: la masa ósea representa solo el 8% del total del peso corporal del conejo NZB mientras que la musculatura con respecto al esqueleto es de una gran potencia alrededor de los huesos largos y la columna lumbar, todo ello conlleva un gran riesgo de producir fracturas sin la adecuada manipulación.
- Ausencia de almohadillas en las patas: las superficies de apoyo de las patas del NZB están recubiertas por un pelaje abundante y tienen tendencia a sufrir lesiones. Para evitar dichas lesiones es importante que la superficie de la jaula de estabulación sea lisa y limpia.
- Fragilidad vascular: también es importante en los procedimientos de administración endovenosa de fármacos tener en cuenta la fragilidad y el pequeño tamaño de las venas.

3.1.2. CUIDADOS GENERALES DEL ANIMAL

Los cuidados generales del animal de experimentación adaptados a su raza y particularidades del experimento tienen un doble objetivo: conseguir el bienestar del animal y obtener unos resultados fiables en la investigación.

Los cuidados generales aplicados a lo largo del presente proceso experimental pueden ser divididos de acuerdo con la fase experimental del procedimiento. Sin embargo, se mantendrán a lo largo de las diferentes fases experimentales, de la recepción y la cuarentena y del alojamiento de los animales, unas condiciones ambientales controladas, una dieta específica y las técnicas de manipulación adecuadas.

3.1.2.1. Recepción y estancia de los animales

Los conejos NZB hembras fueron recepcionados en el Estabulario de la UIB (Universitat de les Illes Balears) a las 7 semanas de vida. El proveedor fue Charles River Laboratorios España S.A. (Cerdanyola del Vallés, España).

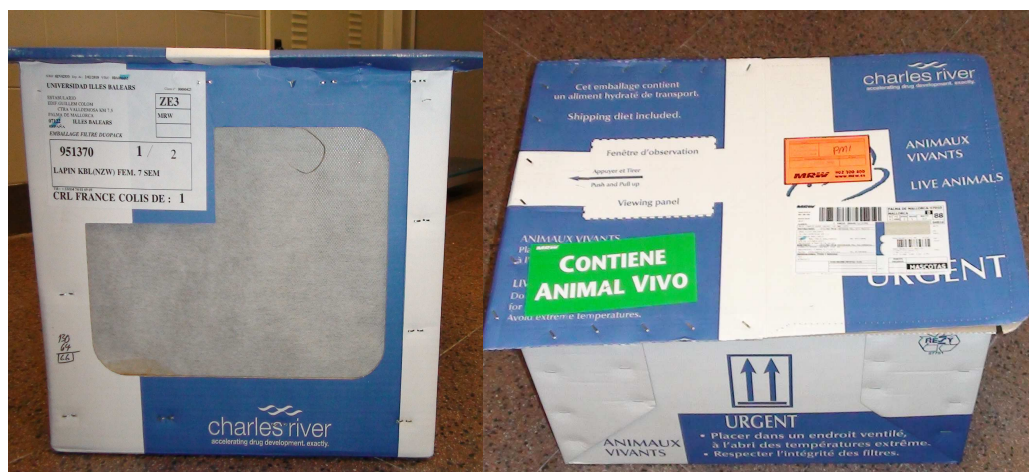


Figura 3.1. Recepción y cuarentena. Caja de transporte de cartón con ventilación y filtros laterales y ventana superior de control.

Los animales fueron examinados a su llegada por la veterinaria del centro y fueron mantenidos en cuarentena durante 1 semana, realizándose controles seriados para confirmar el estado de salud e idoneidad de los conejos para el estudio.

A su llegada, los animales se marcaron con números correlativos en sus orejas con rotulador indeleble, para permitir su identificación durante los procedimientos y para la identificación y correlación de las muestras y estudios obtenidos.



Figura 3.2. Alojamiento 1. Entrada principal del Estabulario de la Universitat de les Illes Balears (<http://sct.uib.cat/Instruments-i-equipis-dels-Serveis Cientificotecnics/Estabulari/>).

Los conejos y sus cuidados fueron supervisados por la veterinaria del centro según normas establecidas en el Real Decreto del 2005 y 2013 (RD 1201/2005 y RD 53/2013). Todos los procedimientos y manipulaciones fueron cumplidos en todos sus extremos según la legislación vigente y aprobados por el Comité de Ética de Experimentación Animal (CEEAA) de la Universitat de les Illes Balears.

Los conejos fueron alojados en una sala con una capacidad máxima de ocho jaulas individuales de acero inoxidable con suelo perforado de fácil limpieza y bien ventiladas. Cada jaula estaba provista de un dispensador de alimento tipo tolva y un bebedero. Las medidas de cada jaula eran de: 54 cm x 54 cm = 2916 cm² y 36 cm de altura. Los conejos dentro de las jaulas no fueron sometidos a ningún tipo de restricción de movimientos ni durante la fase preoperatoria, ni tras los procedimientos quirúrgicos.

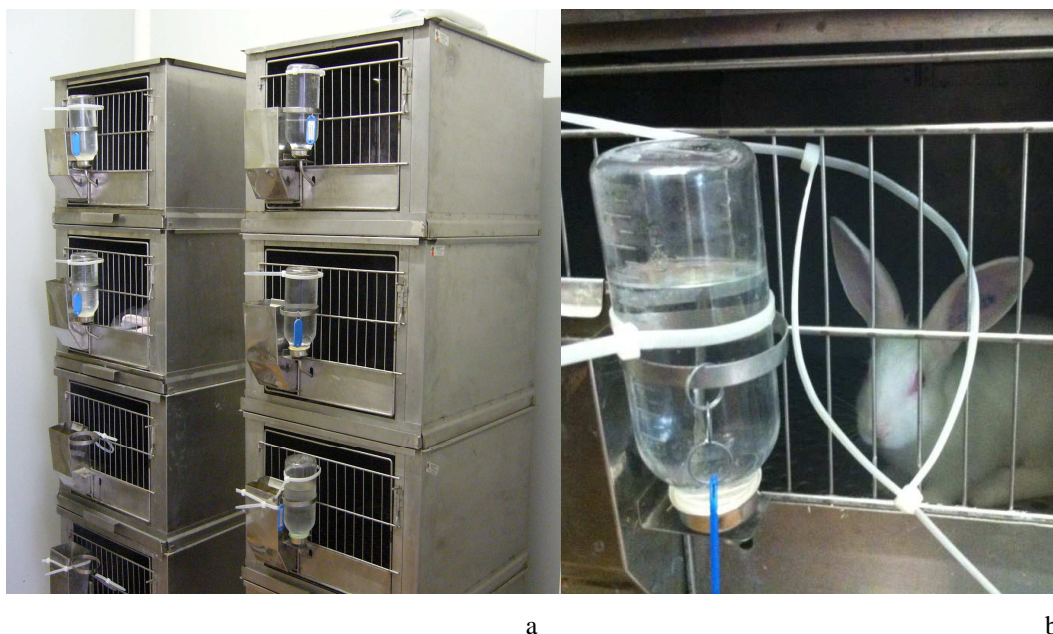


Figura 3.3. Alojamiento 2. Sala del estabulario con ocho jaulas (a). Jaula individual de aluminio con bebedero tipo biberón y comedero tipo tolva (b).

3.1.2.2. Condiciones ambientales

La temperatura ambiente de la sala de estabulación se mantuvo entre los 19° y 20°C con una humedad relativa de 50-60%.

En cuanto a las condiciones de luminosidad la sala estaba dotada de luz blanca artificial con ciclos programados de luz y oscuridad de 12 horas continuas cada periodo.

La sala estaba ventilada mediante circuito cerrado con renovación continua del aire, cumpliendo con la legislación correspondiente.

El acceso a la sala de alojamiento estaba limitado al cuidador, veterinaria, y al propio investigador para limitar ruidos , reducir al máximo el estrés ambiental y evitar posibles contaminaciones.

3.1.2.3. Alimentación

El conejo es herbívoro y suele alimentarse con forraje, pero en los estudios experimentales para evitar infecciones, mantener unas condiciones sanitarias óptimas y homogeneizar al máximo todos los factores que puedan influir en los resultados, se utiliza en general una dieta con presentación tipo pellets porque ofrece una alimentación balanceada y de calidad. La presentación del alimento que se escogió fue de tipo granulado, 2030 Teklad Global Rabbit Diet® (Harlan Laboratories. USA) que es una dieta con fórmula fija que favorece el crecimiento rápido de los conejos (ver fig.3.4).

El agua potable fue suministrada por EMAYA (Empresa municipal de aguas y alcantarillado) cumpliendo las condiciones de suministro para estabulario. Tanto el agua como el alimento fueron administrados ad libitum las 24 horas .


Harlan Laboratories		2030	
Teklad Global Rabbit Diet			
<i>Product Description:</i> 2030 is a fixed formula, non-autoclavable diet manufactured with high quality ingredients and designed to support gestation, lactation, and growth. Also available certified (2030C) and irradiated (2030I).		<i>Ingredients</i> (in descending order of inclusion): Dehydrated alfalfa meal, ground wheat, wheat bran, ground oats, dehulled soybean meal, wheat middlings, calcium carbonate, cane molasses, dicalcium phosphate, iodized salt, soybean oil, DL-methionine, L-lysine, choline chloride, kaolin, magnesium oxide, vitamin E acetate, menadione sodium bisulfite complex (source of vitamin K activity), manganous oxide, ferrous sulfate, zinc oxide, niacin, calcium pantothenate, copper sulfate, pyridoxine hydrochloride, riboflavin, thiamin mononitrate, vitamin A acetate, calcium iodate, vitamin B ₁₂ supplement, folic acid, biotin, vitamin D ₃ supplement, cobalt carbonate.	
		Standard Product Form: <i>Pellet</i>	
Macronutrients Crude Protein % 17.7 Fat (ether extract) ^a % 3.3 Carbohydrate (available) ^b % 30.8 Crude Fiber % 13.7 Neutral Detergent Fiber ^c % 29.2 Ash % 6.0 Energy Density ^d kcal/g (kJ/g) 2.4 (10.0) Calories from Protein % 32 Calories from Fat % 13 Calories from Carbohydrate % 55		Vitamins Vitamin A ^{e,f} IU/g 15.0 Vitamin D ₃ ^{g,h} IU/g 1.5 Vitamin E IU/g 130 Vitamin K ₃ (menadione) mg/kg 50 Vitamin B ₁ (thiamin) mg/kg 17 Vitamin B ₂ (riboflavin) mg/kg 19 Niacin (nicotinic acid) mg/kg 68 Vitamin B ₆ (pyridoxine) mg/kg 19 Pantothenic Acid mg/kg 45 Vitamin B ₁₂ (cyanocobalamin) mg/kg 0.08 Biotin mg/kg 0.46 Folate mg/kg 5 Choline mg/kg 1620	
Minerals Calcium % 1.0 Phosphorus % 0.6 Non-Phytate Phosphorus % 0.3 Sodium % 0.3 Potassium % 1.5 Chloride % 0.6 Magnesium % 0.3 Zinc mg/kg 73 Manganese mg/kg 120 Copper mg/kg 16 Iodine mg/kg 7 Iron mg/kg 330 Selenium mg/kg 0.25		Fatty Acids C18:0 Palmitic % 0.5 C18:0 Stearic % 0.1 C18:1n-7 Oleic % 0.4 C18:2n-6 Linoleic % 1.1 C18:3n-3 Linolenic % 0.4 Total Saturated % 0.7 Total Monounsaturated % 0.6 Total Polyunsaturated % 1.6	
Amino Acids Aspartic Acid % 1.7 Glutamic Acid % 3.0 Alanine % 0.9 Glycine % 0.9 Threonine % 0.7 Proline % 1.2 Serine % 1.0 Leucine % 1.3 Isoleucine % 0.8 Valine % 0.9 Phenylalanine % 0.9 Tyrosine % 0.6 Methionine % 0.4 Cysteine % 0.3 Lysine % 1.0 Histidine % 0.5 Arginine % 1.0 Tryptophan % 0.3		Other Cholesterol mg/kg --	
 Helping you do research better		^a Ether extract is used to measure fat in pelleted diets, while an acid hydrolysis method is required to recover fat in extruded diets. Compared to ether extract, the fat value for acid hydrolysis will be approximately 1% point higher. ^b Carbohydrate (available) is calculated by subtracting neutral detergent fiber from total carbohydrates. ^c Neutral detergent fiber is an estimate of insoluble fiber, including cellulose, hemicellulose, and lignin. Crude fiber methodology underestimates total fiber. ^d Energy density is a calculated estimate of metabolizable energy based on published predictive equations for rabbits (de Blas & Wiseman, <i>The Nutrition of the Rabbit</i> . CABI Publishing, 1998). ^e Indicates added amount but does not account for contribution from other ingredients. ^f 1 IU vitamin A = 0.3 µg retinol ^g 1 IU vitamin D = 25 ng cholecalciferol For nutrients not listed, insufficient data is available to quantify. Nutrient data represent the best information available, calculated from published values and direct analytical testing of raw materials and finished product. Nutrient values may vary due to the natural variations in the ingredients, analysis, and effects of processing. Teklad Diets are designed and manufactured for research purposes only. Harlan, Harlan Laboratories, Helping you do research better, and the Harlan logo are trademarks and trade names of Harlan Laboratories, Inc. © 2020 Harlan Laboratories, Inc.	
Teklad Diets, Madison WI www.harlan.com teklaudio@harlan.com (800) 483-5523		RMS-0908-US-EN-02-DS-2030	

Figura 3.4. Dieta. Composición dieta específica de los conejos. 2030 Teklad Global Rabbit Diet® (Harlan Laboratories. USA).

3.1.2.4. Técnicas de manipulación

Todas las técnicas de manipulación realizadas tanto para el transporte de los animales como para su inmovilización durante la realización de procedimientos o la administración de fármacos, fue llevada a cabo por personal adiestrado y con formación específica en la manipulación de animales experimentales.

Estos animales, debido a su temperamento asustadizo son propensos al pánico durante el manejo para su transporte y pueden morder o arañar en una maniobra defensiva. Además, al ofrecer resistencia al manejo, pueden lastimarse ellos mismos provocándose fracturas tanto de la columna como de las extremidades e incluso provocarse heridas. Es por ello que la sujeción debe ser suave, pero firme y nunca debe manipularse a los conejos sujetándoles por las orejas o por las patas, ya que eso puede favorecer la aparición de lesiones permanentes.



Figura 3.5. Técnicas de manipulación 1. Técnica habitual de transporte para distancias cortas, el animal descansa sobre el antebrazo con cara oculta bajo el brazo evitando estímulos visuales, y controlando las patas traseras con la mano.

La técnica de inmovilización recomendada para la realización de procedimientos debe ser simple pero debe asegurar el bienestar del animal y evitar lesiones. En nuestro estudio el

método consistió en inmovilizar al conejo con una toalla alrededor del perímetro cefálico y del tronco, con firmeza, pero sin provocar dificultad respiratoria, ni ningún otro tipo de lesión y dejando expuesta únicamente la región anatómica objeto del procedimiento (ver fig.3.6).

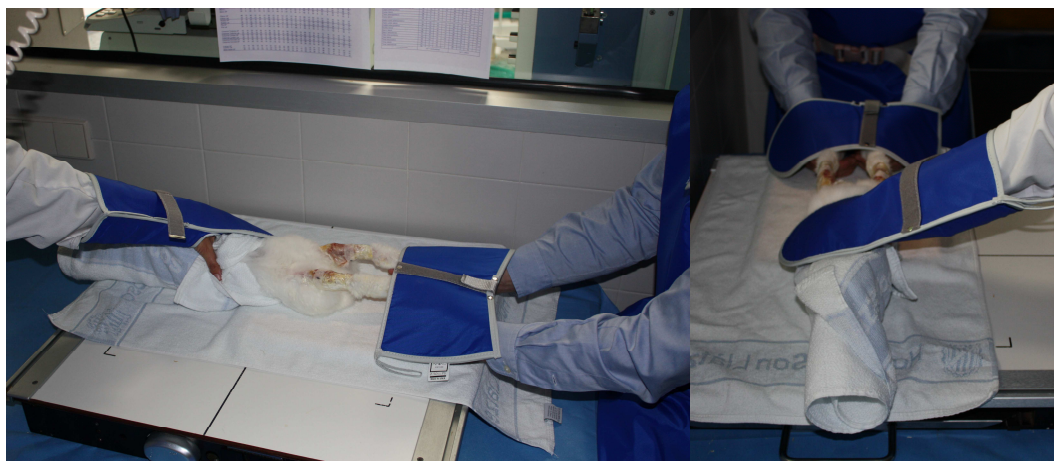


Figura 3.6. Técnicas de manipulación 2. Técnica de inmovilización para realizar las radiografías de control.

3.1.2.5. Control del bienestar

Para el control del bienestar se utilizaron: el control de la curva ponderal, los signos vitales, el aspecto del pelaje y de los ojos, así como la actividad e interacción del conejo con su medio.

En general, los conejos sanos están alerta y activos. En buenas condiciones físicas, sus ojos son claros y brillantes, y el pelaje es de aspecto suave y reluciente. Además cuando está sano, tiene buen apetito y la ganancia diaria de peso es continua.

Contrariamente, cuando el animal está enfermo el pelo está hirsuto, y el conejo se muestra desinteresado por todo lo que le rodea, generalmente se aísla en el fondo de la jaula y se mantiene aletargado e indiferente. Acompañando estas características notaremos que cuando está enfermo presenta una pérdida del apetito, con alteración del estado general. Clínicamente los animales pueden presentar problemas respiratorios evidenciados por una respiración dificultosa y la presencia de una descarga nasal, o también sufrir de diarrea o descarga de mucus y en el animal enfermo es característico el chirrido de los dientes.

Durante su estancia en el estabulario, los animales fueron monitorizados diariamente durante los controles de alimentación. En las fases alrededor de los procedimientos se aumento la vigilancia. El protocolo propuesto por Morton fue utilizado para la monitorización del bienestar de los animales y para la valoración de la calidad de la analgesia durante los periodos postoperatorios (Morton y Griffiths, 1985).

3.1.3. ANATOMÍA DE LA EXTREMIDAD POSTERIOR DEL CONEJO

Para realizar de forma correcta los procedimientos experimentales es esencial el conocimiento de la anatomía de la extremidad posterior del conejo. Dicho conocimiento nos facilitará la administración de fármacos intramusculares sin complicaciones secundarias, realizar la vía de abordaje quirúrgica de forma segura y colocar los implantes en la situación correcta. Se describe de forma general la anatomía de toda la extremidad posterior y de forma más detallada la zona quirúrgica de la rodilla y tibia del conejo.

En el esqueleto del miembro posterior del conejo, al igual que en el humano, distinguimos de proximal a distal: la pelvis, los huesos largos de las extremidades posteriores y el esqueleto del pie (ver fig.3.7). De forma similar a nuestra especie, el fémur es el hueso más largo y fuerte, y se articula proximalmente con la pelvis y a nivel distal con la tibia mediante la articulación de la rodilla, además la articulación de la rodilla cuenta también con una rótula en disposición anterior. La tibia y el peroné están diferenciados en su mitad proximal y comunicados por una membrana interósea, pero se funden en una única estructura ósea en su mitad distal, no siendo diferenciables a partir del tercio medio. Finalmente por debajo de la tibia distal encontramos el astrágalo y posterior e inferior a él, un prominente calcáneo. No se describe toda la anatomía del pie por su falta de interés para el presente estudio.

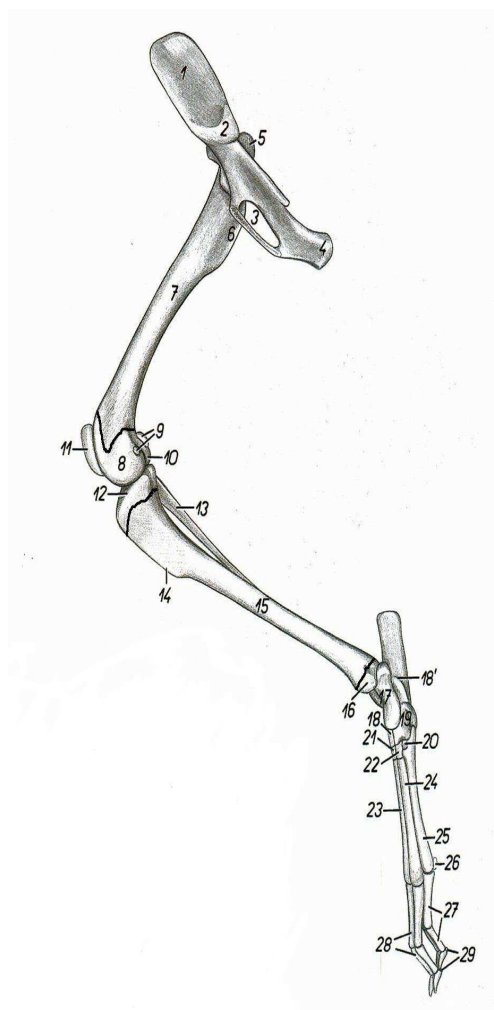


Figura 3.7. Huesos pata posterior derecha del conejo. Visión medial.

1. Ala iliaca
2. Cara auricular
3. Agujero obturador
4. Tuberosidad isquiática
5. Trocánter mayor
6. Trocánter menor
7. Diáfisis fémur
8. Cóndilo femoral medial
9. Fabela
10. Cóndilo femoral externo
11. Rótula
12. Meseta tibial medial
13. Peroné
14. Tuberosidad tibial anterior
15. Diáfisis tibia
16. Maleolo interno
17. Astrágalo
18. Calcáneo
19. al 29. Huesos del mediopie y antepie.

La musculatura de la pata posterior del conejo es muy potente, destacan los grupos musculares del muslo con el vasto interno, recto femoral, vasto largo o lateral situados en la cara anterior del muslo, y los músculos gracillis, sartorio, semitendinoso y semimembranoso distribuidos desde anterior hacia posterior en la zona interna del muslo (ver fig.3.8). En la pierna, el músculo mas destacado es el gastrocnemio que se origina en la parte posterior y distal del fémur , y se inserta en el calcáneo de manera similar a los humanos.

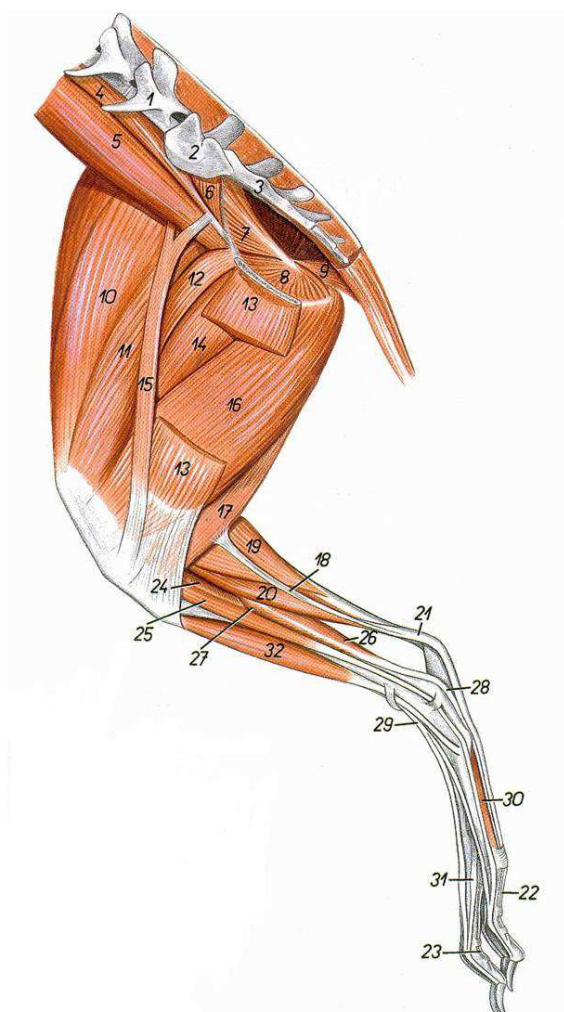


Figura 3.8. Músculos pata posterior derecha del conejo.
Visión medial.

1. VII vértebra lumbar
2. Sacro
3. Sacro
4. Ms. Psoas menor
5. Ms. Psoas mayor
6. Ms. iliaco
7. Ms. Obturador interno
8. Ms. Obturador interno
9. Ms. coccígeo
10. Ms. recto femoral
11. Ms. vasto interno
12. Ms. pectíneo
13. Ms. grácil
14. Ms. aductor
15. Ms. sartorio
16. Ms. semimembranoso
17. Ms. semitendinoso
18. Accesorio semitendinoso
19. Ms. gastrocnemio
20. al 31 Músculos flexores y extensores pie-dedos pie

Las siguientes referencias anatómicas fueron utilizadas para realizar el abordaje quirúrgico (ver fig.3.9):

- Límite anterior: tendón rotuliano y su inserción en tuberosidad tibial anterior o borde craneal de la tibia (Margo cranialis tibiae).
- Límite superior: interlínea articular fémoro-tibial interna
- Límite inferior: Zona metafiso-diafisaria medial proximal tibia
- Límite posterior: Margen posterior tibia proximal.

Durante la intervención se abordaron los siguientes planos de superficial a profundo: piel, tejido celular subcutáneo, expansión de la fascia de los músculos sartorio, gracilis y

semitendinoso. En el plano mas profundo se localiza la tibia y su placa de crecimiento proximal.

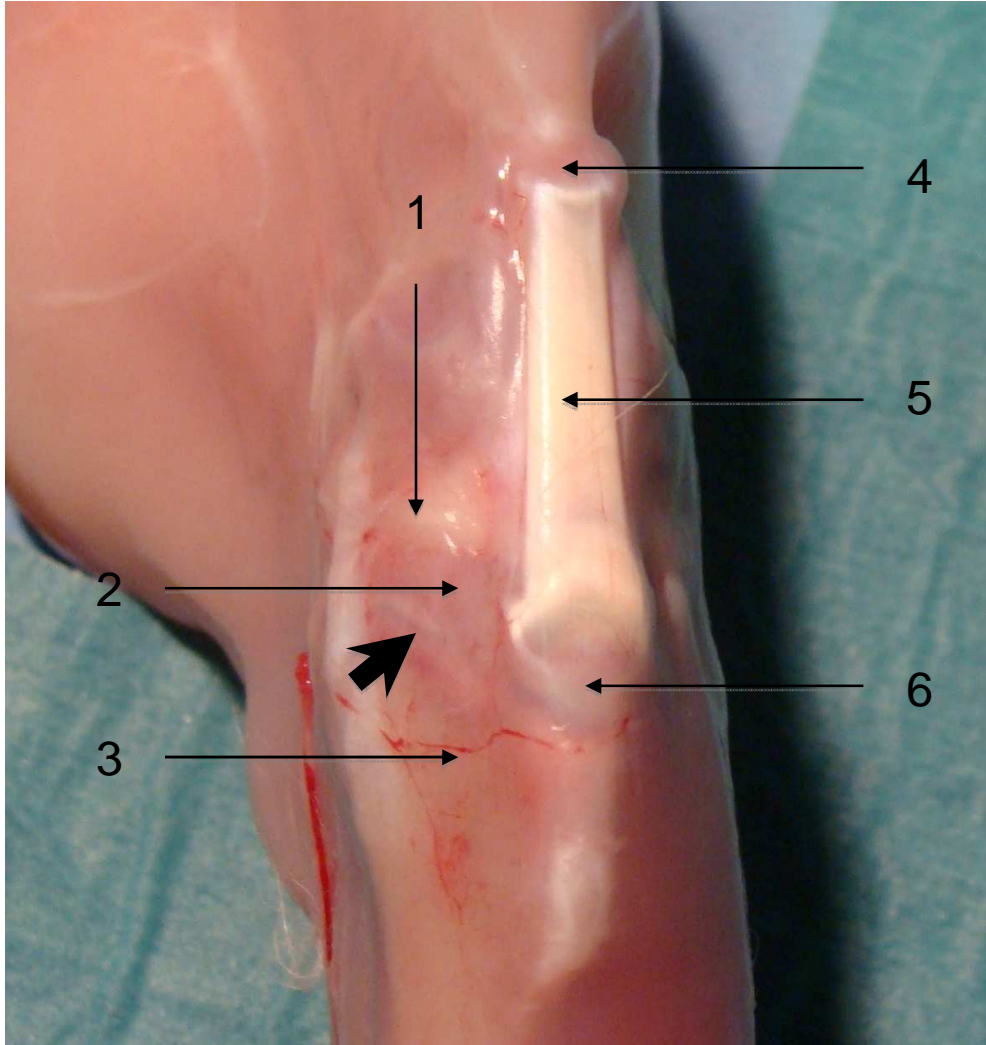


Figura 3.9. Localización anatómica de la fisis del conejo. Fisis proximal de la tibia, podemos observar como se transparenta su estructura a través del pericondrio (flecha gruesa). Cartílago articular platillo tibial interno (1). Epífisis proximal de la tibia (2). Metáfisis proximal tibia (3). Rótula (4). Tendón rotuliano (5). Borde craneal anterior de la tibia (6).

3.1.4. CRECIMIENTO Y FISIS DEL CONEJO

En el conejo el crecimiento de la extremidad inferior, al igual que sucede en el niño, ocurre principalmente en las fisis alrededor de la rodilla, que son las más activas (fisis distal del fémur y fisis proximal de la tibia). El crecimiento del fémur y la tibia del conejo NZB están bien documentados, con un brote de crecimiento correspondiente a la adolescencia hacia las 10-12 semanas de vida del conejo, dependiendo del sexo del conejo. Hacia las 16 semanas el 95% de la longitud de fémur y tibia ya se han alcanzado, aunque el cierre fisario definitivo de la tibia proximal no se produce hasta el periodo comprendido entre las 22 y 28 semanas con una media de 26 semanas (Masoud et al, 1986).

El presente estudio fue realizado en animales intervenidos a las 8 semanas de edad y se alcanzaron seguimientos máximos de 6 semanas, es decir hasta las 14 semanas de vida, de manera que el periodo analizado corresponde a un intervalo de tiempo en que las placas de crecimiento están abiertas, y además muy activas.

Para determinar el tamaño del material de osteosíntesis a utilizar se consultaron los trabajos de Seinsheimer (Seinsheimer et al., 1981), que describe con detenimiento las características, particularidades y define las dimensiones de las estructura óseas según la edad del conejo NZB.

La placa de crecimiento de la tibia proximal del conejo es una estructura rectilínea que presenta pocas ondulaciones contrariamente a lo que sucede con la fisis del fémur distal, cuya disposición es mas curvilínea y además presenta sinuosidades en su estructura que la hacen más irregular, de manera parecida a los que vemos en las fisis de los humanos (ver fig.3.10)

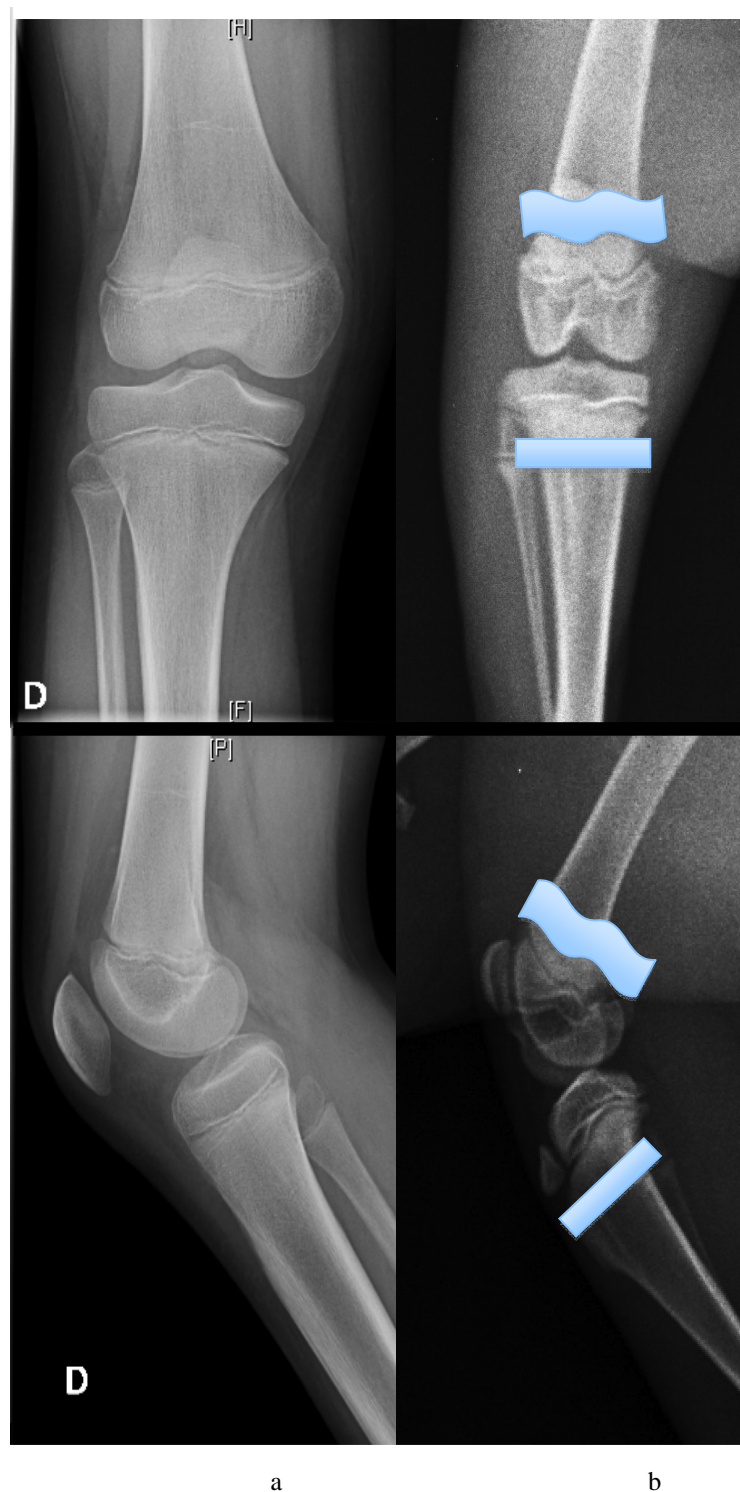


Figura 3.10. RX comparativas rodilla humana VS modelo animal. Radiografías comparativas de la rodillas derechas de un niño de 12 años(a) y de un conejo de 8 semanas(b). En las radiografías del animal se adjunta detalle gráfico representativo de la mayor irregularidad de la fisis femoral respecto la tibial que es más plana.

3.2. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO EXPERIMENTAL

3.2.1. PREPARACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL ANIMAL

Para la preparación quirúrgica se realizó siempre la misma rutina, en un intento de homogeneizar los resultados y hacer los procedimientos comparables.

El animal se trasladó desde la jaula individual en la zona de estabulación hasta el quirófano experimental de acuerdo a las técnicas habituales de manipulación. A su llegada al área quirúrgica los animales fueron pesados tanto como parte del control de su estado de salud, como para conseguir la correcta dosificación de los anestésicos y otros fármacos utilizados (ver fig.3.11).



Figura 3.11. Pesaje del animal.

Una vez en el quirófano, se administraron los anestésicos y el antibiótico por vía intramuscular utilizando una aguja de 30 mm y 23 G con bisel de tamaño mediano. Los dos fármacos anestésicos se administraron mezclados en una simple inyección en el vasto externo, mientras que la cefazolina fue inyectada en el vasto externo contralateral.

Ya con el animal bajo los efectos anestésicos, y previo al inicio de la cirugía, se procedió a la preparación de las extremidades del conejo para la intervención, mediante rasurado con maquinilla eléctrica de la mitad distal del muslo, la rodilla y la mitad proximal de la pierna de ambas extremidades posteriores.

Tras el rasurado, el animal se colocó en la mesa quirúrgica en posición de decúbito supino. Para mantener la temperatura corporal durante el procedimiento y evitar la hipotermia, se utilizó un colchón térmico con circuito de agua calefactable y regulador de la temperatura (ver fig.3.12).

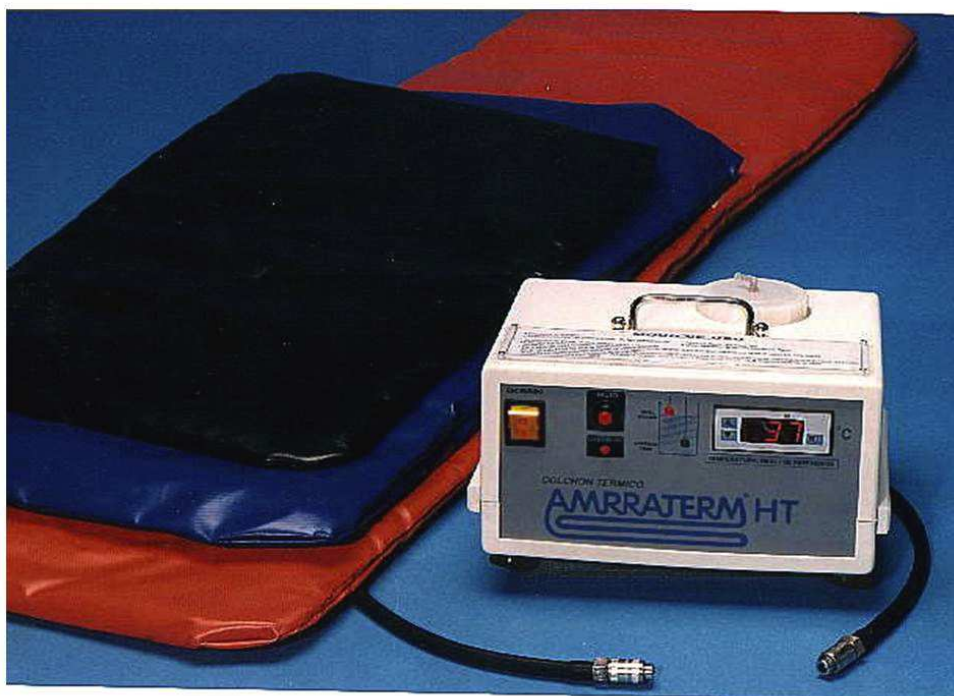


Figura 3.12. Colchón térmico con circuito cerrado de agua.

La cirugía se realizó siempre bajo estrictas medidas de asepsia. Antes de iniciar el procedimiento las extremidades se prepararon desde la ingle hasta el pie con una solución antiséptica de povidona yodada (Betadine®). La zona quirúrgica se aisló con un campo quirúrgico estéril desechable e impermeable, dejando acceso libre a las dos rodillas, para mantener las condiciones de esterilidad (ver fig.3.13).

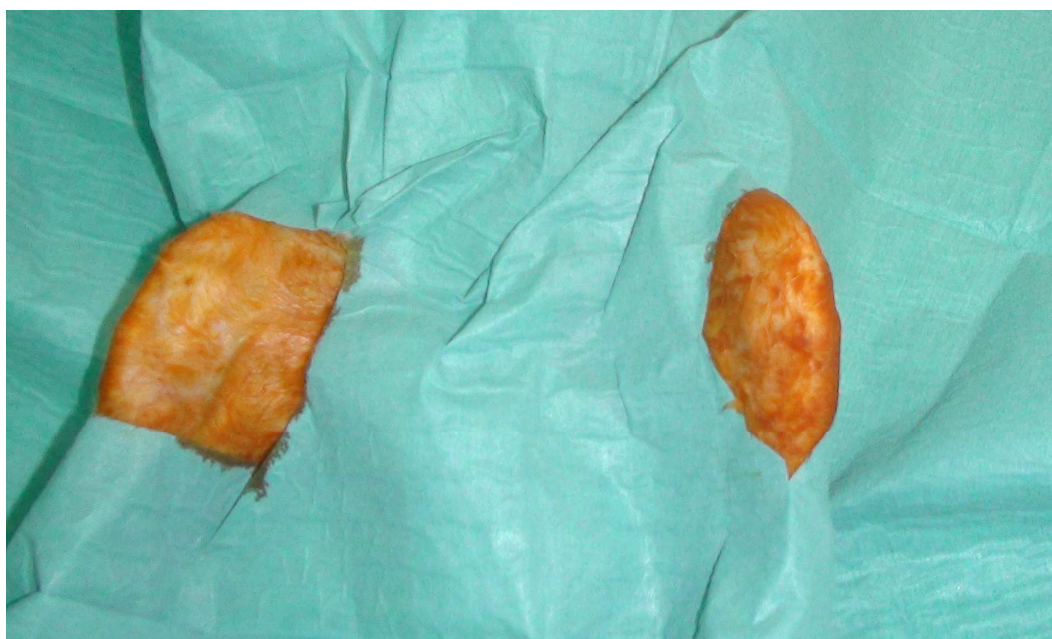


Figura 3.13. Campo quirúrgico bilateral estéril .

3.2.2. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Una vez anestesiado el animal y durante toda la intervención quirúrgica el bienestar del animal se controló mediante: monitorización de la frecuencia respiratoria, comprobación de la ausencia de actividad motora, mantenimiento de la temperatura corporal y además se mantuvo la hidratación ocular con suero fisiológico.

La técnica quirúrgica fue mínimamente invasiva, con disección cuidadosa por planos limitando el sangrado y el daño tisular en lo posible. Tanto para la implantación de la placa en ocho como las grapas se realizó una vía de abordaje longitudinal interna centrada en la tibia proximal (ver figs.3.14 a1 y a2). Tras la sección longitudinal de la fascia se identificó la fisis proximal de la tibia. Una vez identificada la placa de crecimiento, se procedió a la colocación en situación extraperióstica del implante seleccionado: una grapa, dos grapas, o una placa en ocho con tornillos cortos o largos (ver figs.3.14 b1 y b2).

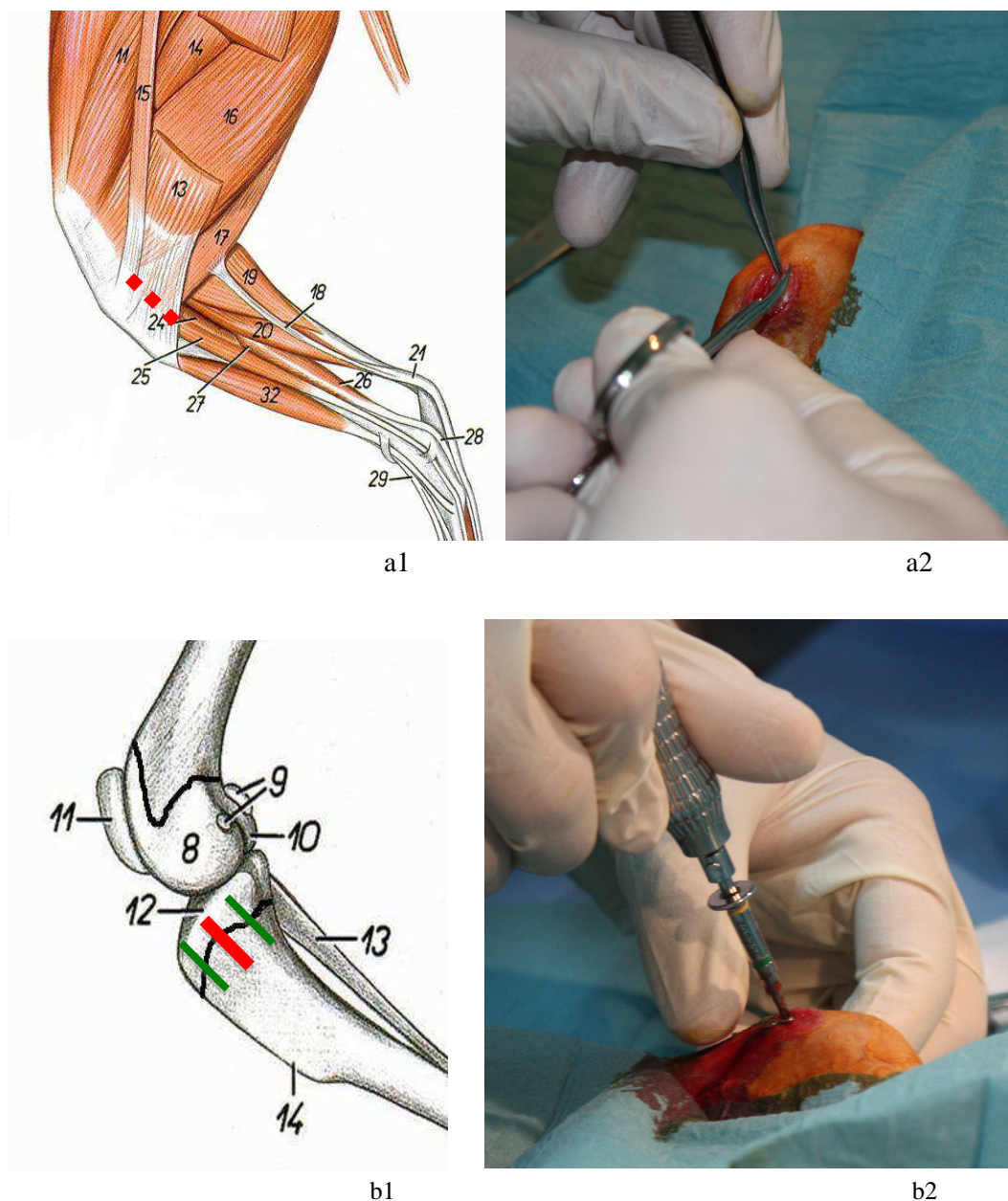


Figura 3.14. Intervención quirúrgica: abordaje y colocación del implante. En la figura a1 la línea roja discontinua representa el abordaje quirúrgico a través de la fascia. La figura a2 corresponde a este paso quirúrgico. En la figura b1 la línea roja continua indica la posición ideal de la placa en ocho o de la grapa, en caso de grapa única. Las líneas verdes indican la posición ideal de colocación de las dos grapas. b2 fotografía de la colocación de uno de los tornillos de la placa en ocho.

Tanto la placa en ocho como la grapa simple se colocaron centradas en el plano sagital para evitar deformidades en recurvatum y antecurvatum y para producir, únicamente, una deformidad en varo en el plano frontal. En el grupo donde se utilizaron dos grapas, estas se colocaron de manera equidistante a lo largo de la cara lateral.

El método de colocación del material de hemiepifisiodesis fue siempre el mismo, así las grapas se introdujeron con sus patas paralelas respecto a la fisis y con el cuerpo de la grapa perpendicular a la placa de crecimiento. Los tornillos de la placa en ocho se introdujeron también paralelos o en ligera divergencia entre sí para no dañar la fisis, mientras que la placa se colocaba perpendicular a la fisis.



Figura 3.15. Intervención quirúrgica: implantes colocados. Las fotografías muestran el detalle de los implantes colocados, se tratan de dos tibias izquierdas, en una se ha implantado una grapa (a) y en la otra tibia una placa en ocho (b).

Una vez finalizada la colocación del implante se procedió al cierre de la piel con sutura trenzada reabsorbible (Safil® 4/0, B/Braun Aesculap, Tuttlingen, Alemania). Al terminar el procedimiento se protegió la herida quirúrgica con un apósito adhesivo resistente al agua (Tegaderm®, 3M Health Care, Alemania), que al ser transparente permitía también el control visual de la herida durante el postoperatorio sin necesidad de retirar el apósito (ver fig.3.16).



Figura 3.16. Intervención quirúrgica: cuidados herida quirúrgica. Apósito adhesivo transparente y su colocación habitual en la tibia intervenida.

En el postoperatorio inmediato se realizaron las radiografías de control según la técnica descrita previamente en la metodología del estudio radiológico. El objetivo de este estudio fue comprobar la correcta colocación de los implantes, tanto en el plano coronal como sagital.

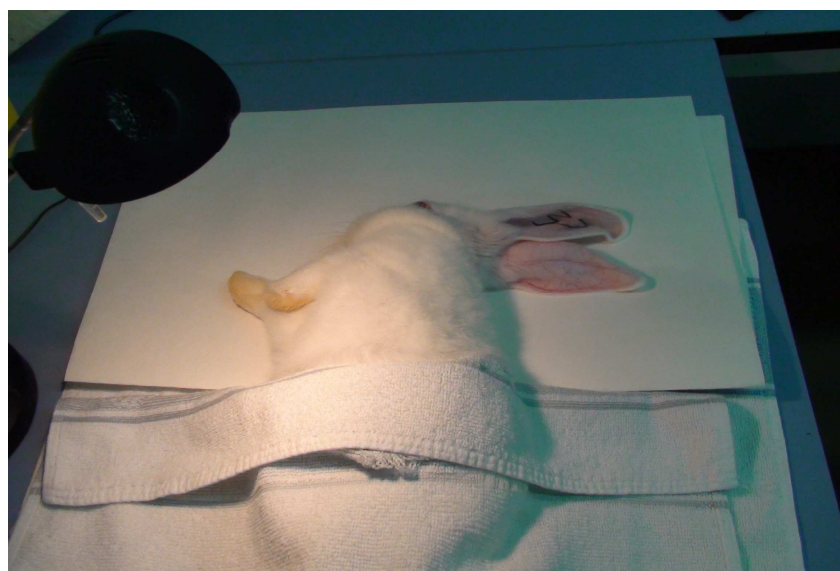


Figura 3.17. Despertar anestésico. Zona habilitada en el quirófano experimental donde se realizaba el control del despertar postoperatorio. Durante este periodo se mantuvo la monitorización del bienestar animal, para evitar situaciones como la hipotermia.

3.2.3. EUTANASIA Y OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS

La eutanasia se realizó en el quirófano de cirugía experimental mediante inyección endovenosa de pentobarbital. Para evitar el sufrimiento y dolor innecesario, primero se premedicó al conejo mediante inyección intramuscular en vasto externo del cuádriceps con ketamina a 35 mg/kg y xilacina a 5mg/kg. Una vez estaba anestesiado el animal, se procedió a la preparación de la vena marginal de la oreja, mediante la retirada del pelaje de la zona de punción y la vasodilatación de las venas marginales frotando la zona con alcohol tópico. Una vez identificada la vena se canalizó y se procedió a la administración de pentobarbital sódico a una dosis única de 100 mg/kg (ver fig.3.18).

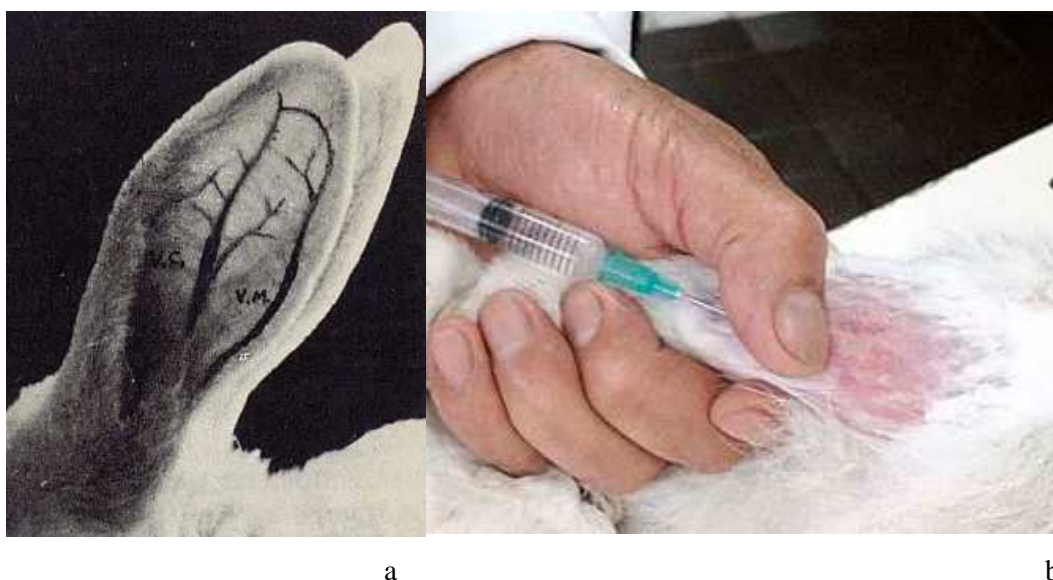


Figura 3.18. Administración endovenosa del fármaco. Fotografía de la vascularización de la oreja del conejo, donde se observa una de las venas marginales (V.M.) (a) .Administración de fármaco en vena marginal de la oreja (b).

La muerte del animal se confirmó por la ausencia de los movimientos respiratorios y del latido cardíaco, y la presencia de pupilas arreactivas a la luz.

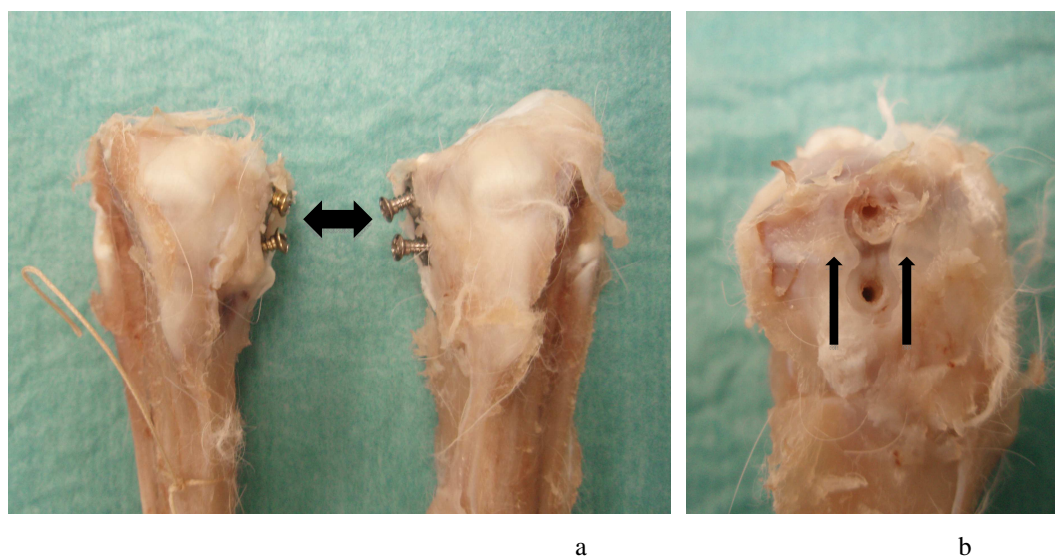


Figura 3.19. Extracción de los implantes. en estas muestras se retiró una placa en ocho con tornillos cortos de la tibia derecha y una placa en ocho con tornillos largos de la tibia izquierda (doble flecha) (a). Tras la extracción podemos observar la huella del implante en la tibia y la placa de crecimiento situada entre los orificios dejados por los dos tornillos (flechas simples) (b).

Tras la eutanasia se extrajeron ambas tibias mediante disección cuidadosa evitando dañarlas. A continuación se procedió a la retirada del material implantado evitando en todo momento lesionar la fisis. Para diferenciar la lateralidad de las tibias, la tibia derecha se identificó mediante el paso de una sutura de seda entre la tibia y el peroné.

Una vez extraídas las tibias y previo a su inclusión en formol, se realizó un estudio radiológico de las tibias disecadas utilizando proyecciones radiográficas en posición anteroposterior y perfil de cada muestra (ver fig.3.20).

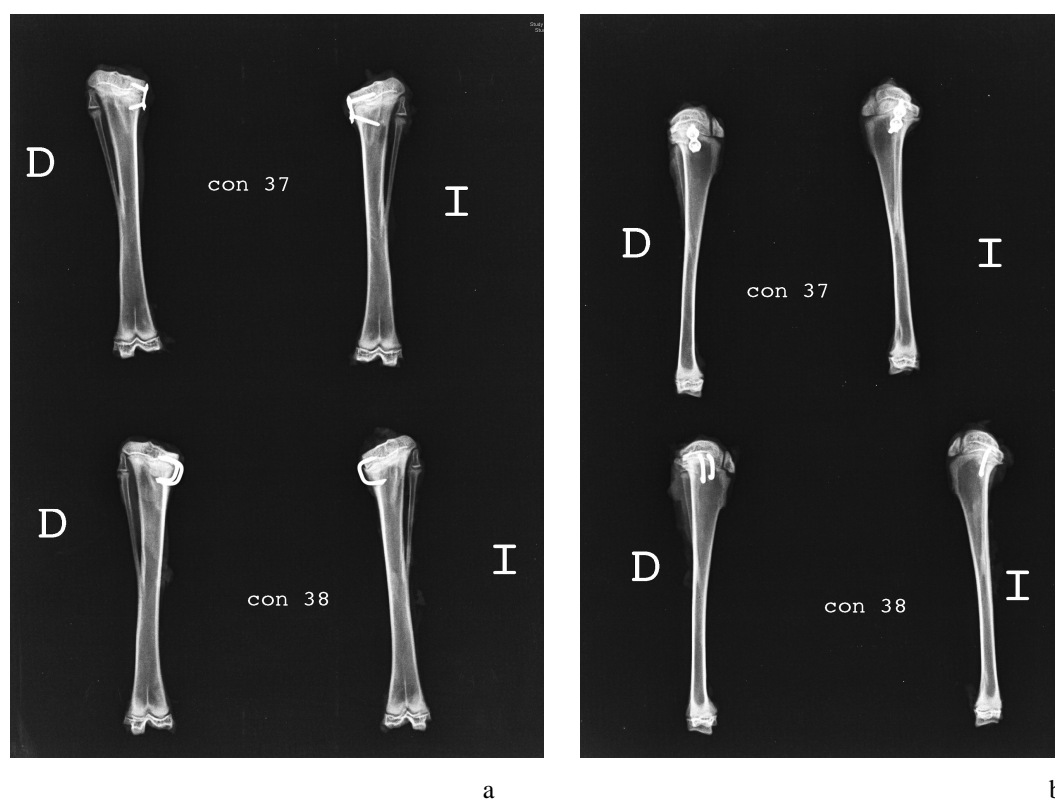


Figura 3.20. Radiografías de las piezas anatómicas. Radiografías en proyección anteroposterior (a) y de perfil de las piezas anatómicas de los conejos 37 y 38 (b).

Finalmente las dos tibias de cada conejo se introdujeron en formol, en un bote identificado con el mismo número con el que se había identificado al conejo al inicio del estudio.

3.2.4. MATERIAL QUIRÚRGICO

Durante los procedimientos quirúrgicos experimentales se utilizaron diversos materiales quirúrgicos, podemos dividirlos en: implantes, instrumental y material fungible.

3.2.4.1. Implantes

El estudio experimental compara dos sistemas de hemiepifisiodesis temporal utilizados habitualmente en niños para corregir deformidades. La principal diferencia entre los dos sistemas comparados es el tipo de implante utilizado, por lo tanto, para que los resultados del estudio experimental se pudiesen extrapolar a la clínica se escogieron unos implantes para el modelo experimental similares a los utilizados en los niños.

Placas en ocho

Se utilizaron placas de titanio de dos agujeros con 2 tornillos de titanio autorroscantes de 1,5 mm de diámetro (Lorenz X-drive ThinFlap®, Biomet. Jacksonville . USA). Las placas en ocho se implantaron usando dos tipos de configuraciones diferentes: una con dos tornillos de 9mm (tornillos largos) y la otra con dos tornillos de 5 mm de longitud (tornillos cortos) (ver fig.3.21). La placa utilizada permitía al igual que la placa en ocho una divergencia de los tornillos de hasta 30° (ver figs.3.21 y 3.23).

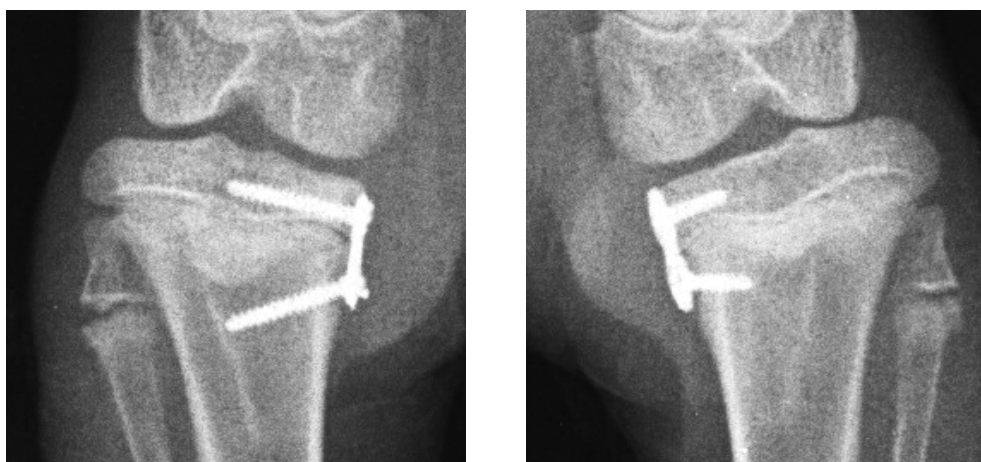


Figura 3.21. Tornillos largos vs tornillos cortos. “Placas en ocho” implantadas con tornillos de 9 mm en tibia derecha y con tornillos de 5mm en tibia izquierda. Se puede observar la divergencia de los tornillos.

Grapas

Se implantaron grapas de acero inoxidable (316 L) de un diámetro de grosor de 1,2 mm.



Figuras 3.22. Grapa única vs dos grapas. Grapas implantadas en la tibia.

El tipo de implantes elegidos y el diseño de la metodología de implantación se hizo intentando conseguir la máxima similitud con los implantes usados en la clínica humana.

Sin embargo, dicha elección estuvo condicionada por varios factores:

- Tamaño del implante: era considerablemente menor en el modelo experimental respecto al utilizado en niños.
- Disponibilidad comercial de los implantes.

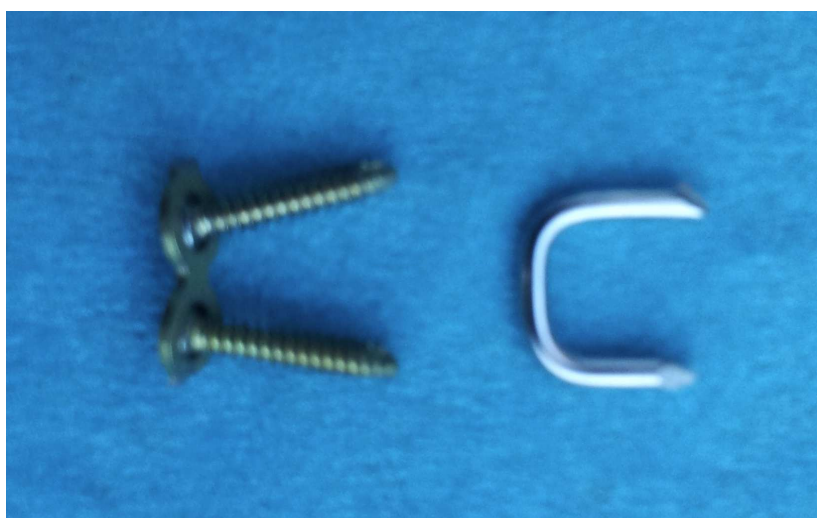


Figura 3.23. Placa y grapa. Foto comparativa de la placa de 2 agujeros con tornillos de 9 mm y de la grapa utilizados en el modelo experimental.

Aunque las grapas que se implantaron en los conejos eran de forma similar y tamaño proporcionado a la escala de la tibia comparadas con las grapas de Blount utilizadas en los niños, éstas carecían de los refuerzos a nivel de los ángulos diseñados para evitar la apertura o la rotura de la grapa (ver fig.3.24). Aunque es obvio que la fuerza ejercida por la fisis en el conejo es menor que en el niño y, por lo tanto, el riesgo de rotura de las grapas es menor, también es cierto que desconocemos el efecto que dicho refuerzo pueda tener sobre la fisis. Otra de las diferencias reseñables entre las grapas de Blount y las utilizadas en este estudio fue la sección de las grapas utilizadas, así en los conejos era circular a diferencia de la sección laminar de las grapas de Blount, también se diferenciaban en cuanto al material utilizado, así mientras nuestras grapas era de acero quirúrgico, las grapas de Blount están hechas de Vitalium.

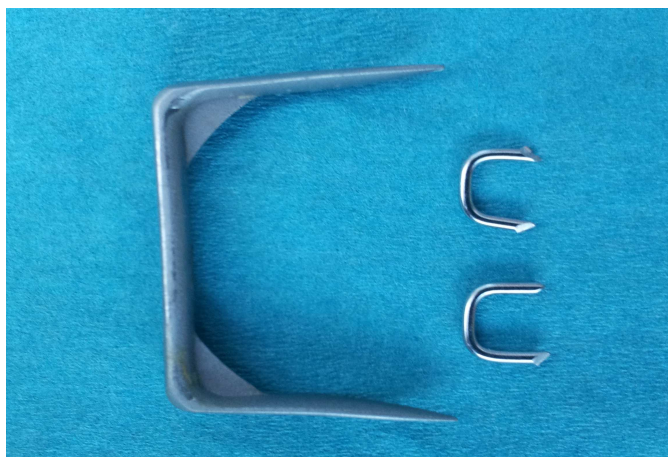


Figura 3.24. Grapa de Blount vs grapa experimental. Fotos comparativas de las grapas utilizadas en la hemiepifisiodesis quirúrgica en la clínica humana (izquierda) y las utilizadas en la hemiepifisiodesis quirúrgica experimental en conejos (derecha).

En cambio las placas utilizadas en el modelo animal respecto a la placa en ocho eran muy similares, ambas estaban fabricadas en titanio y con unos agujeros que permiten una divergencia de los tornillos de unos 30° y además eran de un tamaño proporcionalmente similar (ver fig.3.25). Los tornillos de la placa en ocho eran canulados a diferencia de los tornillos implantados en los conejos que por su menor tamaño (1,5 mm de diámetro) no se pueden fabricar canulados. El objetivo del tornillo canulado es facilitar la colocación del tornillo, sin embargo no encontramos una especial dificultad en su implantación, consiguiendo una correcta posición en todas las tibias del estudio.

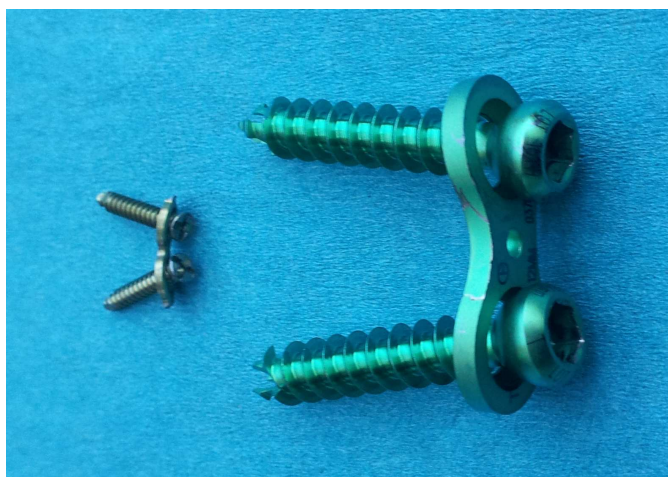


Figura 3.25. Placa en ocho clínica vs "placa en ocho" experimental. Fotos comparativas de las placas en ocho utilizadas en la hemiepifisiodesis en niños (derecha) y las utilizadas en la hemiepifisiodesis en el estudio experimental en conejos (izquierda). Podemos observar la capacidad de divergencia de los tornillos en los dos sistemas.

3.2.4.2. Instrumental quirúrgico

El instrumental quirúrgico utilizado fue instrumental estándar de uso habitual en cirugía clínica y experimental. Además se utilizó instrumental específico para los implantes seleccionados. Todo el instrumental quirúrgico se esterilizó mediante autoclave con vapor de agua.

Instrumental quirúrgico general

Para realizar la cirugía experimental se dispuso de instrumental quirúrgico adecuado al tipo de intervención y a las dimensiones de la vía de abordaje. Consistió en un instrumental básico diseñado para su utilización en cirugía humana y que permite los gestos quirúrgicos de corte, disección fina y sutura.



Figura 3.26. Instrumental quirúrgico genérico. Instrumental genérico de izquierda a derecha: pinza de anillos o Foesters, pinza de campo o Backhaus, pinza Kelly, pinza Mosquito, separadores Senn Miller, pinzas de disección sin dientes, pinzas de disección con dientes, tijeras Iris, tijeras de Mayo, bisturí desechable del nº 15 y portaguja de Mayo.

Instrumental quirúrgico específico

Además del instrumental general se dispuso de instrumental específico para poder implantar las placas en ocho (CMF System. W. Lorenz. Biomet. Jacksonville . USA), este sistema específico para los implantes utilizados permite una mayor precisión en su colocación y disminuir el tiempo quirúrgico (ver figs. 3.27 y 3.28).



Figura 3.27. Instrumental quirúrgico específico 1. Instrumental para implantar las placas y tornillos de izquierda a derecha: cizalla para cortar las placas, pinza para placa, broca de 1,5 mm, mango y punta del destornillador de 1,5 mm.(CMF System. W. Lorenz. Biomet. Jacksonville. USA).

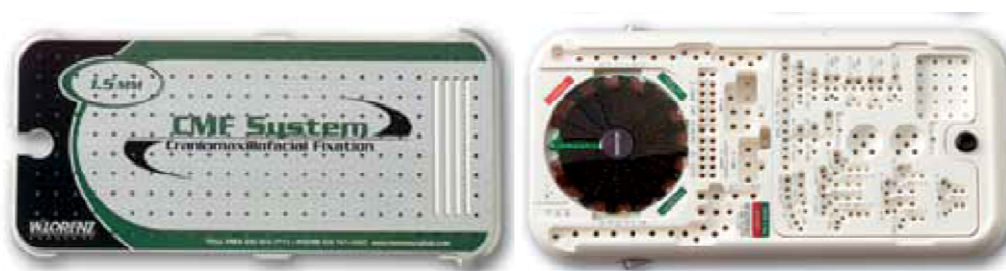


Figura 3.28. Instrumental quirúrgico específico 2. Caja para el instrumental específico para colocar las placas y tornillos (CMF System. W. Lorenz. Biomet. Jacksonville. USA).

3.2.4.3. Material fungible

Se utilizó material fungible para las distintas etapas del procedimiento experimental: suturas, apósitos, campos quirúrgicos estériles, jeringas, agujas.

Suturas

La sutura escogida para el cierre de la piel fue el Safil ® de 4/0. Es un tipo de sutura multifilar trenzada absorbible a medio plazo de ácido poliglicocólico que fue elegida en nuestro modelo para la sutura de la piel por su elevada resistencia inicial, su mínima reacción inflamatoria y mínimo trauma tisular. El periodo de resistencia útil del Safil es

de 18 días muy superior a los 6-7 días que tardan en cicatrizar las heridas quirúrgicas de la piel.



Figura 3.29. Material fungible 1. Sutura utilizada para el cierre de la piel.Safil® 4/0 (B/Braun Aesculap. Tuttlingen. Alemania).

Apósitos

El apósito utilizado en las heridas quirúrgicas es el Tegaderm ®. Este apósito fue elegido por presentar varias ventajas: es transparente permitiendo el control visual de las heridas sin necesidad de retirarlo, es adhesivo con una alta resistencia al desprendimiento y es impermeable dificultando la contaminación de la herida quirúrgica y manteniendo un ambiente húmedo mediante retención de los componentes naturales de la cicatrización y, por lo tanto, favoreciendo la cicatrización.



Figura 3.30. Material fungible 2. Apósito utilizado en las heridas quirúrgicas. Tegaderm®(3M Health Care, Alemania).

3.2.5. FÁRMACOS

Anestesia: xilacina y ketamina

La anestesia se realizó con una solución compuesta por ketamina y xilacina administrada por vía intramuscular en el vasto lateral del cuádriceps. La primera dosis se administró a la llegada a quirófano, previa al rasurado y se repitió la dosis según las necesidades anestésicas y la analgesia.

Ketamina

La fórmula química de la ketamina es Clorhidrato de 2-(O-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona.

La ketamina es un fármaco anestésico-analgésico general de acción rápida que produce una anestesia profunda pero con conservación del reflejo faríngeo-laríngeo y del estímulo cardiorrespiratorio. La ketamina actúa como antagonista no competitivo de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) relacionados con la transmisión y modulación de la información nociceptiva en la médula espinal. El impulso nervioso se bloquea a nivel de la corteza cerebral con alguna activación del área subcortical, lo que produce una anestesia disociativa que induce narcosis y analgesia superficial sin inducir depresión del tono muscular y bulbar, manteniéndose algunos reflejos, como la deglución.

La ketamina también interactúa con los receptores opioides, muscarínicos y monoaminérgicos, con algunos canales iónicos de calcio y con el sistema de las catecolaminas, sobre todo con los receptores dopaminérgicos.

A dosis anestésicas, la ketamina induce broncodilatación (efecto simpaticomimético), incrementa el ritmo cardíaco, la presión sanguínea arterial, la presión intraocular y produce hipersalivación. Prácticamente, todas las especies pueden ser anestesiadas con ketamina para diferentes procedimientos: para transporte, retención, inmovilización, procedimientos diagnósticos y quirúrgicos superficiales (sutura cutánea) y procedimientos quirúrgicos profundos (osteosíntesis, cirugía abdominal,...). La dosis utilizada fue de 35 mg/Kg de peso.



Figura 3.31. Ketamina. Presentación comercial utilizada fue el Imalgene 1000® solución inyectable (laboratorios Merial, Francia). En cada ml contiene 100 mg de ketamina clorhidrato, 5 mg de clorobutanol y 100 ml de excipiente c.s.p.

Xilacina

La fórmula química de la xilacina es clorhidrato de 2-(2,6-xilidino)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina.

La xilacina es un fármaco analgésico, sedante no narcótico y relajante de la musculatura esquelética. Es un potente agonista sintético de los receptores alfa-2 adrenérgicos. La activación de los adenosreceptores alfa-2 induce una disminución en la formación y liberación de noradrenalina en el sistema nervioso central. La inhibición producida del tono simpático conduce a un modelo de respuesta farmacológica que incluye sedación, analgesia, bradicardia, hipertensión seguida de hipotensión e hipotermia. La xilacina produce relajación muscular por inhibición de la transmisión intraneural de los impulsos en el SNC. No origina excitación ni durante la inducción ni durante la recuperación.

La intensidad y duración del efecto dependen de la dosis. El efecto sedante o de somnolencia es dosis dependiente y generalmente dura 1-2 horas. El efecto analgésico dura únicamente 15-30 minutos. La recuperación completa tras la xilacina varía con la dosis administrada. La xilacina es metabolizada por el hígado y se elimina principalmente por orina. La dosis utilizada fue de 5 mg/Kg.



Figura 3.32. Xilacina. La presentación comercial utilizada fue el Xilagesic® al 2% solución inyectable (laboratorios Cariel, España).

Profilaxis antibiótica: cefazolina

Se utilizó cefazolina intramuscular a dosis de 50 mg/Kg, administrada inmediatamente tras la anestesia. La cefazolina es un antibiótico betalactámico que pertenece al grupo de cefalosporinas de primera generación. Es bactericida y actúa interfiriendo en la parte final de síntesis de peptidoglicanos de la pared celular bacteriana.

Actualmente, la cefazolina es el antibiótico de elección para la profilaxis en la cirugía ortopédica de los animales pequeños debido a que su espectro antibacteriano cubre las bacterias que se aíslan con más frecuencia en las heridas quirúrgicas de dichos animales: *Staphylococcus coagulasa positivos* y *E.coli*.



Figura 3.33. Cefazolina. Presentación comercial utilizada fue la Cefazolina Normon® 1g solución inyectable (Laboratorios Normon, España).

Analgesia: meloxicam

El fármaco elegido para la analgesia fue el meloxicam. El meloxicam es un fármaco que se utiliza habitualmente en veterinaria para reducir el dolor y la inflamación tras cirugía ortopédica y de partes blandas.

El meloxicam es un inhibidor selectivo de la cicloxigenasa 2 COX2. Pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Los fármacos coxib se unen selectivamente al sitio activo de la enzima ciclooxygenasa 2 con mucha más especificidad que por la ciclooxygenasa 1. Estos inhibidores cumplen sus efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos con una alta efectividad y con mejor perfil de seguridad que los AINE tradicionales. Disminuyen así las complicaciones secundarias a la toma de AINES clásicos como la gastritis o las úlceras.

El día previo a la cirugía se inicia la administración de Meloxicam (Metacam®) disuelto en el agua a dosis de 2ml de Metacam ® (0,5mg/5ml) por cada 100ml de agua. La analgesia se suspendió tras el tercer día postoperatorio, previa comprobación del estado del animal.



Figura 3.34. Meloxicam. Presentación comercial utilizada fue el Metacam® 0,5mg/ml suspensión oral (Laboratorios Boehringer Ingelheim Vetmedica, Alemania).

Eutanasia: pentobarbital sódico

La eutanasia se realizó con pentobarbital sódico intravenoso. Se administró a dosis de 100 mg/kg en la vena marginal de la oreja del conejo.

El pentobarbital sódico es un compuesto derivado del ácido barbitúrico, de acción corta, cuyo principal efecto es deprimir el SNC debido a una disminución del consumo de oxígeno por el cerebro. Utilizado como eutanásico produce: dilatación pupilar a medida que la hipoxia se va desarrollando, desaparición de los reflejos, piel fría y mucosas cianóticas, parada respiratoria, muerte cerebral y cese de la actividad cardíaca.



Figura 3.35. Pentobarbital. Presentación comercial utilizada fue el Dolethal Eutanásico® solución inyectable (laboratorios Vétoquinol E.V.S.A., Francia) y detalle de su administración en la vena marginal de la oreja.

3.3. ESTUDIO RADIOLÓGICO

3.3.1. MEDIOS MATERIALES

Todos los estudios radiográficos del presente trabajo, se realizaron en una sala acondicionada para radiología siguiendo la normativa vigente de radioprotección (RD 1085/2009). Para la protección del personal se utilizaron medios plomados contra las radiaciones ionizantes: delantal, protector de tiroides, guantes y gafas.

Se utilizó un equipo de radiología veterinaria portátil de baja radiación diseñado para la realización de radiografías en animales pequeños y medianos de la marca Orange®, modelo 10040 HF portátil.

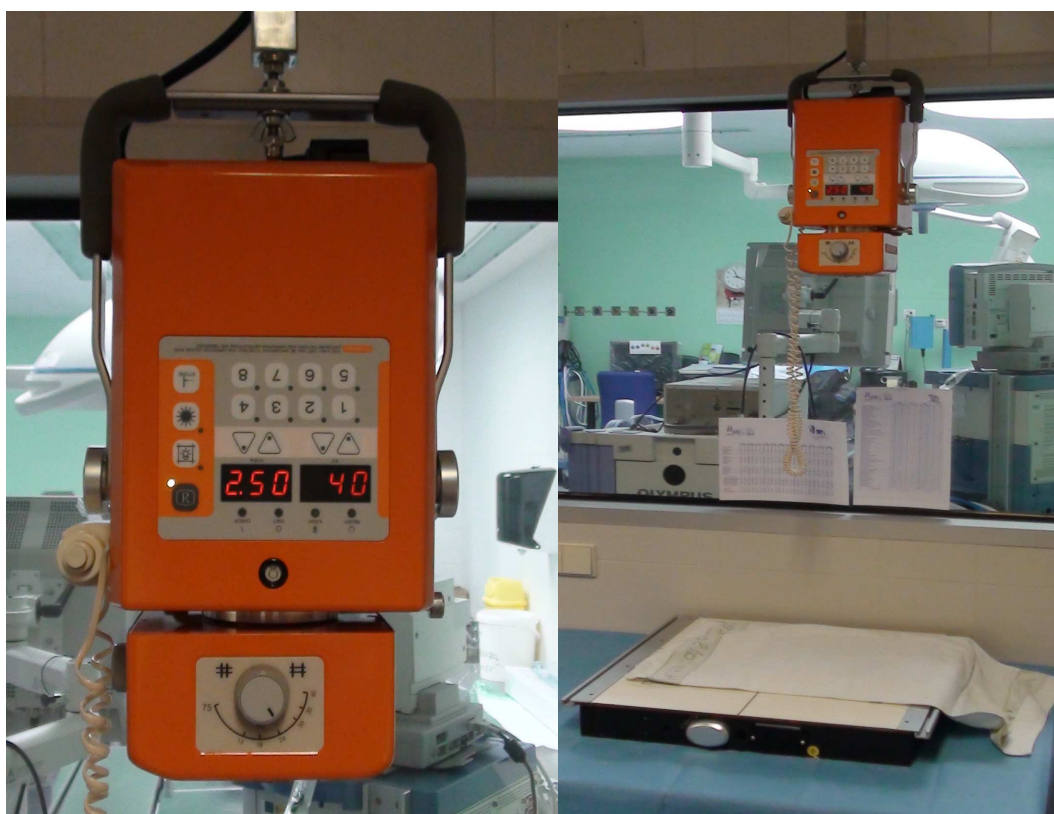


Figura 3.36. Equipo de radiología. Equipo de radiología veterinaria utilizado (10040HF Orange®. Acoma. Japón).

Especificaciones Orange 10040 HF	
Tubo ajustable	40 - 100 kV(paso de 1 kV)
Rango mAS	0,32 - 100 mAS
Punto focal	1,2 mm
Colimador	66 cm
Inversor de alta frecuencia	Si

Tabla 3.2. Características equipo radiología. Especificaciones principales del equipo de radiología Orange® 10040HF.

Se utilizaron chasis de 24x30 cm tipo CC del sistema de radiología computarizada de Fujifilm ® (FCR). En la radiología computarizada el chasis contiene una placa de imagen en lugar de la clásica película, dicha placa contiene fósforo fotoestimulable que almacena la energía de los rayos X. El chasis se escaneaba en un lector (Cápsula FCR. Fujifilm®) donde se libera la energía de la placa de imagen y se producen señales electrónicas que son convertidas a valores digitales (ver fig.3.37).



a

b

Figura 3.37. Chasis y unidad lectora. Chasis 24x30 cm utilizado del sistema FCR. Fujifilm® (a) y unidad lectora FCR Cápsula. Fujifilm® (b)

Todas las radiografías fueron copiadas en formato DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*) en un CD. El sistema DICOM es el estándar para el intercambio de pruebas médicas, para su almacenamiento, visualización, manipulación, impresión y transmisión. DICOM incluye la definición de un formato de fichero y de un protocolo de comunicación de red. El protocolo de comunicación es un protocolo de aplicación que usa TCP/IP (*Transmission control protocol/Internet protocol*) para la comunicación entre sistemas PACS (*Picture archiving and communication system*).

El PACS es un sistema computarizado para el archivado digital y descarga de imágenes médicas, y para la transmisión de estas imágenes a estaciones de visualización o entre distintas estaciones a través de una red informática. Los componentes básicos del PACS son: el servidor central PACS, la estación de trabajo PACS, el sistema de base de datos, el servidor DICOM, el sistema de almacenamiento, las interfaces a RIS/HIS (*Radiology information system/Hospital systems information*) y el servidor web para el acceso remoto.

3.3.2. METODOLOGÍA

Las radiografías se realizaron utilizando una técnica estandarizada para minimizar la variación de los resultados obtenidos en el estudio radiológico. Los factores estandarizados fueron: los parámetros de exposición del equipo de rayos, la distancia del tubo de rayos al chasis y la colocación e inmovilización del animal sobre el chasis.

Como todos los animales eran de tamaño similar, se utilizaron siempre los mismos parámetros de exposición (kilovoltaje, miliamperaje y tiempo de exposición) en todas las radiografías: 40 kV y 2,5 mAs.

También la distancia entre el tubo de rayos y el chasis fue siempre la misma, ya que el equipo estaba instalado mediante un montaje fijo, colgando del techo con un soporte metálico de suspensión.

El factor más difícil de controlar y repetir de forma homogénea fue el posicionamiento del animal durante la exposición radiológica. Dentro del estudio se realizaron dos tipos de

proyecciones cada uno de ellos precisando un método de inmovilización y de validación radiográfico diferente.

Para la realización de la proyección anteroposterior fue necesaria la colaboración de dos investigadores. El animal se colocó en decúbito supino, inmovilizado a nivel proximal con una toalla alrededor de la cabeza y del tronco, y mediante presión manual se controló la posición. Mientras, a nivel distal, el segundo investigador inmovilizó ambas extremidades inferiores, sujetándolas por la zona del tarso con ambas manos, al tiempo que las rodillas permanecían mirando hacia el techo en posición de máxima extensión (ver fig.3.38). El puntero laser doble permitió asegurarnos de que la radiografía estaba centrada en la zona de la rodilla.



Figura 3.38. Toma de radiografías 1. Inmovilización para realizar la proyección radiográfica anteroposterior de las tibias.

Como medida de estandarización solo se aceptaron aquellas radiografías en las que se apreciaba una visión anteroposterior de la rodilla pura y, además a nivel del tobillo se apreciaba que la escotadura de la superficie articular de la tibia era simétrica y que el calcáneo quedaba superpuesto por completo bajo la tibia distal (ver fig.3.39).

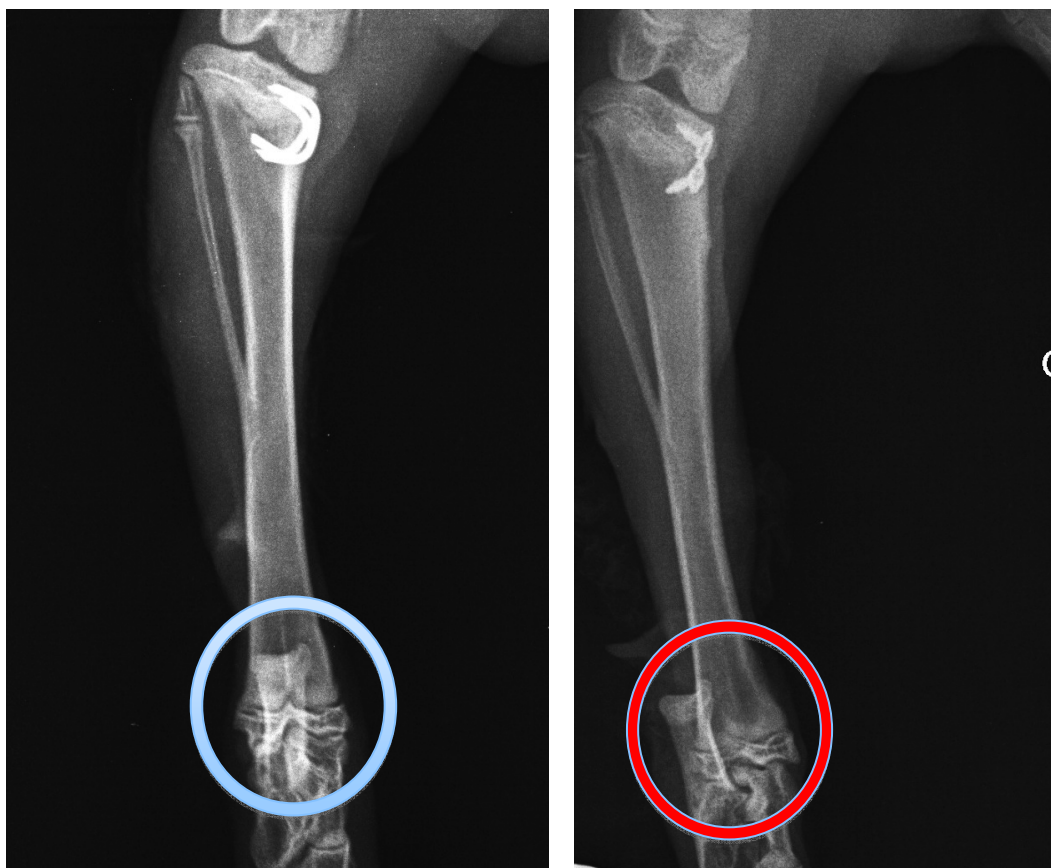


Figura 3.39. Validez proyecciones radiológicas 1. Proyección anteroposterior valida según criterios expuestos en el texto (circunferencia azul), proyección anteroposterior no valida (circunferencia roja).

Para la realización de la proyección de perfil se colocó al animal en decúbito lateral inmovilizado a nivel proximal con una toalla alrededor del perímetro cefálico y del tronco, y manteniendo la posición por presión manual, mientras que las extremidades inferiores eran sujetadas por el segundo investigador con las rodillas a diferentes grados de flexión para evitar su superposición, de manera que en una sola exposición se pudieron obtener una proyección lateral de ambas rodillas (ver fig.3.40).

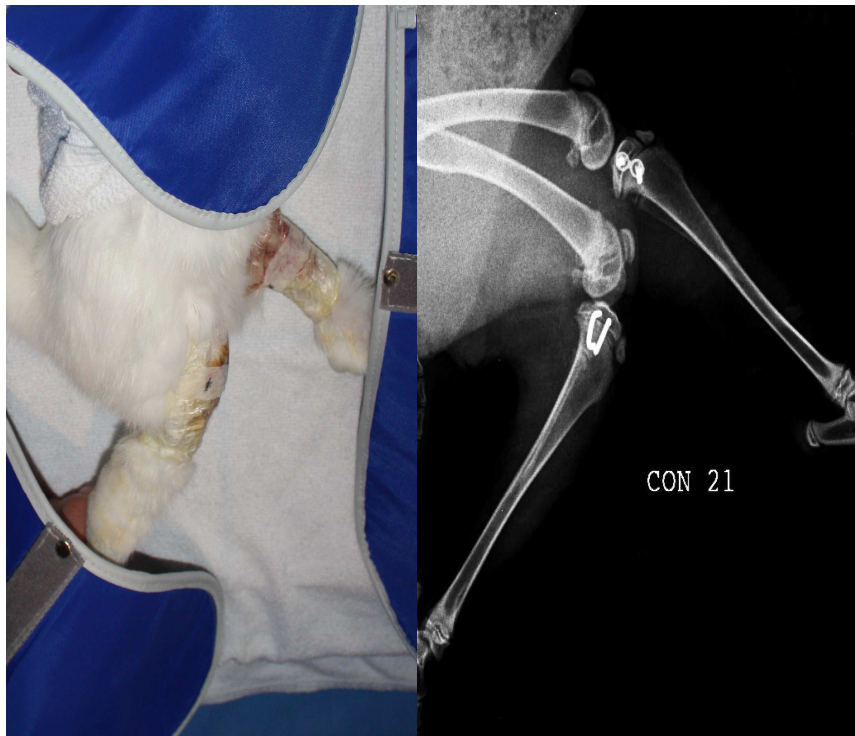


Figura 3.40. Toma de radiografías 2. Inmovilización para realizar la proyección radiográfica de perfil de las tibias.

Las proyecciones de perfil se realizaron en el postoperatorio inmediato para comprobar la colocación de los implantes en el plano sagital, y tras el sacrificio directamente utilizando las piezas anatómicas, para valorar posibles cambios de posición de los implantes en el plano sagital.

Como medida de validación se comprobó que la tuberosidad tibial anterior estuviera localizada en la porción más anterior de la rodilla y se pudiera apreciar su separación normal del resto de la tibia proximal (ver fig.3.41).

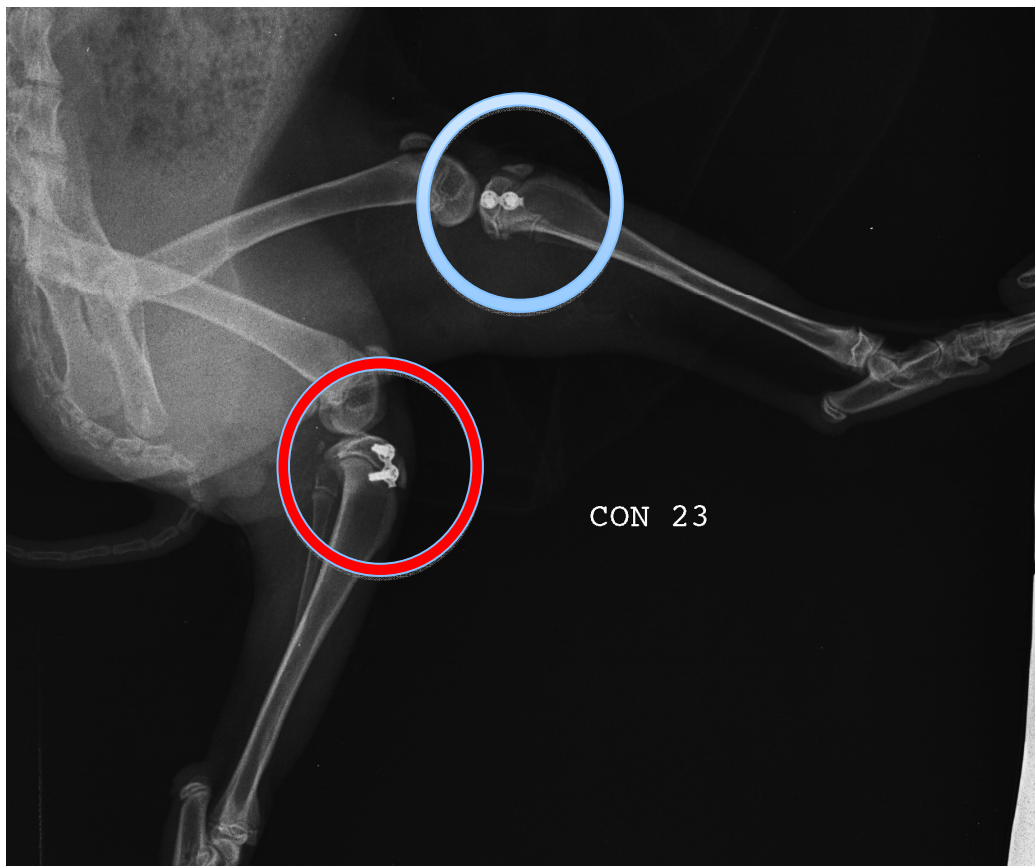


Figura 3.41. Validez proyecciones radiológicas 2. Proyección de perfil valida (circunferencia azul) , proyección de perfil no valida (circunferencia roja) según criterios expuestos en el texto .

En todos los animales se realizaron las siguientes radiografías:

- Radiografía anteroposterior y perfil de las dos tibias en el postoperatorio inmediato.
- Proyección anteroposterior semanal de ambas tibias.
- Radiografías de frente y perfil tras el sacrificio y disección de ambas tibias, en placas obtenidas directamente de las piezas extraídas.

3.3.3. VARIABLES RADIOLÓGICAS

3.3.3.1. Ángulo epifiso-diafisario (AED)

El ángulo epífiso-diafisario está formado por la línea de la superficie articular de la tibia proximal y el eje longitudinal de la tibia. A diferencia de los humanos, en el conejo no es posible utilizar la línea de la superficie articular distal tibial del tobillo ya que no es una superficie uniforme. Éste mismo ángulo definido como *Articular line-diaphysis angle (ALDA)* ha sido utilizado por otros autores para cuantificar el grado de deformidad de las tibias del conejo tras hemiepifisiodesis en estudios experimentales (Aykut et al, 2005).

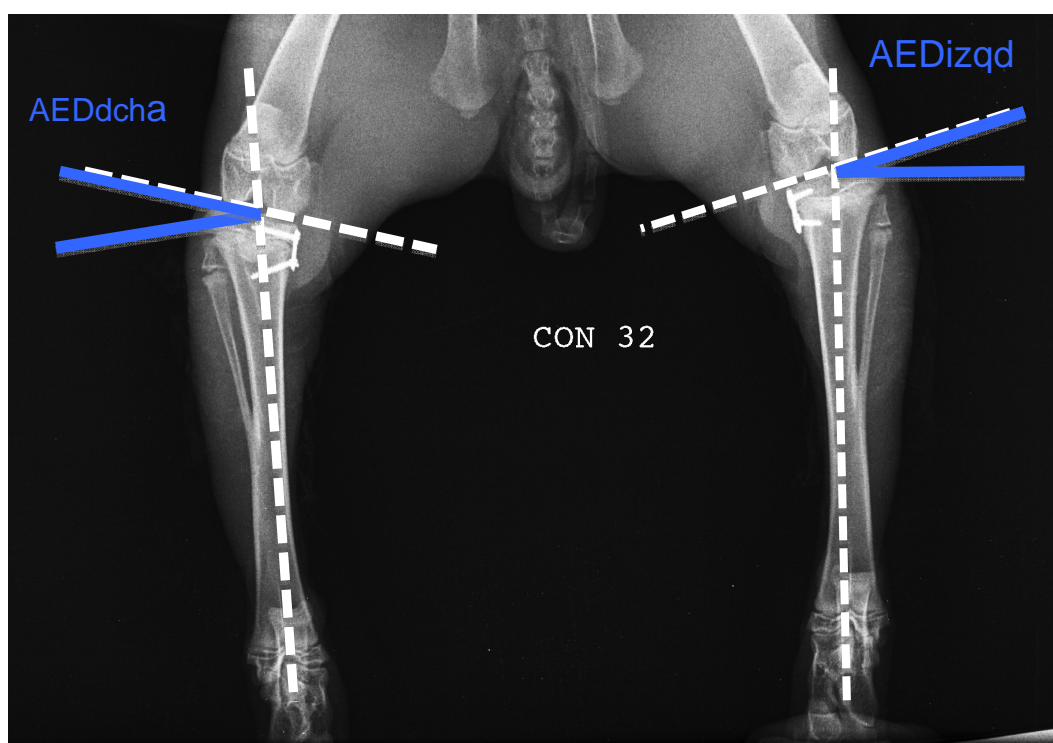


Figura 3.42. Ángulo epifiso-diafisario. Medición del ángulo epifiso-diafisario en ambas tibias del conejo 32.

Para medir el AED primero se trazaron los ejes diafisarios y la línea articular epifisaria de la tibia proximal. Después se midió el ángulo formado por la línea articular y la línea perpendicular al eje diafisario tibial (ver fig.3.42). Los valores normales del ángulo epifiso-diafisario son de 0° y se consideraron valores positivos del ángulo cuando la deformidad era en valgo y negativos cuando la deformidad producida era en varo.

3.3.3.2. Localización correcta de los implantes

Para valorar la correcta colocación de los implantes, se utilizaron tanto las radiografías en proyección anteroposterior como las radiografías de perfil realizadas en el inmediato postoperatorio. En la proyección anteroposterior se consideró que la localización del implante era correcta cuando estos (tanto los tornillos de la placa en ocho como las grapas), no penetraban ni la articulación ni la placa fisaria (ver fig.3.43).



Figura 3.43. Situación correcta implantes 1. Placa en ocho en situación correcta en la proyección radiográfica anteroposterior. Se consideró una localización incorrecta la invasión por el implante de la placa de crecimiento (flechas rojas) o de la articulación (línea roja).

En la proyección de perfil se consideró como correcta la posición cuando la placa estaba centrada tanto en el tercio medio de la epífisis como de la metáfisis proximales de la tibia y no invadían ni la articulación ni la placa de crecimiento (ver fig.3.44). En las grapas se utilizaron parámetros similares, y se valoró que la posición de la grapa anterior y posterior fueran equidistantes de las corticales anteriores y posteriores respectivamente (ver fig.3.45).

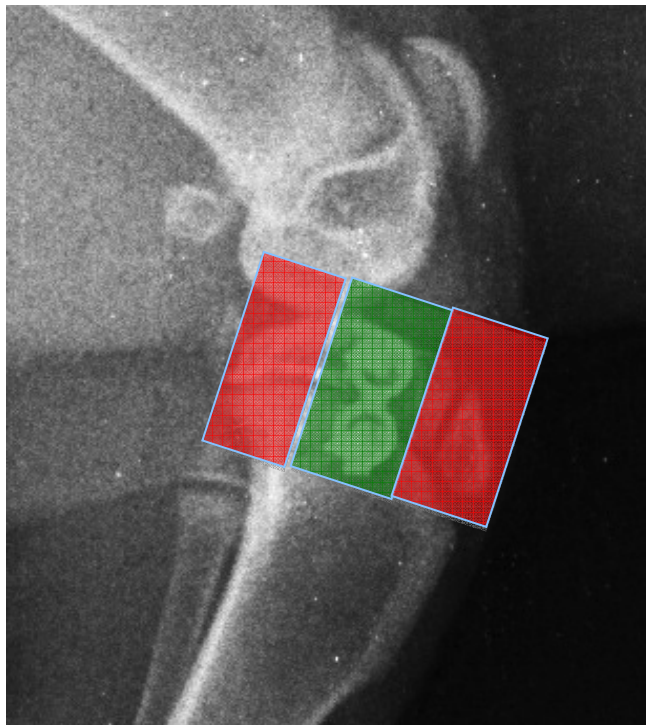


Figura 3.44. Situación correcta implantes 2. Placa en ocho en situación correcta en la proyección radiográfica de perfil. Se consideró una localización correcta de la placa en ocho a la localización en el tercio medio sagital, es decir ni demasiado anterior ni posterior (franjas rojas).

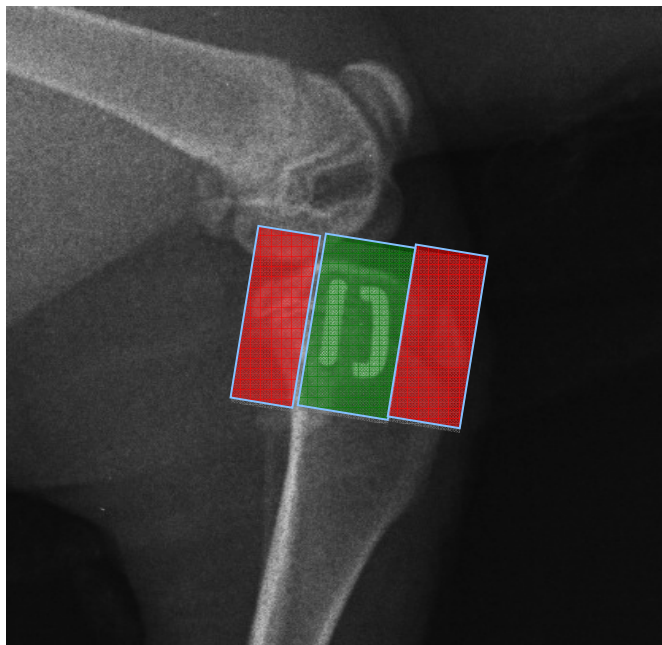


Figura 3.45. Situación correcta implantes 3. Grapas en situación correcta en la proyección radiográfica de perfil. Se consideró una localización correcta de las grapas la localización en el tercio medio sagital (franja verde).

3.4. ESTUDIO HISTOLÓGICO

3.4.1. MEDIOS MATERIALES

El estudio histológico se realizó en el laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari Son Espases.

3.4.1.1. Microscopio óptico y cámara digital

Para el estudio histológico se utilizó un microscopio óptico Olympus BX 41 de múltiples aumentos, y para la obtención de las imágenes se usó una cámara digital Olympus DP71. El procesamiento de las imágenes y la medición de los diferentes parámetros analizados se realizó con la ayuda de un software específico para medición y valoración de muestras histológicas denominado Cell (Olympus Life Science Europe, Hamburgo, Alemania) (ver figs.3.46 y 3.47).



Figura 3.46. Microscopio y cámara digital 1. Sistema Olympus con microscopio óptico, cámara digital y ordenador con programa Cell instalado.



Figura 3.47. Microscopio y cámara digital 2. Cámara digital Olympus DP-71 y microscopio Olympus BX-41.

Microscopio BX 41		
Estativo	Sistema Óptico	Sistema óptico UIS
	Foco	Movimiento vertical de la platina: 25mm de distancia de platina con límite de ajuste macrométrico. <input type="checkbox"/> Ajuste de momento torsor para perillas de ajuste macrométrico. <input type="checkbox"/> Posición variable de montaje de la platina. <input type="checkbox"/> Perilla de enfoque micrométrico de alta sensibilidad (gradaciones de ajuste: 1µm)
	Fuente de luz	Iluminación de Köhler incorporada para luz transmitida. <input type="checkbox"/> Bombilla halógena de 6V30W (precentrada) <input type="checkbox"/> Interruptor de preconfiguración de luz
Revólver Portaobjetivos		Revólver portaobjetivos intercambiable de 5 y 6 posiciones
Tubo de Observación	Campo amplio <input type="checkbox"/> (F.N. 22)	Binocular de campo amplio, inclinación 30° <input type="checkbox"/> . Binocular inclinable de campo amplio, inclinación 5°-35° <input type="checkbox"/> . Trinocular de campo amplio, inclinación 30° <input type="checkbox"/> . Binocular ergo de campo amplio, inclinación 0°-25°
	Campo superamplio <input type="checkbox"/> (F.N. 26.5)	Trinocular de campo superamplio, inclinación 24°
Platina		Platina coaxial revestida de cerámica con control de accionamiento bajo para diestros o zurdos; con mecanismo giratorio y de ajuste del momento torsor, alzas de goma opcionales (también existen platinas giratorias, planas, coaxiales, acanaladas y sin palanca)
Condensador		Abbe (N.A. 1.1), 4x-x100x <input type="checkbox"/> Acromático modificable (N.A. 0.9), 1.25x-100x (modificación: 1.25x-100x) <input type="checkbox"/> Acromático aplanático (N.A. 1.4), 10x-x100x <input type="checkbox"/> Contraste de fase, campo oscuro (N.A. 1.1), 4x-100x <input type="checkbox"/> Campo oscuro seco (N.A. 0.8-0.92), 10x-400x <input type="checkbox"/> Campo oscuro aceite (N.A. 1.20-1.40) 10x-400x <input type="checkbox"/> Ultra bajo (N.A. 0.16), 1.25x-100x

Tabla 3.3. Especificaciones microscopio BX-41.

Cámara DP-71		
Tipo		Cámara CCD de un chip a color, Piezo cambiado
Refrigeración		Dispositivo Peltier, Ta-10 C
Tamaño		2/3"
Modo de Barrido		Barrido Progresivo
Tamaño de Píxeles		6.45 x 6.45 micrones
Uso Eficaz de Píxeles		1.45 millones de píxeles (1.5 millones totales)
Filtro de Color		Filtro de colores primarios rojo, verde y azul de Bayer
Resoluciones de Imagen		4080 x 3072, 2040 x 1536, 1360 x 1024, 680 x 512
Sensibilidad/Ganancia		Equivalentes ISO de 200/400/800/1600
Profundidad de Bits		12 bits por rojo, verde y azul (guardados como archivo de imagen de 48 bits para visualización)
Modos de Medición		Punto de 30%, 1% y 0.1% (movible)
Controles de Exposición	Modos de Exposición	Automático, manual, SFL automático
	Bloqueo de Exposición Automática	Disponible
	Ajuste de Exposición	Rango: +/-2.0eV en 1/3eV
Integración de Imagen	Modo	Integral o promedio
	Número	64 cuadros
Opciones de Unión de Píxeles		Apagada (1x), 2X, 4X
Balance de Blancos	Modo	Automático, manual y de pulsado
Balance de Negros	Modo	Automático, manual y de pulsado
Velocidad de Transferencia de Imágenes		Aproximadamente 3 segundos (a una resolución máxima de 4080x3072)
Velocidad de Cuadros de la Visualización Preliminar		15 cuadros por segundo a una resolución máxima de 1360 x1024
Formato de Imagen		TIFF, Multi-TIFF, JPEG, PICT, BMP, AVI y MPEG-1
Interfaz		Interfaz de bus PCI (174 x 106 x 21.4 mm)
Sistema Operativo		Windows XP Professional SP1a o superior (no x64 edition) Windows 2000 Professional SP4

Tabla. Especificaciones cámara DP-71.

3.4.1.2. Tinción hematoxilina-eosina

Para el estudio histológico se escogió la tinción de hematoxilina-eosina, ya utilizada en estudios previos similares (Aykut et al., 2005; Goyeneche et al., 2009). Además, la tinción de hematoxilina-eosina es uno de los métodos más populares de tinción utilizados en histología y medicina diagnóstica. El método supone la aplicación de la tinción de hematoxilina, que por ser catiónica o básica, tiñe las estructuras ácidas (basófilas) en tonos azul y púrpura, como por ejemplo los núcleos celulares, los ribosomas y el retículo endoplasmático rugoso; y el uso de eosina que, por ser aniónica o ácida, tiñe las estructuras básicas (acidófilas) en tonos de color rosa, como por ejemplo las proteínas del citoplasma celular.

3.4.2. METODOLOGÍA

Tras el sacrificio del animal, ambas tibias fueron extraídas, resecando todos los tejidos blandos insertados en el hueso así como todas las estructuras articulares adyacentes de la rodilla. En todos los casos se intentó la extracción de los implantes en el mismo momento de la recogida de las muestras, aunque en algunos casos no fue posible debido a la osteointegración del material. En aquellos casos en que la extracción del implante resultó dificultosa, se dejaron en la tibia y se procedió a su retirada una vez las piezas habían sido decalcificadas para evitar producir artefactos en las muestras. Inmediatamente después de la realización de las radiografías pertinentes, las muestras fueron incluidas en formol, diferenciando la tibia derecha de la izquierda mediante el paso de una sutura en el espécimen derecho como se ha descrito previamente (ver fig.3.48).

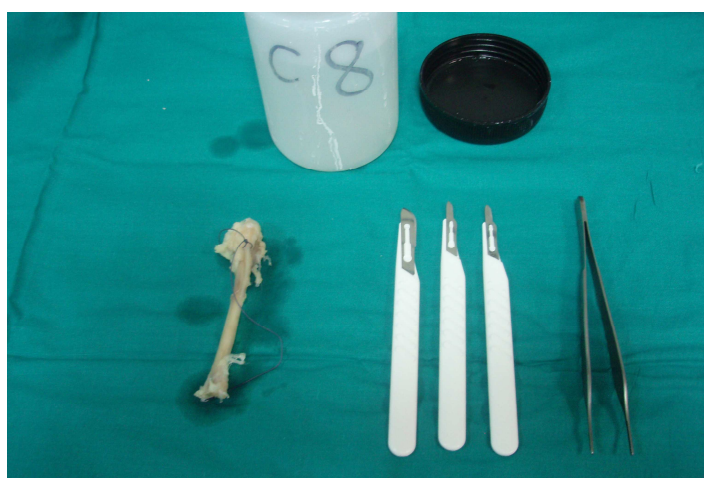


Figura 3.48. Procesamiento de las muestras 1. Obtención de las tibias y fijación con formaldehído.

Las tibias se fijaron con formolaldehído al 4%, y fueron descalcificadas en ácido fórmico al 40% durante 1 semana. A la semana, tras la decalcificación, las tibias proximales fueron preparadas seccionándolas por su línea media en dos bloques usando como referencia el máximo diámetro anteroposterior de la tibia (ver figs.3.49 y 3.50). Secciones completas de la parte más ancha del platillo tibial de 1-2 mm de grosor fueron cortadas en bloques y los bloques fueron incluidos en parafina, para su procesamiento posterior.



Figura 3.49. Procesamiento de las muestras 2.



Figura 3.50. Procesamiento de las muestras 3.

Finalmente, mediante micrótopo convencional se cortaron secciones histológicas de 4-5 micras de grosor que fueron teñidas con hematoxilina-eosina según proceso habitual (ver fig. 3.51).

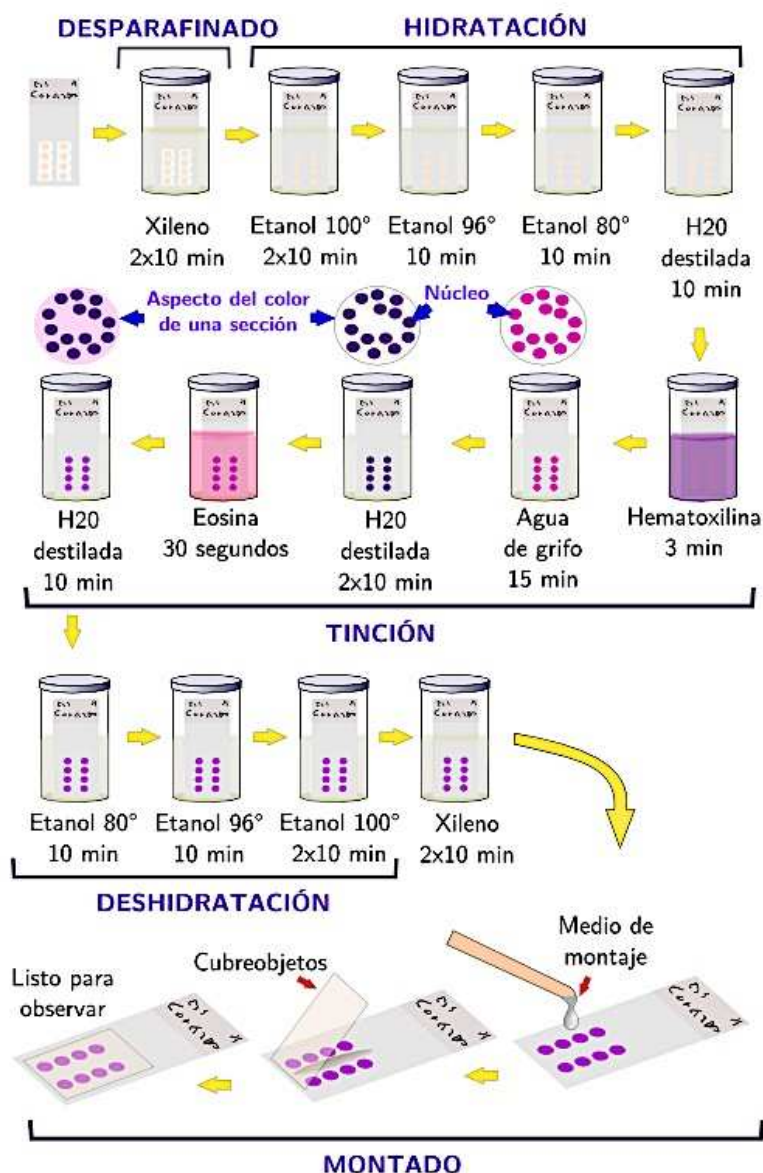


Figura 3.51. Protocolo de tinción. Podemos observar en la imagen un esquema del protocolo de tinción con hematoxilina-eosina.

Una vez procesadas las tibias, para realizar el análisis de la histología se utilizó como referencia el eje del máximo diámetro anteroposterior de la tibia proximal. Sobre dicho corte frontal, la placa de crecimiento se dividió en cuatro segmentos iguales, empezando a contar desde la zona más próxima a la hemiepifisiodesis (cortical medial, 0%) y terminando en la cortical opuesta (cortical lateral, 100%), siendo el 50% el centro de la placa de crecimiento. De esta manera la placa fue dividida arbitrariamente en 4 porciones del 0-25%, del 25-50%, 50-75% y finalmente del 75 al 100%. El estudio histológico se centró en 3 puntos: la zona A correspondiente a 25 % de la anchura de la fisis, la zona B localizada alrededor del 50% y finalmente, la zona C correspondiente a la unión de los

dos tercios mediales con el tercio lateral (o al 75%) de la placa de crecimiento (ver fig. 3.52). La elección de estos 3 puntos, se realizó en un intento de obtener una comparativa entre los cambios que se producían en la zona medial de la fisis en relación con los cambios que sucedían en la zona más alejada y, de esta manera, se evitaron los extremos de la fisis (0% y 100%) donde el análisis de los cambios son más difíciles de interpretar, ya que son zonas irregulares, con múltiples engrosamientos, lo que hace el estudio comparativo difícil.

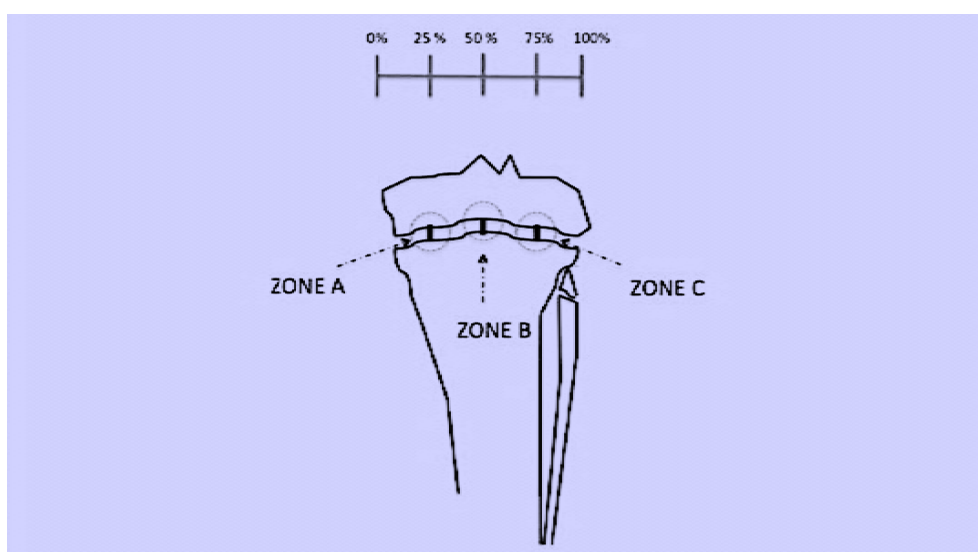


Figura 3.52. Áreas de estudio histológico 1. Representación de las áreas estudiadas de la placa de crecimiento proximal de la tibia. La zona A es la mas próxima al implante, es decir, la mas medial de la placa de crecimiento(25%). La zona B es el centro de la fisis(50%). La zona C es la parte externa de la placa de crecimiento(75%).

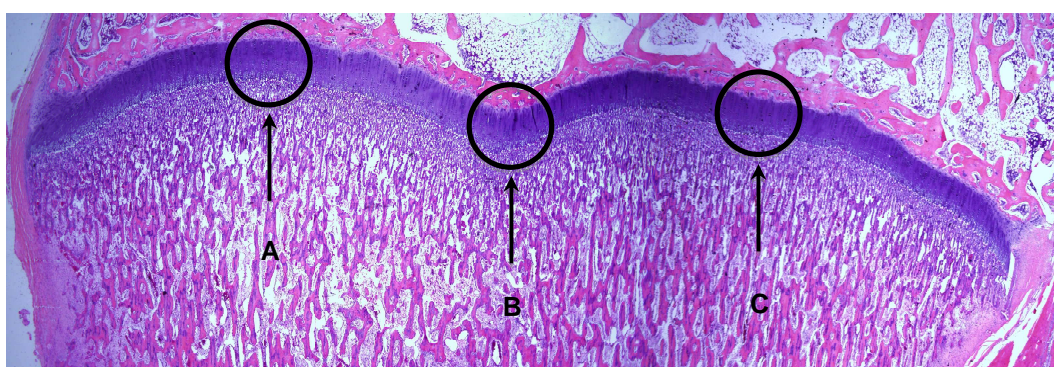


Figura 3.53. Áreas de estudio histológico 2. En la imagen microscópica podemos observar la preparación histológica con tinción H-E que se realizó en todas las tibias objeto de estudio. Se trata de un corte coronal que engloba toda la placa de crecimiento, se han marcado las tres zonas objeto de estudio.

3.4.3. VARIABLES HISTOLÓGICAS

Se estudiaron los siguientes parámetros:

3.4.3.1. Altura de la placa de crecimiento

Como la altura de la fisis no es uniforme a lo largo de su trayectoria y presenta variaciones importantes dentro de zonas pequeñas, las mediciones únicas podrían conllevar una alto margen de variabilidad. Así pues, la altura de la placa de crecimiento se midió en tres diferentes puntos para cada área estudiada (ver fig. 3.54), y la media de estas medidas se usó como referencia, siguiendo una rutina previamente establecida en la literatura (Alberty et al., 1993).

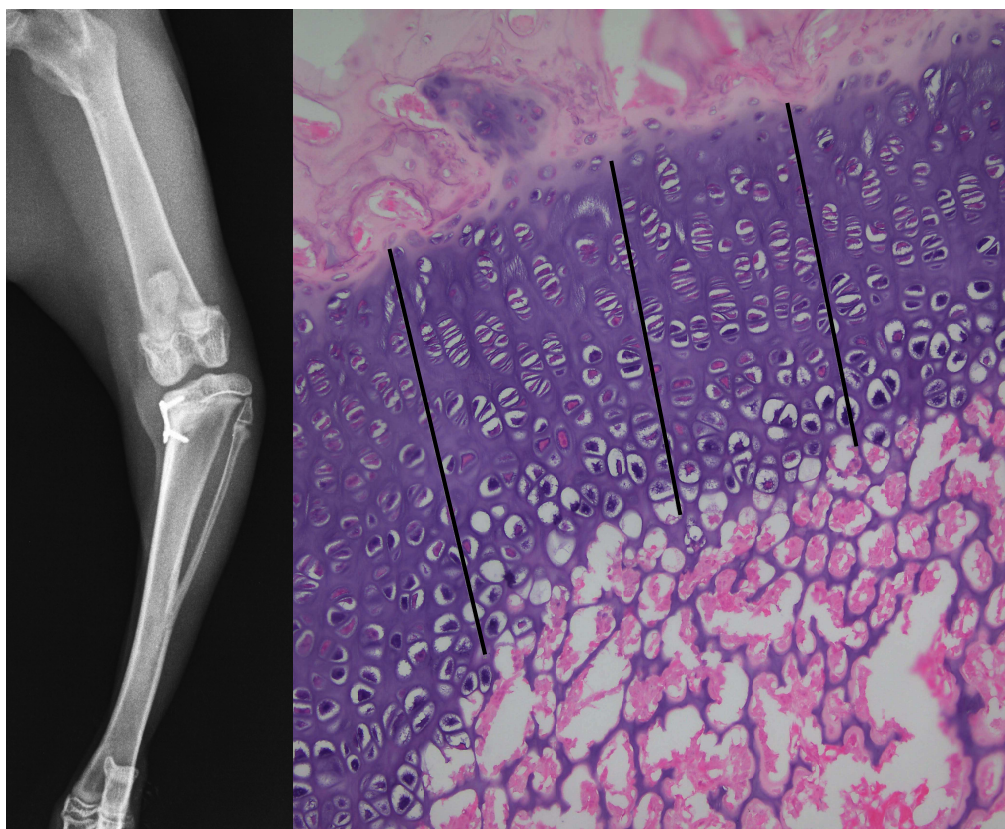


Figura 3.54. Altura de la placa de crecimiento. Mediciones de la altura de la placa de crecimiento realizadas en zona A en la tibia izquierda del espécimen 25 (4 semanas, placa en ocho con tornillos cortos). Se observa una ligera desestructuración de la fisis pero conservando la típica alineación en pilas de monedas de los condrocitos de la zona proliferativa.

Celularidad de la placa de crecimiento

Uno de los factores estudiados fue la celularidad de la placa de crecimiento, y más específicamente se intentó definir los cambios en la celularidad presentes tanto en la zona proliferativa como en la zona hipertrófica. Para dicha evaluación se realizó un contejo del número de células en cada una de las diferentes áreas. Para la medición de la celularidad se siguió la siguiente rutina: siguiendo las líneas previamente trazadas para la medición de la altura de la fisis, se contaron todos los condrocitos que eran interseccionados por dichas líneas y se dividieron en dos grupos según correspondieran a la zona proliferativa o a la hipertrófica. De igual manera que cuando se midió la altura de la fisis, el contejo de las células se hizo en tres puntos diferentes correspondientes a las tres líneas trazadas para medir la altura (ver fig. 3.55). El valor final del numero de células se obtuvo de la media aritmética de las medidas obtenidas para cada línea.

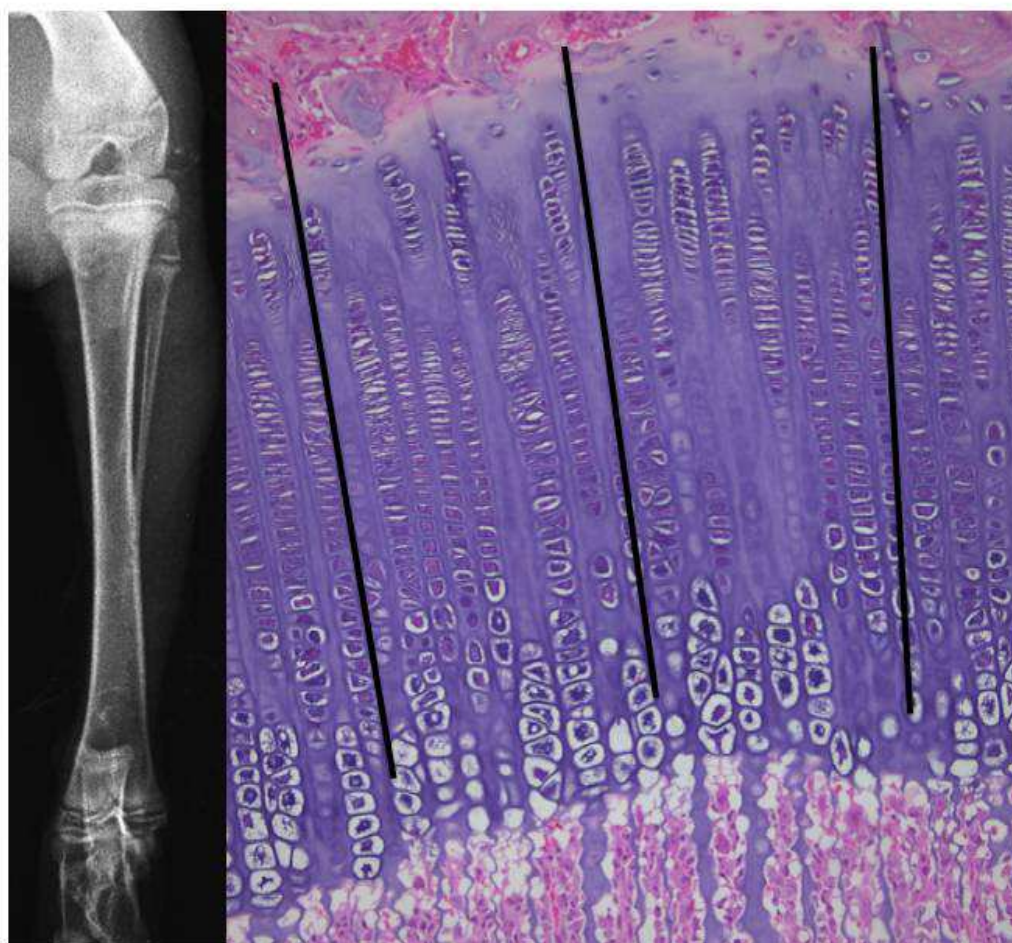


Figura 3.55. Celularidad de la placa de crecimiento. Contaje de células en zona A de la fisis de la tibia izquierda del espécimen 22. Se trata de una tibia control, es decir sin implante, donde se puede observar una placa de crecimiento de estructura normal.

Morfología de la placa de crecimiento

Para completar el estudio histológico se realizó una valoración de la morfología de los condrocitos de la placa de crecimiento y se comparó el aspecto celular de las tibias operadas con el aspecto celular de las tibias control. Se valoraron tanto el tamaño de las células así como su disposición en la placa de crecimiento.

Dentro del estudio de la morfología, también se evaluaron las alteraciones de la vascularización metafisaria y las alteraciones de la osificación en la zona metafisaria.

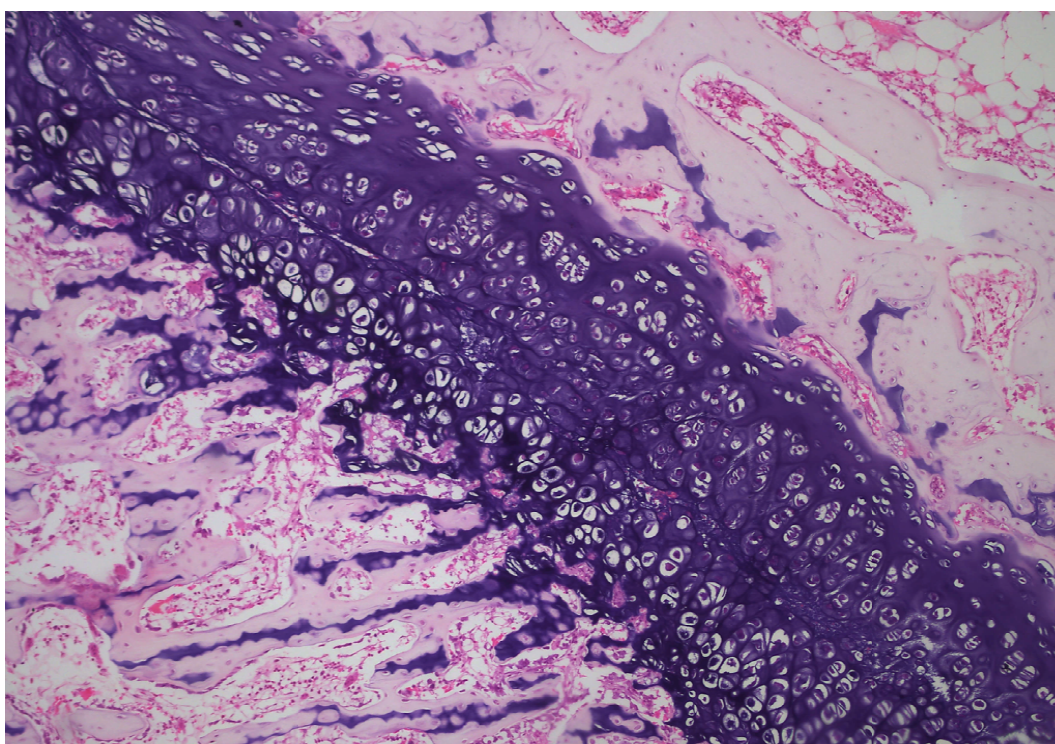


Figura 3.56. Morfología de la placa de crecimiento. En la imagen microscópica observamos la morfología de la placa de crecimiento sometida a hemiepifisiodesis con grapas a la 6ª semana, en la zona proliferativa los condrocitos han aumentado de tamaño y se agrupan en racimos, perdiendo la estructura columnar habitual.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Manuscrito I

GUIDED GROWTH: THE IMPORTANCE OF A SINGLE TETHER. AN EXPERIMENTAL STUDY

ABSTRACT

Background: During the last few years, the use of the 8-plate as a technique for hemiepiphysiodesis has gained wide acceptance, as it has been shown that it works in a more physiological way than other methods such as staples or transphyseal screws. It has mechanically been compared with a tension band plate, and for this reason, only a single plate is needed. The following study was undertaken to test the 8-plate against the staples and assess factors that can influence the difference in results.

Methods: A prospective experimental study was designed to compare the ability of 2 hemiepiphysiodesis methods, the 8-plate and the double staple, to produce angular deformity in the rabbit's tibia (group I). The variable studied was the variations in the articular line-diaphysis angle at 6 weeks. As the results showed that the 8-plate produced a bigger deformity, a second group was designed (group II) comparing single against double staple, under the hypothesis that the differences observed in the first group could be related to the number of anchors put across the physis and consequently depend on the volume of physis involved by the staples.

Results: In group I, the 8-plate produced a bigger angulation at 6 weeks' time than the 2 staples (a difference of 6.5 degrees, $P=0.03$). Similarly, in group II, the single staple produced a greater angulation than the 2 staples (difference 6 degrees, $P=0.08$). When both groups were compared, no differences in the angulation produced by the 8-plate and the single staple with respect to the 2 staples were found.

Conclusions: These results suggest that one of the reasons why the 8-plate may act in a more "physiological way" (vs. the traditional 2-staple or 3-staple hemiepiphysiodesis) could be the fact that the growth plate is tethered only at a single point. Therefore, the physis retains a major potential for growth and deformity.

Clinical relevance: The 8-plate is superior in producing/correcting angular deformity when compared with the traditionally used staples (2 or more) but not when compared with a single staple.

Key Words: hemiepiphysiodesis, temporary physeal arrest, angular deformity, staples, guided growth.

INTRODUCTION

Haas¹ introduced the concept of temporary growth arrest in 1945. He noted that when compression forces were applied through a growth plate, using a wire, the wire eventually broke and the growth reassumed. During his study, he also noticed that when a loop was applied over 1 side of the growth plate, this resulted in an asymmetrical temporary growth stop. In his following work², he described the use of staples rather than wires. However, it was Blount and Clarke³ who should have been credited with the introduction of a standardized staple technique and the establishment of the clinical and surgical criteria for its use.

The use of staples for hemiepiphysiodesis has long been tested⁴⁻⁷, and the results are predictable⁸. However, complications associated with this procedure are multiple, and for this reason, its use has been limited^{4,6}. The main complications described include staple extrusion, breakage with the consequent correction loss, and rebound growth. Nevertheless, one of the most feared complications is the possibility to produce a permanent growth arrest, which made some authors suggest that the staple should not stay longer than 24 months⁸. Although this complication has been widely mentioned, no reports in humans exist⁹.

The supposed unreliability of the staples has led researchers to find other ways of achieving the goal of angular correction. The French¹⁰ described a method using transphyseal screws to produce temporal arrest. The technique was initially described to produce epiphysiodesis, but has also been successfully used for the correction of angular deformities. The system implies violating the physis, and although this is temporary (as proved by the rebound effect), definitive partial growth arrest has been described^{11,12}. Other authors have proposed to delay the correction until a later age, and then produce definitive partial arrest^{13,14}. Although this method may show some appeal (it avoids rebound or the need of a second procedure for metal removal), it requires an exact timing due to the fact that there is permanent damage of the growth plate, with a risk of undercorrection or overcorrection. In the search of a safer and more physiological method, Stevens¹⁵ introduced the 8-plate-guided growth method.

The most important described advantage of the 8-plate is the fact that it works as a tension band system, which would favor a faster angular correction^{15,16} than those produced by stapling or transphyseal screws, which rely on compression to achieve deformity correction¹⁵. Besides, as each screw may angulate up to 30 degrees, it allows the correction to take place without producing compression on the physis¹⁶. This unique mode of action explains the need of just a single plate per physis, and so the screws' length becomes irrelevant. This experimental study intended to test the hypothesis that the 8-plate produced a faster angulation than multiple staples. If the first hypothesis were proven to be true, we would further assess whether this difference could be related to the number of points where the physis is restrained.

METHODS

For all the procedures of the present study, approval by the Institutional Animal Care and Use Committee from our University was obtained.

This is a prospective parallel-randomized experimental study testing the ability of 2 different hemiepiphysiodesis methods to produce deformity.

Fourteen 7-week-old female, white New Zealand rabbits were used in this study. The rabbits were kept in quarantine for a week for preparation for surgery, and were operated at the age of 8 weeks.

Initially (6 rabbits), a medial hemiepiphysiodesis of the proximal tibia was performed using either 2 staples or an 8-plate, the side (right/left) being allocated on a random basis. After the initial results, a second group was designed (group II with 8 rabbits), where the temporary physeal arrest was carried out using either 1 or 2 staples.

Anesthesia was administered by a combination of intramuscular ketamine/xylazine at a dosage of 35 and 5 mg/kg, respectively. At the time of induction, a single dose of cefazoline (50 mg/kg, IM) was administered on the contralateral leg. The limbs were shaved and prepared with an iodine solution.

For the surgical technique, a direct approach was used over the medial side of the proximal tibia, preserving the perichondrium and the periosteum, and the previously allocated procedure was performed. In group I, 2 staples of 1.2mm diameter were implanted in 1 limb and an 8-plate, consisting of a titanium 2-hole plate and 2 self-tapping screws of 1.5mm diameter, in the contralateral limb. The plate allowed the divergence of the screws up to 30 degrees (Lorenz X-drive ThinFlap, Biomet, FL). For group II, the same type of staples was used; the only difference was that a single staple was used in 1 leg, whereas 2 staples were used in the contralateral leg.

Meloxicam was used for analgesia; the treatment was started on the preoperative day and was continued for the 3 following postoperative days. The painkiller was orally administered dissolved in the drinking water.

At weekly intervals, the rabbit's weights were registered, and a true anteroposterior radiograph view of the hind limb in maximal knee extension was obtained. The animals were killed 6 weeks after surgery. The sacrifice was performed by lethal injection of Phenobarbital (150 mg/kg, IV) after previous sedation with ketamine/ xylazine. A histologic study of the involved physis was then conducted.

The tibial angulation produced by the implant was assessed on the true anteroposterior view by measuring the articular line-diaphysis angle (ALDA). The angle was measured weekly. At sacrifice and after dissecting the tibia, a radiograph of the anatomic piece was taken.

The following variables were considered: (1) the correct placement of the staples and 8-plates, measured from front and lateral views of the knee, obtained in the immediate postoperative period; (2) the variations on the articular line-diaphyseal angle of the tibia; (3) the presence of clinical complications (signs of infection, pain) or hardware complications (such as rupture of the implant, extrusion, loosening).

This paper shows the comparison between the tibias treated with 8-plate against those treated with 2 staples (group I) and tibias treated with 1 against 2 staples (group II). Finally, the results between both groups were compared.

Statistical Analysis

All data analysis was carried out according to a preestablished analysis plan. The main variable was the change of the articular line-diaphysis angle (ALDA) from basal, measured in degrees and expressed as the mean and SD with the 95% interval of confidence, and the median and first and third percentiles. Wilcoxon signed-rank test was used to compare tibias within the same rabbit. The 2-tailed Mann-Whitney U test was used to test the null hypothesis that no difference existed between the effect of 2 staples and between 1 staple and an 8-plate, due to the fact that the samples were small and it was difficult to prove the normality of their distribution.

The main aim was to study the effect at 6 weeks' time from the intervention. A value that was <0.05 was considered as statistically significant.

Statistical analysis was performed using the SPSS version 15 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTS

A total of 28 tibias were studied. The postoperative x-ray confirmed the proper position of the implants in all the groups.

All the tibias presented, irrespective of the implant type, growth arrest on the medial side resulting in a varus deformity. The deformity was already present by the first week, independent of the method used, and progressed with time.

In group I, the deformity was more pronounced using the 8-plate (Table 4.1. and Fig. 4.1). These differences were significant in the sixth week (difference 6.5 degrees, $P = 0.031$).

TABLE 1. Variations in the ALDA in Group I, Comparing Results Between the 8-Plate and the Double Staple

Degrees	8-Plate							Versus	2 Staples							
	Mean	SD	95%	CI	Median	First	Third		Mean	SD	95%	CI	Median	First	Third	
						Quartil	Quartil							Quartil	Quartil	P
First week	-5.4	1.5	-7.3	-3.5	-5	-5	-5		-7.2	2.2	-9.9	-4.5	-7	-8	-7	—
Second week	-14.8	3.1	-18.1	-11.6	-16	-17	-12		-14.0	3.6	-17.8	-10.2	-15	-15	-11	—
Third week	-23.2	5.5	-29.0	-17.4	-24	-27	-23		-22.0	4.9	-27.1	-16.9	-22	-27	-20	—
Fourth week	-30.0	5.8	-36.1	-23.9	-32	-33	-26		-27.3	5.8	-33.4	-21.2	-31	-31	-23	—
Fifth week	-36.0	5.3	-41.6	-30.4	-39	-40	-35		-32.0	6.0	-39.5	-24.5	-34	-36	-31	—
Sixth week	-42.3	6.4	-49.0	-35.6	-44	-47	-40		-35.8	5.4	-41.5	-30.2	-39	-39	-35	0.031
ALDA indicates articular line-diaphyseal angle; CI, confidence interval.																

ALDA indicates articular line-diaphyseal angle; CI, confidence interval.

Table 4.1. Variations in the ALDA in Group I.**Figure 4.1. Tibias from a rabbit in group I.** The left tibia had a hemiepiphysodesis with an 8-plate, whereas the right had 2 staples implanted. At 6 weeks after surgery (anatomic piece), the deformity was more pronounced on the left side.

Similarly, in group II, the single-staple limb presented a greater ALDA variation than the 2-staple tibia (difference 6 degrees, $P=0.008$; Table 4.2 and Fig. 4.2). When the

comparison between groups was made, no statistical difference between the 8-plate and the single staple was found ($P=0.573$).

TABLE 2. Variations in the ALDA in Group II, Comparing Results Between the Single and the Double Staple

Degrees	1 Staple							Versus	2 Staples							P
	Mean	SD	95%	CI	Median	First	Third		Mean	SD	95%	CI	Median	First	Third	
						Quartil	Quartil							Quartil	Quartil	
First week	-6.9	3.4	-9.7	-4.1	-7	-10	-7		-6.6	1.3	-7.7	-5.5	-7	-8	-6	—
Second week	-15.6	3.9	-18.9	-12.4	-17	-18	-16		-15.6	3.3	-18.4	-12.8	-18	-18	-12	—
Third week	-25.3	2.8	-27.8	-22.7	-25	-26	-23		-22.1	2.3	-24.2	-20.0	-22	-25	-20	—
Fourth week	-32.4	2.1	-34.3	-30.5	-32	-34	-31		-29.0	2.5	-31.3	-26.7	-29	-31	-26	—
Fifth week	-37.0	2.5	-39.1	-34.9	-38	-39	-37		-33.3	2.5	-35.4	-31.1	-34	-36	-33	—
Sixth week	-42.6	2.3	-44.5	-40.7	-42	-43	-42		-36.6	2.1	-38.4	-34.9	-37	-38	-36	0.008

ALDA indicates articular line-diaphyseal angle; CI, confidence interval.

Table 4.2. Variations in the ALDA in Group II.



Figure 4.2. Rabbit's tibias from group II. Anatomic specimen at 6 weeks after surgery. Note the varus deformity as measured by the articular line-diaphyseal angle. The right tibia shows a greater deformity. Note also how the staple on the right tibia has opened slightly apart.

One of the limbs with a single staple presented a partial extrusion of the staple during the first week, but after the initial migration, no further displacement was appreciated, and the limb continued to deform in varus. One leg presented a small wound dehiscence in the first postoperative week (a 2-staple limb) that resolved spontaneously by topical dressing.

DISCUSSION

The designers of the 8-plate suggested that it was more physiological and produced a faster angulation^{15,16}. However, various experimental and clinical studies have so far been unable to prove this point¹⁷⁻¹⁹. In contrast to these studies, our group I clearly showed a difference between the staples group and the 8-plate group. This difference appeared in every single rabbit and in a significant way. The only difference between our work and those reported previously was the use of 2 staples rather than a single one. The reason for our choice of 2 staples was an attempt to mimic the normal clinical practice in humans, where more than 1 staple per physis is recommended. We also checked that the involved stapling area in the rabbit's physis (diameter wise) was similar to the area involved in a child in the normal clinical setting.

The finding in group I led us to the suspicion that the use of a single tether over the physis could possibly play a role in the amount and speed of deformity produced. Therefore, a second experimental group was designed to compare the results between the use of a single and a double staple. The results between single and double staple were similar to those seen in group I, with the single staple producing more deformity than the double staple, with a mean difference of 6 degrees by the end of the sixth week; this proved to be a statistically significant difference ($P = 0.008$). As both groups were similar, this allowed us to make a comparison between groups (groups I and II). When the results of the 8-plate and the single staple were compared, a similar deformity was found (42.3 vs. 42.6 degrees), whereas the 2 staples always produced a minor deformity (35.8 and 36.6 degrees) (Figure 4.3). This trend was already visible by the end of the fourth week and remained as such until the end of the study.

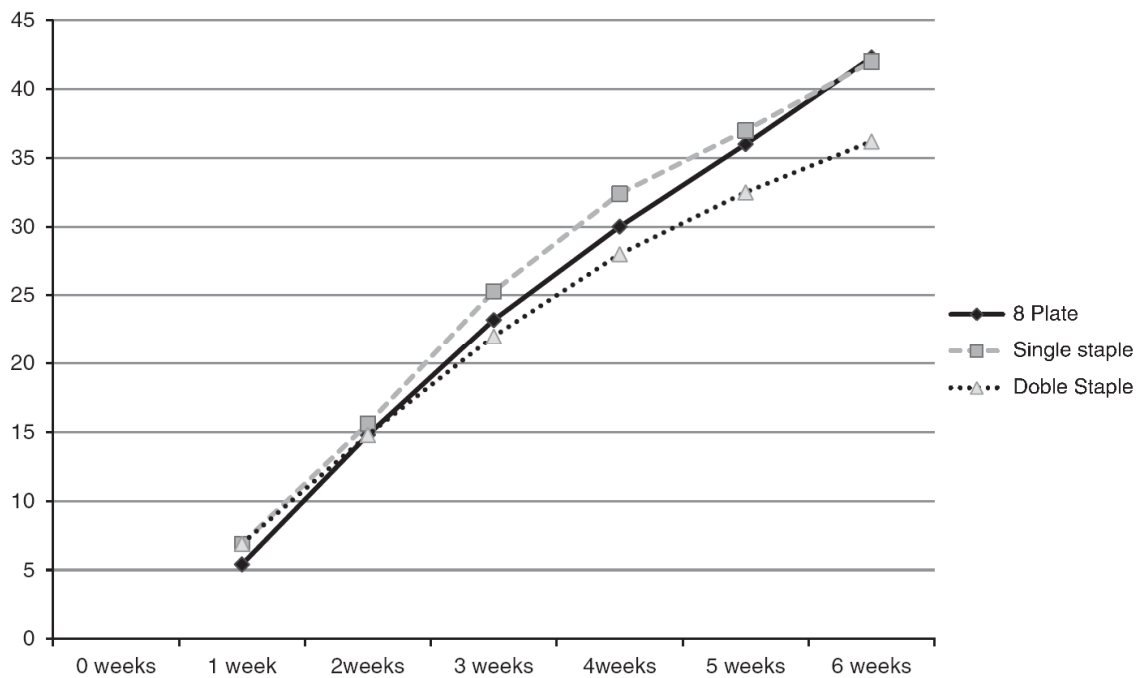


Figure 4.3. Graphic showing the median deviation at the measured time intervals of the different hemiepiphysiodesis methods tested.

The results seem to confirm that when the physis is restrained in a single point, a greater angular deformity is favored. We are unaware of any experimental or clinical study that has looked into this matter; however, this fact has not passed completely unnoticed. As Blount and Clarke³ mentioned in his article: “The use of a single heavy staple has been proposed frequently. This would displace more bone and would require greater accuracy in placement. This would be less adaptable.” Nevertheless, he recommends the routine use of 3 staples to avoid the problems of bending and extrusion.

A matter of controversy is how the screws’ diverging ability affects the location and the intensity of the compression applied. The designer of the plate suggests that, as most of the deformity needed is inside the range of screw’s divergence (up to 30 degrees each), compression never exists. Others, such as Ballal²⁰, suggest that temporary compression may exist, but even if this occurs it is only during a short time, as the movement of the screws releases compression. The effect of the divergence may also apply to the single staple model. None of the cases of hemiepiphysiodesis using 2 staples showed a spreading (opening apart) of the staples. In contrast, in all cases with a single staple, a more or less important widening was observed. Still, the amount of angulation produced was independent of the degree of spreading of the staple, and moreover, the widening of

the staple took place in the initial period, when the angulation of the tibias with single staple was minor or equal to the tibias with 2 staples.

In contrast to recently published articles^{18,19}, this paper is uniform in age, sex, and perioperative conditions and in animal care, which makes the results more reliable. However, we should not forget that this is an animal model, quadruped, and therefore, the results should only be extrapolated to humans with caution.

A possible reason for criticism is that the results are based solely on the radiologic observation, and therefore, these results may be influenced by the position of the limb during the radiograph. To minimize this factor, the results were based on the x-rays obtained from the anatomic specimen; therefore, the risk of malposition was minimized. Besides, the tibias were x-rayed weekly and a trend of the deformity was observed over time.

The reason to choose the 6-week period as a cutoff for the study was based on the fact that most of the deformity appeared during this initial period. After this lapse of time, it was impossible by means of radiologic observation to ascertain whether the growth plate remained open or not. The histologic study did not show evidence of permanent physeal closure in any of the tibias.

There is no doubt that the 8-plate offers a much better grip than previously available systems, avoiding one of the staples' most serious complications: dislodgment. Still, other complications described in previous methods such as migration, rebound growth, and hardware failure have also been reported using this system²⁰, and have not yet been resolved. Although the 8-plate presents a big appeal, most of the claims about its mode of action remain to be proved¹⁷. Our experimental study suggests that the fact that the 8-plate is only tethering the physis at a single point makes the difference with respect to other more traditional systems of hemiepiphysiodesis.

Acknowledgments

Supported by a national grant for basic medical research from the Instituto de Salud Carlos III from the Spanish Science and Innovation Department (PI08-90917). No other

benefits or indirect gains were obtained from the study (The “Instituto de Salud Carlos III, is a Spanish NIH).

REFERENCES

1. Haas SL. Retardation of bone growth by a wire loop. *J Bone Joint Surg Am.* 1945;27:25–36.
2. Haas SL. Mechanical retardation of bone growth. *J Bone Joint Surg Am.* 1948;30:506–512.
3. Blount WP, Clarke GR. Control of bone growth by epiphyseal stapling; a preliminary report. *J Bone Joint Surg Am.* 1949;31:464–478.
4. Blount WPA. Mature look at epiphyseal stapling. *Clin Orthop Relat Res.* 1971;77:158–163.
5. Castañeda P, Urquhart B, Sullivan E, et al. Hemiepiphysiodesis for the correction of angular deformity about the knee. *J Pediatr Orthop.* 2008;28:188–191.
6. Fraser RK, Dickens DR, Cole WG. Medial physeal stapling for primary and secondary genu valgum in late childhood and adolescence. *J Bone Joint Surg Br.* 1995;77:733–735.
7. Zuege RC, Kempken TG, Blount WP. Epiphyseal stapling for angular deformity at the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 1979;61: 320–329.
8. Mielke CH, Stevens PM. Hemiepiphyseal stapling for knee deformities in children younger than 10 years: a preliminary report. *J Pediatr Orthop.* 1996;16:423–429.
9. Fabry G. Treatment of leg length discrepancy with temporary epiphyseal stapling in children with juvenile idiopathic arthritis during 1957-99. *J Pediatr Orthop.* 2004;24:344; author reply.
10. Metaizeau JP, Wong-Chung J, Bertrand H, et al. Percutaneous Epiphysiodesis Using Transphyseal Screws (PETS). *J Pediatr Orthop.* 1998;18:363–369.

11. Khoury JG, Tavares JO, McConnell S, et al. Results of screw epiphysiodesis for the treatment of limb length discrepancy and angular deformity. *J Pediatr Orthop.* 2007;27:623–628.
12. De Brauwier V, Moens P. Temporary hemiepiphysiodesis for idiopathic genua valga in adolescents: percutaneous transphyseal screws (PETS) versus stapling. *J Pediatr Orthop.* 2008;28:549–554.
13. Bowen JR, Leahey JL, Zhang ZH, et al. Partial epiphysiodesis at the knee to correct angular deformity. *Clin Orthop Relat Res.* 1985;198:184–190.
14. Bowen JR, Torres RR, Forlin E. Partial epiphysiodesis to address genu varum or genu valgum. *J Pediatr Orthop.* 1992;12:359–364.
15. Stevens PM. Guided growth: 1933 to the present. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2006;1:29–35.
16. Stevens PM. Guided growth for angular correction: a preliminary series using a tension band plate. *J Pediatr Orthop.* 2007;27:253–259.
17. Wiemann JM, Tryon C, Szalay EA. Physeal stapling versus 8-plate hemiepiphysiodesis for guided correction of angular deformity about the knee. *J Pediatr Orthop.* 2009;29:481–485.
18. Mast N, Brown NA, Brown C, et al. Validation of a genu valgum model in a rabbit hind limb. *J Pediatr Orthop.* 2008;28:375–380.
19. Goyeneche RA, Primomo CE, Lambert N, Miscione H. Correction of Bone angular deformities: experimental analysis of staples versus 8-plate. *J. Pediatr Orthop* 2009;29:736–740.
20. Ballal MS, Bruce ental analysis of staples versus 8-plate. *J Pediatr Orthop.* 2009;29:736–740. CE, Nayagam S. Correcting genu varum and genu valgum in

children by guided growth: temporary hemiepiphysiodesis using tension band plates. J Bone Joint Surg Br. 2010;92:273.

4.2. Manuscrito II

SCREW LENGTH IN THE GUIDED GROWTH METHOD

ABSTRACT

Background: The appearance of the 8-plate as a method for hemiepiphysiodesis has renewed the interest for the use of this technique. However, many questions remain unanswered about the way of action of the guided growth method. Although screw length has been said to play no role, to our knowledge, no clinical or experimental evidence exists.

Methods: An experimental prospective randomized study with 40 WNZ Rabbits aged 8 weeks was conducted. Four experimental groups were established. Each tibia was randomly allocated to one of the following groups: Staples (group 1), 8-plate either using self-taping screws of 9 mm (group 2), or 5 mm lengths (groups 3) and control (group 4). Radiological assessment of the tibial deformity was done in a weekly fashion, and ALDA (articular linediaphyseal angle) variations at 6 weeks were used as the control variable.

Results: The 8-plate as a whole produced a significant bigger deformity than the staples (10°). No significant differences between the two models of the 8-plate were found along the study (3.7°).

Conclusions: The 8-plate has shown to be more efficient in producing angular deformity than staples. However, the length of the screw has showed no role in the 8-plate function.

Keywords: Hemiepiphysiodesis, Angular deformities, Guided growth.

INTRODUCTION

Staples have proved to be an effective system for the correction of angular deformities and for temporary epiphysiodesis [1–4]. However, their use has frequently been associated with problems, most of them are minor complications, but the fear to create a definitive arrest has been the major deterrent, especially in very young patients [5].

In 2006, Sevens introduced the concept of the 8-plate guided growth method for the treatment for angular deformities [6]. This technique is said to simplify the procedure by using an extraperiosteal fulcrum that works in tension rather than compression, therefore minimizing the risk of producing a definitive growth arrest even in young people or sick physis [7, 8]. The system consists in a nonlocking extraperiosteal plate and 2 screws, where the screws have the capacity to diverge up to 30 °, thus acting as a tension band and restraining the physis [8] (Fig.4.4).

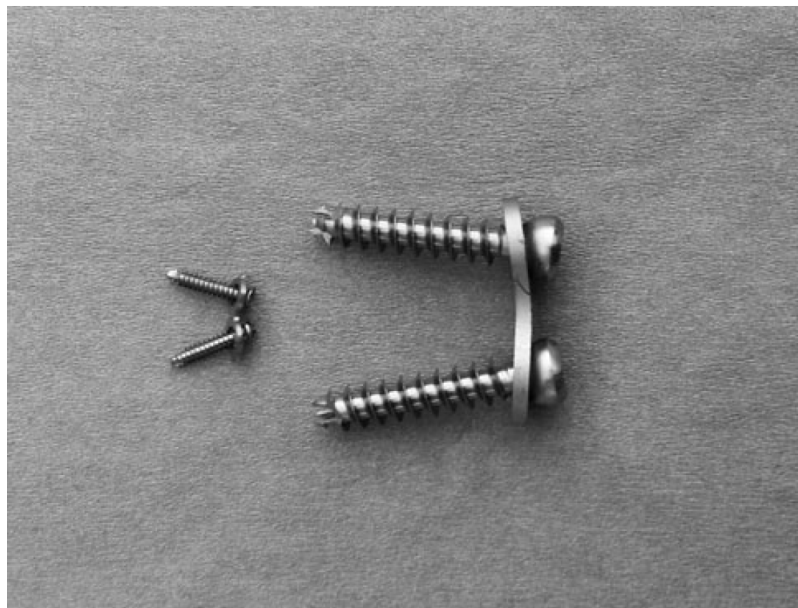


Figure 4.4. The original 8-plate is shown on the right-hand side of the picture, the device consists in a titanium plate (8-shaped) and two cancellous self-tapering screws. On the left, you can see the device used in the rabbits, two different sized screws were used, 5 and 9 mm length.

On the original description, only a single plate was found to be necessary, as the system works as a tension device [6]. Despite this concept, multiple variations have appeared in the market during the recent years, suggesting a bigger restrain (by using a double plate or a four holes plates) of the physis.

The studies comparing the results of the 8-plate versus staples have been scanty and controversial [9–13]. Although it has been said that the results with the 8-plate may be superior, there is no clinical or experimental scientific evidence able to sustain this statement.

Likewise, no reference appears in the literature about the importance of the length of the screws to be used; however, applying the same biomechanical principles enunciated, it appears that the screw's length should have no influence in the final result.

The present study was undertaken to test the importance of the screw length by introducing two different length of screw in the 8-plate configuration and see its effects. And additionally compare the different ability of the staples and the 8-plate to produce angular deformity under controlled circumstances.

MATERIAL

For all the procedures of the present study, approval by Institutional Animal Care and Use Committee from our university was obtained. The European and national laws for animal welfare were strictly followed.

This is a prospective parallel randomized experimental study testing the ability to produce deformity of two different hemiepiphysiodesis methods. And, in the 8-plate group, two types of configuration were tested.

Forty, 7-week-old, female, White New Zealand rabbits were used for the study. The rabbits were kept in quarantine for 1 week and were operated at the age of 8 weeks. Both hind limbs of the rabbit were on a random fashion allocated to one of the following groups: control, stapling, or 8-plate. The 8-plate group was also randomly divided into two subgroups: in the first, a two holes 8-plate with self-tapping screws of 9-mm-long length was used [long screw (LS)]; on the second series, the same technique and plate were used but the screws were 5 mm long [Short Screw (SS)].

Anaesthesia was obtained by a combination of 35 mg/kg i.m. of Ketamine and 5 mg/kg i.m. of Xylacine. At the time of induction, a single dose of Cefazoline (50 mg/kg i.m.) was administered on the opposite leg.

The limbs were shaved and prepared with an Iodine solution. For the surgical technique, a direct approach was used over the medial side of the proximal tibia, preserving perichondrium and periosteum, and the choice procedure previously allocated was done. In the staple's group, two

staples of 1.2 mm diameter were implanted, and in the 8-plate group, the surgery consisted in the insertion of a titanium 2 holes non-locking plate and two self-tapping screws of 1.5 mm in diameter, with two different lengths of screws according to the group. The plate allowed the divergence of the screws up to 30° (Lorenz X-drive ThinFlap. Biomet. Jacksonville, USA) (Fig. 1Y). Finally, in the control group, the same procedure was done, but no material was implanted.

Meloxycam was used for analgesia; the treatment was started on the preoperative day and was kept for the three following post-operative days. The painkiller was administered orally dissolved in the drinking water.

At weekly intervals, the rabbits' weights were registered and a true anteroposterior (AP) radiograph view of the hind limb in maximal knee extension was obtained. The animals were killed at different time intervals that span from 1 to 12 weeks post-operative. The killing was performed by lethal injection of Phenobarbital (150 mg/kg i.v.) after previous sedation with a Ketamine/Xylacine combination. A histological study of the involved physis was undertaken.

The tibial angulation produced by the implant was assessed on the true AP view by measuring the articular line-diaphyseal angle (ALDA) (Fig.4.5). The angle was measured weekly, and at killing, a radiograph of the anatomical piece was taken, once the tibia had been dissected.



Figure 4.5. Rabbit submitted to medial tibial hemiepiphyseodesis using the two types of 8-plate configuration. The dotted lines show the measurement of the articular line-diaphyseal angle (ALDA) assessing the varus deformity of the tibias.

A total of 80 tibias were studied, 40 were 8-plates, 20 controls, and 20 staples. Of the 40 8-plates, 20 were LS 8-plate and 20 SS. Of the 40 rabbits, 26 were maintained alive for at least up

to 6 weeks. The other fourteen rabbits were killed at 1 (4 rabbits), 2 (4 rabbits), and 4 (6 rabbits) weeks. So in total, 26 8-plates, 13 double staples, and 13 controls completed the study period.

The following variables were considered: (1) the correct placement of the staples and 8-plates measured in a front and lateral view of the knee, which was taken in the immediate post-operative; (2) the variations on ALDA; (3) the presence of clinical complications (signs of infection, pain) or hardware complications (such as rupture of the implant, extrusion and loosening); and (4) the presence of growth arrest along the study period.

This study shows the comparison between the tibias treated with the 8-plate and those with staples. Additionally, we took a further look into the 8-plate group, to appreciate the differences in angulation between the 8-plate with long screws (LS) and the 8-plate with short screws (SS).

Statistical analysis

All data analysis was carried out according to a preestablished analysis plan. The main variable was the change ALDA from basal, measured in degrees, and expressed as the mean and standard deviation with the 95 % interval of confidence, and the median and 25th and 75th percentiles. Two-tailed Mann–Whitney U test was used, as the samples are small and it is difficult to prove the normality of their distribution, to test the null hypothesis that no difference existed between the effect of two staples and between the 8-plate. The main aim is to study the effect at 6 weeks from the intervention. A value that was lower than 0.05 was considered as statistically significant.

Statistical analysis was done using the SPSS version 15 (SPSS Inc., Chicago, USA).

RESULTS

All the tibias submitted to hemiepiphysiodesis presented medial side growth arrest resulting in a varus deformity, irrespective of the type of implant. The deformity was already noted by the first week and always progressed with time. None of the tibias within the control group presented a varus deformity bigger than 3° by the end of the 6th week, and the deformity remained stable over time. The comparison between the staples and the 8-plate showed that the deformity was more pronounced with the 8-plate (Table 4.3), and the difference, 10°, was statistically significant by week 6 ($p = 0.001$).

Resultados

Degrees	8-plate							Staples							P value
	Mean	SD	95%	CI	Median	1 st	3 rd	Mean	SD	95%	CI	Median	1 st	3 rd	
						quartile	quartile						quartile	quartile	
1 st week	5.9	2.9	4.1	7.8	6.0	3.3	7.8	7.5	2.3	5.9	9.1	7.5	6.0	8.5	0.213
2 nd week	15.9	4.9	12.8	19.0	16.5	13.0	20.3	17.2	3.1	14.0	20.4	18.5	14.3	19.3	0.616
3 rd week	25.5	5.6	21.8	29.3	26.0	23.0	28.0	23.8	4.1	18.7	28.9	21.0	21.0	28.0	0.510
4 th week	34.0	3.1	31.9	36.1	34.0	31.0	35.0	29.2	3.9	24.4	34.0	31.0	25.5	32.0	0.027
5 th week	42.5	4.1	39.9	45.1	42.5	40.0	44.8	33.5	2.3	31.1	35.9	34.0	31.5	35.3	0.001
6 th week	46.3	4.2	43.6	49.0	47.5	43.3	49.8	36.5	3.3	33.0	40.0	36.0	34.3	39.0	0.001

The table shows the mean varus tibial deformity at different time intervals, using either the '8-plate' or the staples, confidence intervals and percentiles are show for the different values

Table 4.3. Varus deformity with the '8-plate' and the staples.

When both configurations of 8-plate were compared, a difference of 3.7° angulation was found at the end of the 6th week, being the angulation bigger with the short screw (SS). However, this difference proved not to be significant (See Table 4.4).

Degrees	Long screw							Short screw							P value
	Mean	SD	95%	CI	Median	1 st	3 rd	Mean	SD	95%	CI	Median	1 st	3 rd	
						quartile	quartile						quartile	quartile	
1 st week	5.3	2.8	2.4	8.3	4.0	4.0	7.0	6.8	3.3	3.4	10.3	6.0	4.0	9.0	0.515
2 nd week	15.3	3.2	12.0	18.7	13.0	13.0	18.0	15.5	3.6	11.7	19.3	14.0	13.0	17.0	0.983
3 rd week	22.0	5.8	15.9	28.1	13.0	13.0	18.0	26.2	1.5	24.6	27.7	26.0	25.0	27.0	0.160
4 th week	31.5	4.8	26.4	36.6	33.0	31.0	34.0	32.8	4.8	27.8	37.9	30.0	28.0	37.0	0.738
5 th week	39.5	5.1	34.1	44.9	40.0	38.0	43.0	40.3	2.9	37.3	43.4	40.0	40.0	41.0	0.985
6 th week	43.0	5.2	37.5	48.5	44.0	42.0	46.0	46.7	5.8	40.6	52.8	49.0	44.0	51.0	0.132

The table shows the mean varus tibial deformity at different time intervals, using either the '8-plate' or the staples, confidence intervals and percentiles are show for the different values

Table 4.4. Varus variations between the two '8-plate' configurations.

The post-operative radiology confirmed the proper placement of all the implants, except in one case, which was excluded from the study. No extrusions or material failure appeared during the process. A progressive bending of the 8-plate was observed in most cases as the angulation increased. Two legs in two different rabbits presented a small wound dehiscence in the first post-operative week (one SC and one staple case) that resolved spontaneously with topical dressing.

The histology did not show any evidence of growth arrest along the 6 weeks that lasted the study, and in one tibia, the histological preparation was poor and the lecture of the sample was impossible.

DISCUSSION

There have been controversial reports about the efficiency of the 8-plate versus the staples in both the clinical and in the experimental setting. In humans, Stevens [6, 8] reported a 30 % faster correction using the 8-plate as compared to the staples. However, Wienmann [9] observed a small difference in speed of correction in favour of the 8-plate, in a retrospective review of 63 limbs, but failed to prove any statistical significance.

Likewise happened in the experimental field: two reports [10, 11] found no differences or too small to be statistically significant, but later reports by Burghardt and Kanellopoulos [12, 13] suggest that a significant difference may exist in favour of the 8-plate. Nevertheless, these later results may be flawed by problems with the experimental model, which resulted in a migration of the plate and staples through the growth plate, and this may question the validity of the results.

Our results suggest that there is a clear difference between the staple and the 8-plate. We found at 6 weeks time statistically significant differences between both groups, and looking at the weekly measurements, this difference becomes apparent from the 4th week.

These results between staples and 8-plates differ from previous experimental studies done in similar animals [10, 11], so, a logical question would be: why was such a difference found? We think that there are a number of issues that may explain these findings: firstly, in our work, contrary to the others, we always used two staples in an attempt to reproduce the clinical setting (where more than one staples are used routinely) and some studies suggest that this plays a role [14]. Other factors to take in account are the age at surgery and length of follow-up, and finally, the numbers of individuals enrolled in the study could have also been of importance, as it might have enabled to demonstrate the significance of small changes.

Conceptually, we had problems to understand the idea of tension band plate in the 8-plate guiding growth system. In orthopaedics, a tension band implies that a distraction force is converted in a compression force by the application of a device in the distracted area. Besides, we know by histological studies that compression forces result in a retardation or arrest of growth, while distraction forces increase growth rates by a number of different mechanisms [15, 16]. As we are not aware that correction in the guided growth method is based in increase

growth on the opposite side of the plate, we assume that compression should exist alongside the plate side. Based on these principles, we hypothesised that the 8-plate was producing compression on the side of the plate and because the end of the screws were moving freely (as far as allowed by the plate, 30°) in distraction, by a principle of lever arms, the longer the screw will be, the bigger the compression forces applied near the plate. We tried to prove this idea by introducing two different lengths of screws.

We found a difference of 3.7° that proved to be statistically insignificant. This would favour the approach that either the length of the screws plays no role in the action of the 8-plate, or at least its effect is not noticeable in such span of time. Let us keep in mind that, although no significant differences were found between staples and 8-plates during the first 3 weeks of comparison, this proved to be significant in the longer follow-up. A similar situation could apply to long and short screws.

Fourteen rabbits were killed before the 6-week period, 4 rabbits at 1 week, 4 rabbits at 2 weeks and 6 rabbits at 4 weeks. The histological exam showed no evidence of bony bridge, and all the tibias with a hemiepiphysiodesis presented changes of the physis, with narrowing of the growth plate at the side of the device, independent of the method used (Fig.4.6). The longer the device remained in place, the further the changes extended from the device.

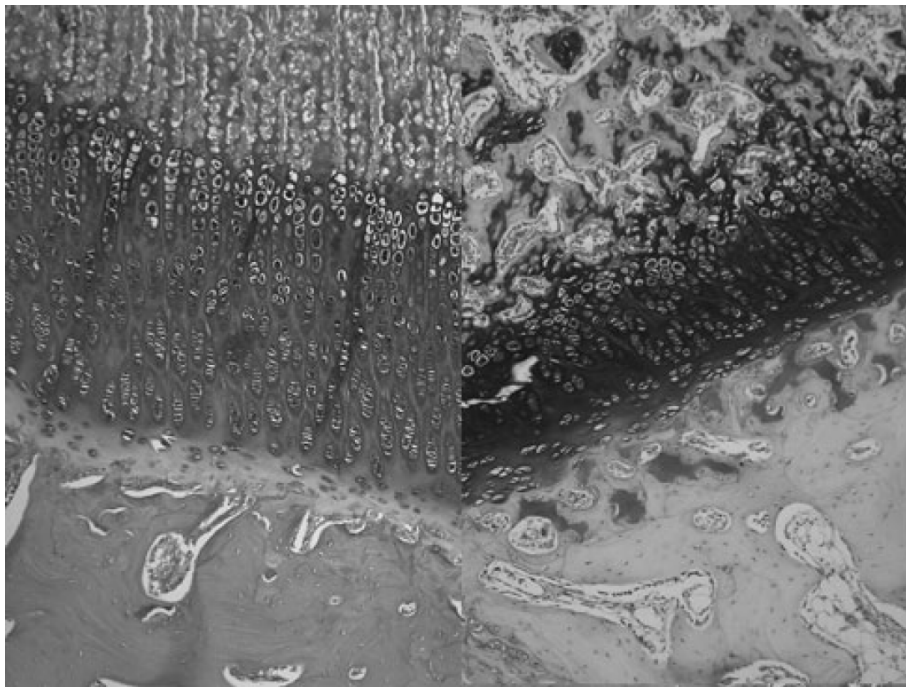


Figure 4.6. Histological sections of the proximal tibial growth plate of a 12-week-old rabbit. On the left side of the picture, the architecture of the normal physis is shown (control case). The right side of the picture shows a tibia submitted to hemiepiphysiodesis. Note the marked narrowing of the growth plate and the loss of orientation of the chondrocytes' columns.

One shortcoming of this study is that was based on radiological observation and to obtain a real anteroposterior view of the limb could be very difficult, especially when the limb was deformed. However, results were collected in a weekly fashion therefore allowing us to determine a trend and consequently minimizing the error. Moreover, to evaluate the amount of possible error, the rabbits killed had X-rays taken before killing and after the piece was dissected. The difference observed between measurements was an average of $\pm 0.87^\circ$.

Finally, although it appears quite obvious that the 8-plate is a more efficient system to produce angular deformity, we should not forget that these findings are only referred to experimental animals that although had a similar physiology and anatomy of the growth plate, differ to humans on being quadrupeds.

In summary, contrary to our expectations, we were unable to demonstrate any effect by changing the length of the screws. If this effect exists, it is either too small to be noticed or needs more time to become apparent. We believe that this study proves that the 8-plate performs better than the staples, at least in producing angular deformity. Furthermore, the system has also proved to be able to avoid serious complications associated with the staples, due to its superior system of bone anchorage. Nevertheless, some other complications remain [17] and will need to be addressed in the future.

Acknowledgments

This study has been supported by a national grant for basic medical research from the Instituto de Salud Carlos III from the Spanish Science and Innovation Department (PI08-90917) and no other benefits or indirect gains were obtained from the study.

REFERENCES

1. Castañeda P, Urquhart B, Sullivan E, Haynes RJ (2008) Hemiepiphysiodesis for the correction of angular deformity about the knee. *J Pediatr Orthop* 28:188–191.
2. Fraser RK, Dickens DR, Cole WG (1995) Medial physeal stapling for primary and secondary genu valgum in late childhood and adolescence. *J Bone Joint Surg Br* 77:733–735.
3. Zuege RC, Kempken TG, Blount WP (1979) Epiphyseal stapling for angular deformity at the knee. *J Bone Joint Surg Am* 61:320–329.
4. Blount WP (1971) A mature look at epiphyseal stapling. *Clin Orthop Relat Res* 77:158–163.
5. Mielke CH, Stevens PM (1996) Hemiepiphyseal stapling for knee deformities in children younger than 10 years: a preliminary report. *J Pediatr Orthop* 16:423– 429.
6. Stevens PM (2006) Guided growth: 1933 to the present. *Strategies Trauma Limb Reconstr* 1:29–35.
7. Stevens PM, Klatt JB (2008) Guided growth for pathological physes: radiographic improvement during realignment. *J Pediatr Orthop* 28:632–639.
8. Stevens PM (2007) Guided growth for angular correction: a preliminary series using a tension band plate. *J Pediatr Orthop* 27:253–259.
9. Wiemann JM, Tryon C, Szalay EA (2009) Physeal stapling versus 8-plate hemiepiphysiodesis for guided correction of angular deformity about the knee. *J Pediatr Orthop* 29:481–485.
10. Mast N, Brown NA, Brown C, Stevens PM (2008) Validation of agenu valgum model in a rabbit hind limb. *J Pediatr Orthop* 28:375–380.
11. Goyeneche RA, Primomo CE, Lambert N, Miscione H (2009) Correction of bone angular deformities: experimental analysis of staples versus 8-plate. *J Pediatr Orthop* 29:736–740.

12. Burgardt RD, Kanellopoulos AD, Herzemberg JE (2011) Hemiepiphyseal arrest in a porcine model. *J Pediatr Orthop* 31:e25–e29.
13. Kanellopoulos AD, Mavrogenis AF, Dovris D et al (2011) Temporary hemiepiphysiodesis with Blount staples and eightplates in Pigs. *Orthopedics* 34:4. doi:10.3928/01477447-201102 28-05.
14. Sanpera I Jr, Raluy-Collado D, Fontera-Juan G, Tejada-Gavela S, Ramos Asensio R (2012) Guided growth: the importance of a single tether. an experimental study. *J Pediatr Orthop* 32 (in press).
15. Bonnel F, Peruchon E, Baldet P, Dimeglio A, Rabischong P (1983) Effects of compression on growth plates in the rabbit. *Acta Orthop* 54(5):730–733.
16. Alberty A, Peltonen J, Ritsila V (1993) Effects of distraction and compression on proliferation of growth plate chondrocytes: a study in rabbits. *Acta Orthop* 64(4):449–455.
17. Schroerlucke S, Bertrand S, Clapp J, Bundy J, Gregg FO (2009) Failure of orthofix eight-plate for the treatment of blount disease. *J Pediatr Orthop* 29:57–60.

4.3. Manuscrito III

HISTOLOGICAL DIFFERENCES BETWEEN VARIOUS METHODS OF HEMIEPIPHYSIODESIS. IS GUIDED GROWTH REALLY DIFFERENT?

ABSTRACT

Traditional systems of hemiepiphyodesis are based on the application of asymmetrical compression to the physis to correct angular deformities. The guided growth method claims to act as a tension plate avoiding compression. The objective of this study was to confirm or refute this claim.

Twenty-four WNZ rabbits had a proximal tibial hemiepiphyodesis using either staples or a plate and 2-screws method. Both methods succeeded in producing deformity. The initial existent histological differences between systems became less apparent after 6 weeks of hemiepiphyodesis, when histological results were very similar.

The findings suggest that the 8-plate system produces, likewise staples, compression of the physis, but the forces are applied more gradually.

Key words: Hemiepiphyodesis; stapling; guided growth; angular deformity; histology; physis

INTRODUCTION

Forces applied to the physis may result in changes in the growth of the bone, when these forces are applied in an asymmetrical way, they will produce an angular deformity [1, 2, 3]. Based on the principle of applying compression on only one side of the physis, the technique of hemiepiphysiodesis evolved, and in this way the correction of established angular deformities in the growing child was achieved.

Traditionally, hemiepiphysiodesis was done with staples and we are indebted to Blount for developing and standardizing this technique [4, 5]. The original description included the use of 2 or 3 staples applied circumferentially, to achieve growth arrest of one side of the physis. However, staples have been generally associated with complications and difficulties that have discredited their use [5].

Recently the appearance of the 8-plate [6] and analogues have reopened the interest for this field. There are 3 possible choices for instrumented hemiepiphysiodesis: staples, transphyseal screws, and the 8-plate (and analogues). According to Stevens [7] the first two rely upon compression of the physis, limiting its growth, while the 8-plate serves as a tension band, allowing a more rapid correction, and avoiding compression [6]. Besides, it only implies the application of a single plate per physis.

The present study was undertaken to test the hypothesis that in the event that an 8-plate was not producing compression on the growth plate, histological differences should be seen when compared to the more traditional system of staples. As our preliminary histological findings suggested that compression forces were in fact applied to the physis in the 8-plate group, we hypothesized that the length of the screws might play a role in this device (by a lever arm effect). We analysed this effect by using two different screw lengths in the same construct.

MATERIAL AND METHODS

For all the procedures in the present study, approval by Institutional Animal Care and Use Committee from our University was obtained. All the procedures and manipulations were done following the legislation lay down by the Directive 2010/63/EU.

Twenty-four, 7-week-old, female, White New Zealand rabbits were used for the purpose. The rabbits were operated at the age of 8 weeks.

The hindlimbs of the rabbits were randomly allocated into one of the following groups: **a.** Control group, where no surgery or sham surgery was performed; **b.** Hemiepiphysiodesis with two staples; **c.** Hemiepiphysiodesis with 8-plate using short screws (Short Screw Group (SSG)) and; **d.** Hemiepiphysiodesis with and 8-plate but using long screws (Long Screw Group (LSG)).

Anaesthesia was obtained by a combination of intramuscular ketamine/Xylacine at a dosage of 35mg/kg and 5 mg /Kg respectively. At the time of induction a single dose of Cefazoline (50mg /Kg i.m.) was administered on the contralateral leg.

For the surgical technique, a direct approach was used, preserving perichondrium and periosteum, and the chosen procedure previously allocated was executed.

In group **b**, two staples of 1.2 mm in diameter were implanted. An 8-plate, consisting of a titanium 2-hole plate and two self-tapering screws of 1.5 mm in diameter were used in groups **c** and **d**. Screws of 9 and 5 mm in lengths were used for the 8-plate in the LSG and SSG respectively. The plate allowed the divergence of the screws up to 30° (Lorenz X-drive ThinFlap. Biomet. Jacksonville USA) (Figure 4.7).



Figure 4.7. Comparison between the device used in clinical work for guided growth (bottom), and the one used in the study (top).

Meloxycam was used for analgesia; the treatment started on the preoperative day was kept for the three following postoperative days. The painkiller was orally administered.

The animals were grouped according to the moment of sacrifice into four different groups (1, 2, 4 and six-weeks postoperatively), each one of them containing 6 rabbits. The sacrifice was carried out by a lethal injection of Phenobarbital (150mg/kg iv) after previous sedation with Ketamine/ Xylacine.

At the moment of sacrifice the tibias were dissected, and a frontal and lateral X-ray of the specimens was then taken, and the ALDA (Articular Line-Diaphyseal Angle) was measured following previous reports [8] (figure 4.8).



Figure 4.8. AP view radiograph of a rabbit 3 weeks post-hemiepiphysiodesis. On the right side staples have been used, on the left a long screw 8-plate. The ALDA (Articular Line Dyaphyseal Angle) is shown on the right.

The tibias were fixed in 4% formaldehyde, and decalcified in 40% formic acid. The remainders of the implanted material were removed in those cases where previous extraction had not been possible. Complete sections 1-2 mm thick of the width of the tibial plateau were performed. Histological sections of 4-5 μm were stained with Hematoxylin-eosin

For the histological study, the area of maximal width on the frontal plane of the tibia's proximal epiphysis was used. For descriptive purposes the growth plate was divided into 3 areas, medial, central and lateral. For the histological study; 3 areas were considered: zone **A** (at 25%), zone **B** (at 50%), and zone **C** (at 75%). (Figure 4.9).

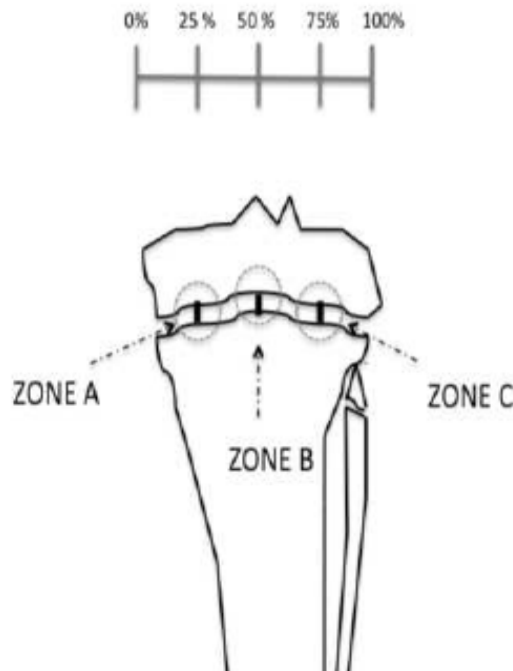


Figure 4.9. Diagram showing the growth plate areas studied. Zone A corresponds to the medial plateau, zone B to the centre of the physis, and zone C to the lateral tibial plateau. Note the presence of the device, which is removed previous to histological study.

The first parameter to be studied was the height of the growth plate. As the growth plate is not uniform, to minimize errors, the heights were measured at three different points, for each studied zone (A, B, C), and an average was used as a reference, following a routine previously described [9]. To obtain the measures an Olympus captation microphotograph system was used (Olympus DP71).

The cellularity of the growth plate was also measured in the different zones, using the same previous methodology mentioned. A line perpendicular to the physis was traced and all the cells dissected by the line were included in the count.

Finally, the morphology of the epiphyseal growth plate was assessed, with special attention to the size of the chondrocytes, and the alignment of the cells in the proliferating area as well as in the hypertrophic zone.

RESULTS

From the radiological point of view, all the tibias submitted to a hemiepiphysiodesis presented a varus angulation at the moment of sacrifice (Table 4.5). Results for both types of 8 plates were identical.

	1 week	2 weeks	4 weeks	6 weeks
<i>Staples</i>	8°	15.5°	31.3°	36.6°
<i>SSG</i>	4.7°	19.5°	38.3°	48°
<i>LSG</i>	3.2°	18.5°	36.3°	48°
<i>Control</i>	0°	0°	0°	-1°

Table. 4.5. Articular line-diaphyseal angle (ALDA) values at sacrifice, according to the different hemiepiphysiodesis methods used. SSG: Short screw group. LSG: Long screw group.

The height of the growth plate was diminished in all of the tibias submitted to a hemiepiphysiodesis, independent of the method which was being used. The area most severely involved, as expected, was that more adjacent to the hemiepiphysiodesis, zone A. (Table 4.6).

	1 week	2 weeks	4 weeks	6 weeks	
<i>Staples</i>	366	280,3	213,8	204,7	Zone A 25%
<i>SSG</i>	359,8	334,8	283,4	247,3	
<i>LSG</i>	392,6	316	340,2	225,6	
<i>Control</i>	549,3	530,3	479,5	391,5	
<i>Staples</i>	449.5	323.5	276	243.6	Zone B 50%
<i>SSG</i>	498	354.5	348	301	
<i>LSG</i>	510	345.5	348	247	
<i>Control</i>	572	414	408	390	
<i>Staples</i>	501.5	390	276	288	Zone C 75%
<i>SSG</i>	626	415	345	350.3	
<i>LSG</i>	549	478	345	290.6	
<i>Control</i>	540	464	432	384	

Table 4.6. Measurements of growth plate height at the different zones of the physis (measured in μm)

The cellularity of the growth plate was already altered in the first week. Again the most affected area was zone A. The tibias with two staples suffered the greatest loss of cellularity. Nevertheless both 8-plate devices also presented a marked loss of cellularity. No remarkable differences were observed between the two types of 8-plate configurations (Table 4.7). Similar changes occurred in the other physeal areas studied, but these were less significative.

	1 week	2 weeks	4 weeks	6 weeks
<i>Staples</i>	15/ 2,3	19,8/2,6	14,3/2,8	15,5/2,2
<i>SSG</i>	28,8/4,33	23,7/4,1	21/5,1	24,5/3,5
<i>LSG</i>	23,3/4,3	25,8/3,8	23,5/4,8	22,8/1,8
<i>Control</i>	44,1/6,33	39,8/6,16	37,7/5,8	38,4/4,8

Table 4.7. Physeal cell counting. Physeal Cell Counting in Zone A (adjacent to the hemiepiphysiodesis). The first value (Bold numbers) represents the total number of cells and the second value: the number of hyperthrophic cells. Note: decimal numbers results from averaging.

Changes in the morphology of the plate were already present by the first week. The morphological changes in the area adjacent to the implant differed from one device to another (Figures 4.10, 4.11). However, the changes were quite similar in the central area of the physis, making it impossible to make a distinction between the various implants.

If we focus our observation on the A zone, then a pattern corresponding to the staples was clearly visible by the end of the first week. The chondrocytes in the proliferating area were enlarged, with loss of the typical stacked coin appearance, and furthermore, the columnar arrangement was no longer observed, but rather the cells were grouped in clusters (Figure 4.10 bottom). Already by the first week changes in the metathyseal blood supply with presence of some areas of delayed ossification were visible.

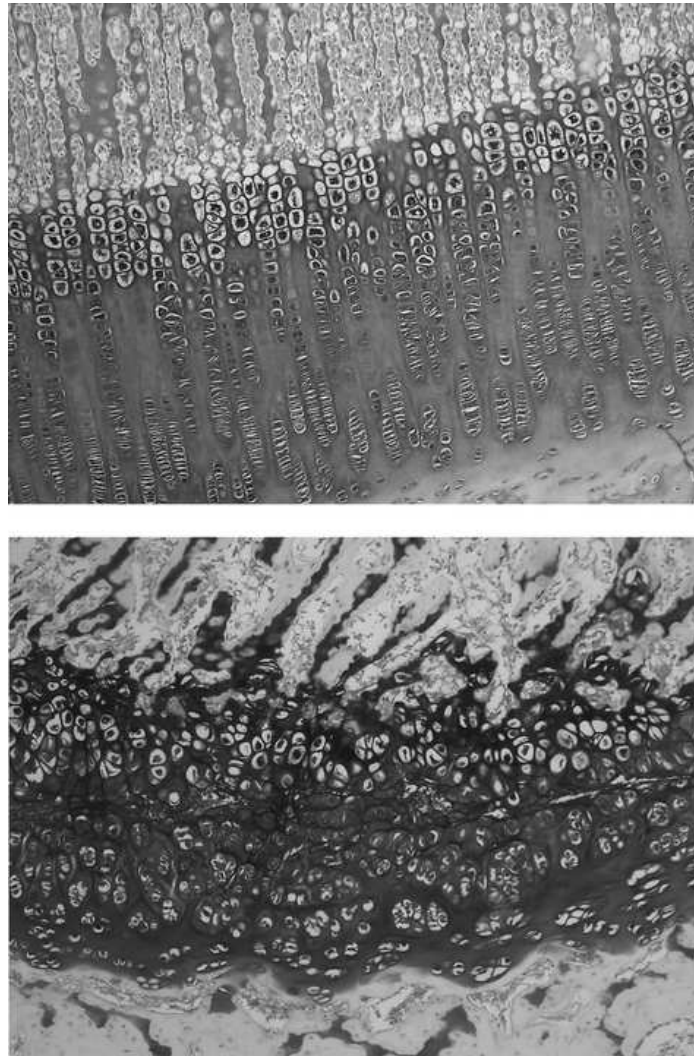


Figure 4.10. Up; normal configuration of the growth plate showing the characteristic columnar structure of the physis and the hypertrophic cells Down: One week after hemiepiphysiodesis with staples, note the loss of columnar structure and the clustering of the cells. (Hematoxylin eosin (HE) staining, magnification x 10).

At the same time interval, changes were also observed in the two 8-plate configurations, with obvious narrowing of the epiphyseal growth plate. Nonetheless, there were remarkable morphology differences between both types. The SSG, showed a well-preserved morphology, which very much resembled the normal physal structure, and with persistence of stacked coin structure in the proliferating zone (figure 5 top). In contrast, the LSG presented a moderate enlargement of the proliferating chondrocytes with persistence of some columnar structures, however with some disorder. Furthermore, the hypertrophic cells were lacking any kind of arrangement but were rather distributed along the entire physis surface, independent of the proliferating chondrocyte columns.

Moreover, the area of transition between proliferating and hypertrophic chondrocytes was difficult to determine. (Figure 4.11 bottom). This pattern, which was observed during the first week, remained all along the study, with the SSG showing in the majority of cases a better preservation of the normal physal structure.

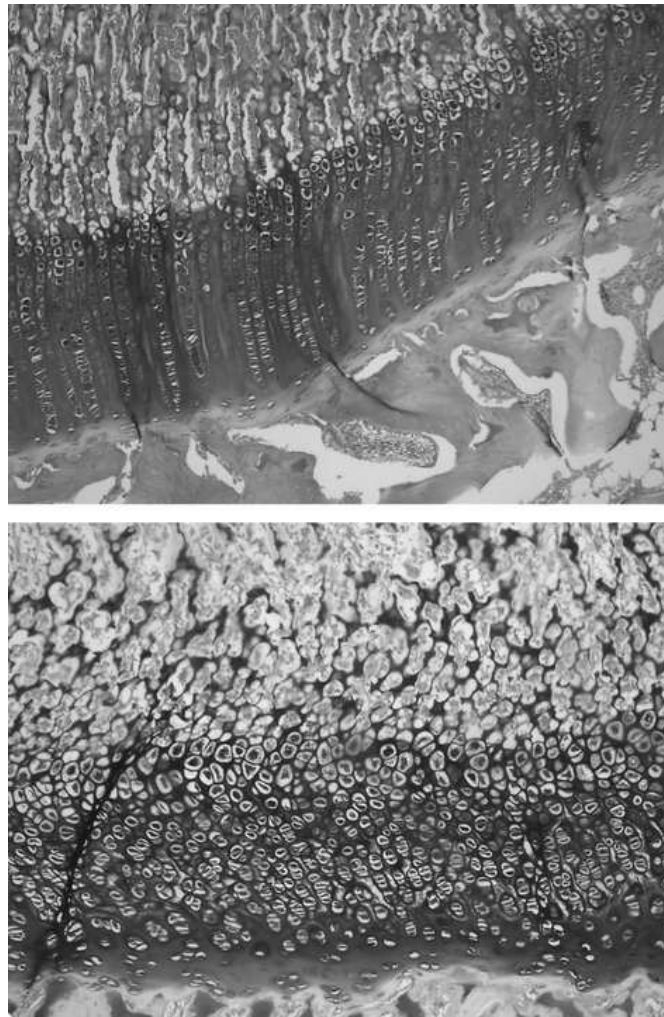


Figure 4.11. Up: Tibial physis one week after 8-plate with short screws (SSG). The columnar structure still very well preserved, although markedly narrowed. Bottom: the same rabbit, one week after 8-plate with long screws. Note the preservation of the columnar structure although distorted, and disarrangements of the hypertrophic columns of cells. (HE staining, magnification x10)

By 6 weeks' time, the differences observed between the 8-plate devices and the staples on the medial area (zone A), had disappeared, being all the histological preparations very similar and difficult to differentiate from one another (figure 4.12)

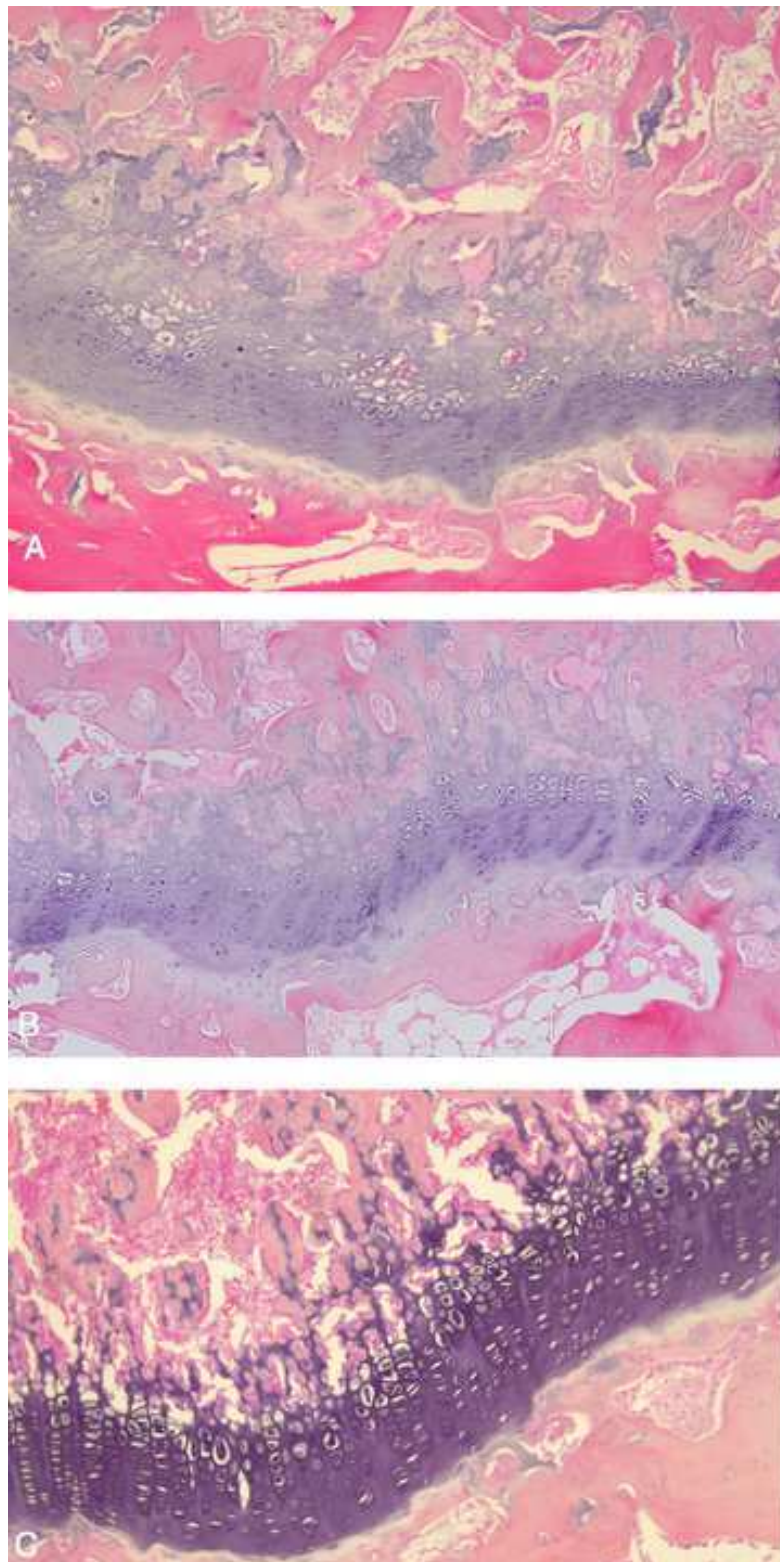


Figure 4.12. Up: **Physeal zone A**, on a rabbit six weeks after hemiepiphysiodesis with staples. Centre: The same area 6 weeks after short screws 8-plate. Bottom: The opposite tibia, the same zone after long screws 8-plate (HE staining, magnification x10).

The mentioned changes, which were detected in the area adjacent to the hemiepiphysiodesis, extended laterally away, with time. By six weeks most of the tibias submitted to hemiepiphysiodesis presented changes on the lateral side of the physis.

DISCUSSION

The rate of physal growth depends on the rate at which cells are produced in the proliferative zone as much as the rate at which they hypertrophy and synthesize matrix in the hypertrophic zone [10]. In order to achieve asymmetric growth and produce an angular deformity there are two possible mechanisms: either distraction on one side, or compression on the opposite.

Histologically, when distraction forces are applied to the physis, there is an increase in width associated with chondrocyte enlargement of both proliferating and hypertrophic types [9,11]. Despite the increase in width of the physal plate, there is eventually a decline in the number of proliferating cells and, altogether in the number of chondrocytes. Some authors have attributed this paradoxical finding to the fact that the increased width could be produced by the distraction of the physal fracture gap that is frequently produced during the distraction manoeuvres [9, 12].

On the contrary, compression produces a narrowing of the growth plate, as well as reduced cellularity [9,11,13]. Although an initial thickening may be present, it subsides quickly [14,15]. The changes in stapling are well known and have been thoroughly described [14, 16, 17].

The histological analysis of the samples obtained in our study showed a decrease in plate width (table 4.6) and in cellularity (table 4.7) in all cases, with no evidence of enlargement of the growth plate on the area farthest away from the device. For this reason, the claim [7, 18] that the “8-plate” produces no compression to the physis should be questioned.

On the one hand, it appears obvious that compression exists with the “8-plate”. Nevertheless, it is also evident that the changes produced by the 8-plate are different to the ones produced by staples, at least temporarily. The observed phenomenon is probably

the reflection of different amounts of compression forces being applied, and as pointed out by Bonnel, the longitudinal growth rate is inversely proportional to the applied compressive force [13]. However, when the screws in the plate reach the maximal divergence, the device acts identically to the staple.

Studying the samples from a morphological point of view, for each of the hemiepiphyseodesis devices a pattern was identified. Changes were especially evident in the area adjacent to the device (zone A) (figures 4.10, 4.11), while the areas farther away showed similar histological findings between them (Zone B & C).

In summary, the morphological changes observed varied with time and the type of device used. While initially a clear pattern was differentiable between the various devices, especially in the area closest to the device, as time went by, the differences became less evident (figure 4.12). Similarly, morphological changes in the zones farther apart from the devices, became more obvious as time elapsed, but these appeared earlier in the most rigid hemiepiphyseodesis systems (staples).

The findings here presented contrast with previous reports about the histological changes post-hemiepiphyseodesis [19, 20, 21], where no changes between staples and 8-plates were found. The explanation for such differences, could be due to the point in time at which the histological study took place. Two of the studies reported histological evaluation at 8 weeks [19] and 9 weeks [21] post-surgery, while the third study analysed only two samples and no time interval from surgery was indicated [20]. Our results show that by 6 weeks it was difficult to appreciate differences between the staples and the long or short screw 8-plate (figure 4.12), even when examining the areas most proximal to the hemiepiphyseodesis. As a consequence, it is possible that in the articles cited, by the time the histological review was executed, differences no longer existed. Last but not least, the results of our study could also be influenced, as has been suggested [22], by the fact that two staples were used (in order to mimic the clinical situation where more than one staple is used), unlike all the previous studies in a rabbit model, where a single staple was employed.

As previously reported [23], the length variation of the screws in the 8-plate model did not reveal any radiological differences (Table 4.5). Nevertheless, from a histological

standing point, results seem to imply that the length of the screws may in fact play a role. The 8-plate with longer screws presented more morphological distortion in its growth plate architecture. Notwithstanding, these differences are probably so small and short-lasting that they have no reflection on the skeletal deformity. Consequently, the choice of the screw should not only take into account the histological findings, but also the forces to which the device will be submitted, especially the pull-out forces, which may produce the device failure.

Additionally, another aspect to consider is the screw movement in relation to the plate. The 8-plate design favours the divergence of the screws inside the holes, and when the screws reach maximal divergence no differences exist between their action and those of the staples, as it becomes a rigid construct. Therefore the differences observed are probably related to the screws. However, as the degree of divergence at placement is variable, so will the changes observed, even in the same experimental group.

The study presents a number of limitations. Firstly, the limited number of animals enrolled, which makes it difficult to account for interindividual differences, despite the fact that the findings described appeared in a regular fashion and repeatedly all along the study.

The second objection to our study is that the main differences outlined were based on the observation of the columnar structure distortion of the physis. Nevertheless, the numeric data strongly suggests (tables 4.6,4.7) that there are not only discrepancies between normal tibias and those with hemiepiphysiodesis, but also between the different types of devices used, even though the number of animals was too small to reach significance. Indeed this is not a comparison between the Blount staples and the 8 plate, but rather the comparison of a rigid system (staples) [24], versus a non-rigid fulcrum (8-plate), and from this perspective the model is a good comparison (Figures 4.7,4.8).

Finally, this study has been performed in a quadruped, submitting the lower limbs to forces different to those which humans withstand, and therefore the results observed may not necessarily apply to human beings.

In conclusion, despite the limitations, the findings of this study may lead us to think that all the present hemiepiphysiodesis devices act by applying compression to the physis. And, although some of them may apply compression in a more gradual fashion, eventually the differences between them became unrecognizable.

ACKNOWLEDGMENT:

This study has been supported by a Grant for basic medical research from the “Instituto Carlos III” from the Spanish Science and Innovation Department (PI08-90917).

REFERENCES

1. Haas SL. Retardation of bone growth by a wire loop. J Bone Joint Surg.1945; 27-A:25-36.
2. Haas SL. Mechanical retardation of bone growth. J Bone Joint Surg. 1948; 30-A: 506-512.
3. Gelbke H. The influence of pressure and tension on growing bone in experiments with animals. J Bone Joint Surg Am. 1951; 33-A: 947-54.
4. Blount WP, Clarke GR . Control of bone growth by epiphyseal stapling; a preliminary report. J Bone Joint Surg Am. 1949; 31A: 464-78.
5. Blount WP .A mature look at epiphyseal stapling. Clin Orthop Relat Res. 1971; 77:158-63.
6. Stevens PM. Guided growth: 1933 to the present. Strategies Trauma Limb Reconstr. 2006; 1(1):29-35.
7. Stevens PM. Guided growth for angular correction: A preliminary series using a tension band plate. J Pediatr Orthop, 2007; 27(3):253-9.
8. Aykut US, Yazici M, Kandemir U et al. The effect of temporary hemiepiphyseal stapling on the growth plate: A radiologic and immunohistochemical study in rabbits. J Pediatr Orthop 2005; 25: 336-41
9. Alberty A, Peltonen J, Ritsilä V. Effects of distraction and compression on proliferation of growth plate chondrocytes: A study in rabbits. Acta Orthop. 1993; 64(4): 449-55.

10. Stokes IA, Clark KC, Farnum CE, et al. Alterations in the growth plate associated with growth modulation by sustained compression or distraction. *Bone*. 2007; 41: 197-205.
11. Arriola F, Forriol F, Cañadell J. Histomorphometric study of growth plate subjected to different mechanical conditions (compression, tension and neutralization): An experimental study in lambs. *Mechanical growth plate behavior. J Pediatr Orthop B*. 2001; 10: 334-338.
12. Apte, S S, and J Kenwright . Physeal Distraction and Cell Proliferation in the Growth Plate. *J Bone Joint Surg Br*. 1994; 76-B: 837-43.
13. Bonnel F, Peruchon E, Baldet P et al. Effects of compression on growth plates in the rabbit. *Acta Orthop Scand*, 1983; 54: 730-3
14. Ehrlich MG, Mankin HJ (1972) Treadwell BV. Biochemical and physiological events during closure of the stapled distal femoral epiphyseal plate in rats. *J Bone Joint Surg Am*. 1972; 54-A: 309-322.
15. Trueta, J, Trias A. The Vascular Contribution to Osteogenesis. IV. The Effect of Pressure Upon the Epiphysial Cartilage of the Rabbit. *J Bone Joint Surg Br*. 1961; 43-B: 800-13.
16. Siffert RS (1956) The effect of staples and longitudinal wires on epiphyseal growth; an experimental study. *J Bone Joint Surg Am*. 1956; 38-A :1077-88.
17. Farnum CE, Nixon A, Lee AO, et al. Quantitative three-dimensional analysis of chondrocytic kinetic responses to short-term stapling of the rat proximal tibial growth plate. *Cells Tissues Organs*. 2000; 167(4): 247-258.
18. Ballal MS, Bruce CE, Nayagam S (2010) Correcting genu varum and genu valgum in

children by guided growth: Temporary hemiepiphysiodesis using tension band plates. *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92-B: 273-6.

19. Goyeneche RA, Primomo CE, Lambert N et al (2009). Correction of bone angular deformities: Experimental analysis of staples versus 8-plate. *Journal Pediatr Orthop.* 2009; 29: 736-740.
20. Mast N, Brown NA, Brown C, et al. Validation of a genu valgum model in a rabbit hind limb. *J Pediatr Orthop.* 2008; 28(3): 375-80.
21. Gottliebsen M, Rahbek O, Poulsen HD et al. Similar growth plate morphology in stapling and tension band plating hemiepiphysiodesis: A porcine experimental histomorphometric study. *J Orthop Res* 2012, Nov 28.
22. Sanpera Jr I, Raluy-Collado D, Frontera-Juan Get al. Guided Growth: The Importance of a Single Tether. An Experimental Study. *J Pediatr Orthop.* 2012; 32 :815- 820.
23. Raluy-Collado D, Sanpera Jr I, Frontera-Juan G, et al (2012). Screw length in the guided growth method. *Arch Orthop Truama Surg.*; 132 (12): 1711-1715.
24. Ross TK, Zionts LE. (1997) Comparison of Different Methods Used to Inhibit Physeal Growth in a Rabbit Model. *Clin Orthop Relat Res.*; 340: 236-243.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN GENERAL

Este trabajo experimental está basado en un estudio comparativo entre los dos sistemas de hemiepifisiodesis temporal más utilizados actualmente: la hemiepifisiodesis temporal con grapas y la hemiepifisiodesis temporal con placa en ocho. En esta evaluación comparativa se abordan diferentes aspectos que se discuten a continuación.

5.1. LA VELOCIDAD DE CORRECCIÓN DE LOS DIFERENTES SISTEMAS DE HEMIEPIFISIODESIS

El tratamiento de las deformidades angulares pediátricas de los miembros mediante la hemiepifisiodesis temporal, a pesar de ser un tratamiento que ha probado a lo largo de los años ser capaz de obtener buenos resultados, no está exento de problemas. Primero, porque la corrección no se obtiene de forma inmediata sino que va a depender del crecimiento y este no siempre ocurre de igual manera en todos los individuos y ,segundo, porque el tratamiento no necesariamente termina al conseguir la corrección de la deformidad, ya que la alineación final obtenida puede variar dependiendo de la respuesta de la fisis a la retirada del material. De todo ello se puede deducir que obtener la corrección de una deformidad no siempre es una tarea sencilla.

Stevens sugirió en sus publicaciones (Stevens, 2006 y 2007) que el método de crecimiento guiado mediante la placa en ocho era más seguro y más rápido que los otros sistemas de hemiepifisiodesis temporal existentes. Sin embargo, la evidencia clínica y experimental sobre el tema es cuando menos controvertida.

Estudios experimentales comparativos del uso de grapas y placa en ocho a nivel de la fisis distal del fémur del conejo NZB (Goyeneche et al., 2009) y en la fisis proximal de la tibia del conejo NZB (Mast et al., 2008) fueron incapaces de encontrar diferencias estadísticamente significativas en la capacidad de crear deformidad entre los dos sistemas. En un estudio más reciente, usando como modelo experimental animal la tibia proximal del cerdo, se mostró que la placa en ocho provocaba deformidad con más rapidez (Kanellopoulus et al., 2011).

En cuanto a la clínica, Wiemann publicó los resultados comparativos de la hemiepifisiodesis con grapas y con placa en ocho en niños. Su estudio comprendía 39 niños con deformidades angulares tratadas con grapas y 24 niños tratados con placa en ocho. El autor no consiguió encontrar diferencias ni en la velocidad ni en el grado de corrección obtenidos, siendo la incidencia de complicaciones similar en ambos grupos (Wiemann et al., 2009).

También existen estudios clínicos donde se ha comparado la efectividad de los dos sistemas de tratamientos en pacientes con fisis patológicas (Displasias esqueléticas y enfermedad de Blount), y aquí nuevamente las diferencias publicadas entre uno y otro método de tratamiento son conflictivas. Así, mientras en el estudio de Wiemann no consiguen encontrar diferencias de efectividad entre los dos sistemas de hemiepifisiodesis (Wiemann et al., 2009), en otro estudio encuentran que la corrección es más rápida y con menor número de complicaciones en el grupo de las hemiepifisiodesis realizadas utilizando la placa en ocho (Stevens y Klatt, 2008). Finalmente, en el estudio clínico más recientemente publicado tampoco son capaces de observar diferencias en la capacidad de corrección de la deformidad usando grapas o placa en ocho, independientemente de la etiología de la deformidad (Jelinek et al., 2011). Así pues, el único autor que encuentra diferencias en la utilización clínica de los dos sistemas es el introductor de la nueva técnica (Stevens y Klatt, 2008).

En nuestro diseño experimental se crearon inicialmente dos grupos: un grupo donde se creó deformidad usando grapas y el segundo grupo en el que se usó una placa en ocho. Sin embargo, una de las grandes diferencias de nuestro estudio con respecto a estudios previos similares, es el hecho de que en el grupo de hemiepifisiodesis con grapas utilizamos dos grapas, contrariamente al resto de autores, que utilizaron una grapa única (Mast et al., 2008; Goyeneche et al., 2009; Kanellopoulus et al., 2011). El motivo de utilizar dos grapas se hizo en un intento de reproducir las condiciones lo más similares posibles al uso de las grapas en la práctica clínica en niños, donde desde la publicaciones de Blount, siempre se ha recomendado el uso de dos o más grapas por zona de hemiepifisiodesis para evitar el desanclado y/o la migración del material de fijación (Blount, 1971).

Los resultados de nuestro estudio, en cuanto a la angulación obtenida, mostraron que existía una diferencia significativa entre los dos grupos, con mayor producción de deformidad en varo en las tibia operadas con placa en ocho respecto a las tibia operadas con dos grapas. Estas diferencias no solo fueron significativas cuando se compararon los resultados globales de los grupos, sino que aparecieron también cuando los casos se analizaron individualmente.

Si estudiamos la evolución en el tiempo de la deformidad producida, veremos que aunque el grupo tratado con grapas presentó una angulación mayor durante las primeras dos semanas que el grupo de las placas en ocho, a partir de la tercera semana los resultados se igualaron. Es a partir de la 4ª semana que la angulación en el grupo de las placas en ocho empezó a ser claramente superior a las grapas y así se mantuvo hasta el final del estudio (seis semanas). Sin embargo, la afirmación de que la placa en ocho produce mayor deformidad, es una afirmación relativa no necesariamente trasladable a la clínica humana. Primero, el modelo animal utilizado aunque similar en estructura de la fisis, no tiene un crecimiento idéntico a la placa de crecimiento del humano. Segundo, la edad elegida para el estudio en los conejos no es superponible a la edad humana en la que normalmente se utiliza la hemiepifisiodesis. Tercero, el hecho de que el estudio solo se extendió hasta la sexta semana, solo nos permite afirmar que la placa en ocho es más eficaz durante un período limitado, sin embargo observaciones puntuales en nuestro estudio sugieren que este fenómeno se mantiene al menos durante un periodo de hasta 10 semanas posthemiepifisiodesis. Finalmente, no debemos olvidar que en nuestro estudio elegimos un modelo donde se crea y no donde se corrige la deformidad (debido a la dificultad de crear un modelo de este tipo sin introducir variables fuera de control del estudio) y aunque sería lógico pensar que el comportamiento sería cuando menos similar en una situación de corrección de deformidad, no tenemos evidencia experimental de ello.

Si analizamos desde un punto de vista biomecánico el mecanismo de funcionamiento de ambos sistemas de hemiepifisiodesis, no creemos que exista gran diferencia entre uno y otro sistema, excepto por el hecho de que mientras la grapa es de construcción rígida y solo tiene un mínimo grado de deformidad, la placa en ocho es un sistema móvil donde, comparándolo con la grapa, podríamos decir que es como si las patas de la grapa fueran móviles pero solo durante un tiempo limitado, ya que una vez que el tornillo ha alcanzado su máxima angulación el sistema se bloquea y pasa a transformarse en un modelo rígido,

similar a la grapa, con un cuerpo situado perpendicular a la fisis y unos extremos emplazados en situación divergente con respecto a la placa de crecimiento y sin capacidad de movimiento. Esto explicaría porque en fases iniciales la grapa es más eficaz en producir deformidad, ya que al ser más rígida ejerce un mayor grado de compresión en la zona de aplicación, pero con el paso del tiempo las fuerzas se van extendiendo a lo largo de toda la fisis reduciendo así su efecto, ya que disminuye el crecimiento de la periferia y por tanto disminuye la angulación. Por el contrario, el movimiento de los tornillos en la placa en ocho provocaría que las fuerzas de compresión fueran inicialmente menores, pero también la afectación del crecimiento del resto de la fisis y solo cuando se produce el bloqueo de los tornillos empezarían a extenderse las fuerzas de compresión a lo largo de la fisis y actuaría en esta fase de manera similar a la acción de la grapa inicialmente. De ser cierto estos hallazgos, esto explicaría el porqué de las diferencias halladas en los diferentes estudios, ya que el grado y velocidad de angulación pueden estar relacionados con el grado de divergencia en el que se colocaron los tornillos inicialmente.

La simplificación aquí expuesta, obviaría otros factores que no deben, sin embargo, ser olvidados y que son los relacionados básicamente con el material utilizado para la fabricación del implante. Así, mientras las grapas están construidas en acero 316L, o en el caso de las grapas humanas con Vitalium, la placa en ocho está elaborada en titanio que tiene un coeficiente de elasticidad mucho mayor y es por tanto capaz de aceptar deformidades mayores sin sufrir riesgo de rotura y un módulo de Young mucho menor, lo que permite que la placa pueda sufrir también cierta deformidad, colaborando a la elasticidad del sistema.

5.2. INFLUENCIA DEL NÚMERO DE IMPLANTES (PUNTOS DE BLOQUEO) EN LA HEMIEPIFISIODESIS SOBRE LA CAPACIDAD DE CREAR DEFORMIDAD ANGULAR

Sin embargo, las diferencias halladas entre ambos sistemas de hemiepifisiodesis en el grado de angulación no se deben solo a los factores mencionados más arriba.

Una de las hipótesis de la presente tesis fue que cuando se comparaban los dos sistemas de hemiepifisiodesis, no solo se comparaba un diseño y materiales diferentes, sino que además se comparaban dos sistemas que interactuaban con la fisis de manera diferente. Así, mientras en la clínica se ha utilizado una sola placa en ocho por fisis, la mayoría de autores recomiendan la utilización de dos o tres grapas por fisis, bloqueando la placa de crecimiento en diferentes puntos. Esto nos llevó a preguntarnos si el número de puntos en donde se interfería con el crecimiento de la fisis podía tener una influencia en el grado de deformidad producida y en la velocidad a la que se produce dicha deformidad. No nos consta ningún otro estudio experimental que haya estudiado este aspecto.

Para estudiar la hipótesis de la influencia del número de anclajes fisarios en el crecimiento de la fisis, es decir, del número de puntos donde estaba bloqueado el crecimiento para conseguir la corrección angular, se diseñaron dos grupos experimentales. En el primer grupo se utilizó una única grapa por fisis y en el otro grupo se utilizaron dos grapas por fisis. Los resultados mostraron que las tibias con una grapa presentaban mayor deformidad que aquellas en las que se utilizaron dos grapas, siendo la diferencia media de angulación entre ambas tibias al final de la sexta semana de 6°, esta diferencia probó ser estadísticamente significativa ($p=0,008$). Como en el estudio preliminar contábamos con un grupo experimental de conejos operados utilizando la placa en ocho, en el que se había utilizado la misma sistemática de trabajo y que era totalmente comparable con estos dos nuevos grupos, se realizó un análisis comparativo a tres bandas entre los resultados obtenidos en la hemiepifisiodesis con una grapa, con dos grapas y con la placa en ocho.

Este estudio comparativo reveló que las diferencias observadas entre el grapado único y el doble eran similares a las observadas entre el grapado doble y la placa en ocho. Además, la angulación obtenida con la placa en ocho y el grapado simple a las seis semanas eran muy similares (42,3° versus 42,6°), mientras que el grupo con las dos grapas alcanzó una deformidad sensiblemente menor (35,8°). Esta diferencia se hizo evidente a la cuarta semana y persistió hasta el final del estudio.

Creemos que este hallazgo puede ser entendido por la siguiente analogía. Si imaginamos que tenemos dos aros metálicos colocados uno paralelo al otro (la epífisis y la metáfisis) y los juntamos en un solo punto, poniendo un anillo entre los dos aros (implante: placa en

ocho o grapa), los aros seguirán siendo capaces de desplazarse el uno con respecto al otro hasta completar un arco de 360° (ver fig.5.1a). Por el contrario, si unimos los aros mediante dos o más anillos, el movimiento de rotación de un aro con respecto al otro estará limitado por la distancia que exista entre ambos anillos, ya que los aros ahora en vez de estar unidos en un punto, están unidos por un arco, cuya distancia determinará el grado de movimiento (ver fig.5.1b).

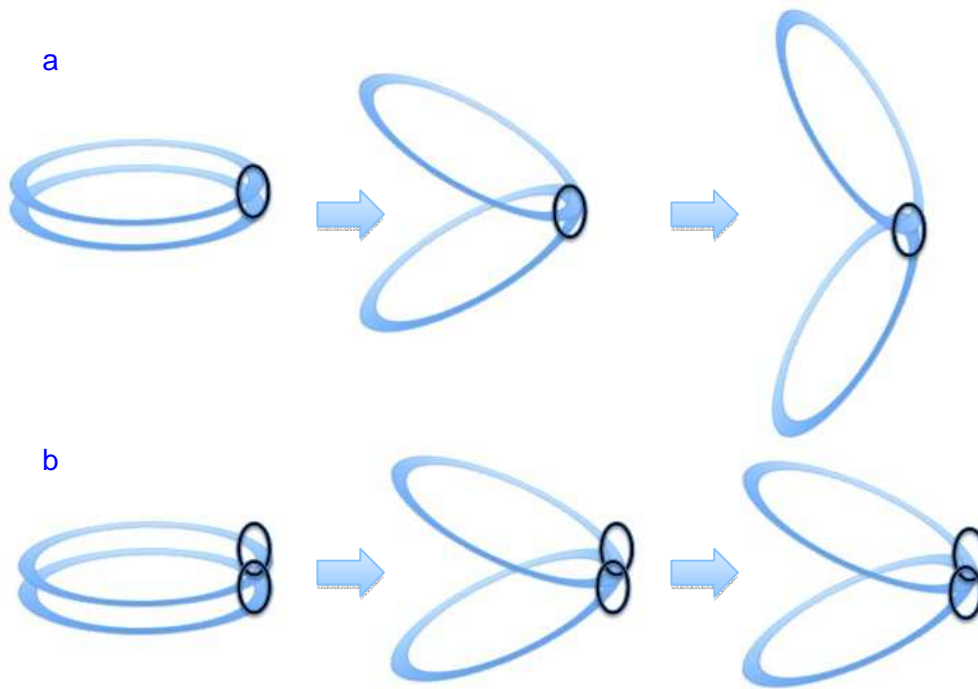


Figura 5.1. Teoría de los aros.

Los resultados de nuestro estudio parecen sugerir que el número de puntos en que se bloquea el crecimiento de la fisis, ya sea con grapa o con placa en ocho, influyen en la capacidad de crear o corregir deformidad. Siendo el modelo con la fijación en un solo punto el que producía mayor deformidad independiente del implante/ método utilizado para realizar la fijación.

Que la fisis tenía tendencia a una mayor deformidad cuando solo era fijada en un punto fue ya intuido por Blount, quien en uno de sus artículos menciona (Blount y Clark, 1949): “ *el uso de una grapa simple se ha propuesto frecuentemente, esta desplazaría mayor cantidad de hueso y por lo tanto requiere una mayor precisión en su colocación* “, pero a

pesar de ello recomendó el uso rutinario de tres grapas para evitar el doblado o extrusión de las grapas.

En la práctica clínica solo nos consta un artículo que haga referencia al uso de una sola grapa, es una serie clínica de pacientes con genu valgo tratados con hemiepifisiodesis de la tibia proximal (Courvoisier et al., 2009). Sin embargo, en este estudio no se hace mención a la capacidad de una sola grapa de producir mayor deformidad, ni se compara con métodos donde se hallan utilizado dos o más grapas.

Así pues creemos que la cantidad de puntos donde se bloquea la fisis tiene un efecto fundamental sobre la capacidad de deformación/ corrección producida y por lo tanto este factor no debe obviarse en los estudios de los modelos de hemiepifisiodesis.

5.3. INFLUENCIA DE LA DIVERGENCIA DE LOS TORNILLOS DE LA PLACA EN OCHO SOBRE LA TRANSMISIÓN DE FUERZAS A LA PLACA DE CRECIMIENTO

Los tornillos en la placa en ocho tienen capacidad de movimiento angular dentro de la placa, siendo cada tornillo capaz de angularse unos 30° con respecto al eje longitudinal de la placa, como el crecimiento produce la separación de los extremos de los tornillos, estos terminan por acabar en posiciones divergentes el uno respecto al otro. Existe controversia acerca de cómo puede esta divergencia de los tornillos afectar a la localización e intensidad de la compresión aplicada a la fisis.

En el diseño inicial de la placa en ocho se sugirió que, como la mayor parte de las deformidades a corregir estaban dentro del rango de divergencia de los tornillos (hasta 30° cada uno), esto evitaba que se llegarán a producir fuerzas de compresión sobre la placa de crecimiento (Stevens, 2006). Otros autores, como Ballal (Ballal et al., 2010), sugieren que puede existir compresión sobre la fisis, pero que esta, en caso de existir, sería temporal, y sucedería solo durante un periodo corto de tiempo hasta que la divergencia de los tornillos liberase de nuevo a la placa de crecimiento de las fuerzas de compresión.

Sin embargo, el fundamento científico de dichas observaciones es cuando menos discutible, primero porque asume que ambos tornillos se mueven libremente con respecto a la fisis, y esta afirmación es falsa, ya que el crecimiento solo ocurre en una dirección y es desde la fisis hacia la diáfisis pero no existe crecimiento desde la diáfisis hacia la epífisis. Y segundo, porque la separación entre las cabezas de los tornillos se mantiene constante debido a que están sujetas por la placa metálica y si ejercemos una fuerza de distracción en los extremos de uno de los tornillos, necesariamente debería resultar en una fuerza de compresión en el extremo opuesto. Además, para que se produzca un crecimiento angular debe existir compresión en uno de los extremos o distracción en el opuesto, y resulta difícil imaginar, como en un montaje de placa en ocho se producen fuerzas de distracción en la porción opuesta de la fisis. Por todo lo explicado resulta fácil entender que la divergencia de los tornillos es el resultado del crecimiento diferencial de la fisis, y que no existe ninguna relación entre el grado de angulación producida en la fisis y la angulación que ocurre en los tornillos. Además el único tornillo que realmente se desplaza es el metafisario por el efecto del crecimiento del hueso, aunque es cierto que en las radiografías puede apreciarse una divergencia de ambos tornillos, el movimiento del tornillo epifisario ocurre por desplazamiento de la placa con respecto al tornillo al ser arrastrada por el tornillo metafisario, y no por el movimiento del propio tornillo (ver fig.5.2). De hecho, si observamos cuidadosamente el tornillo epifisario, veremos que este se mantiene en la misma posición con respecto a la fisis y a la línea articular y es la fisis la que cambia de orientación.

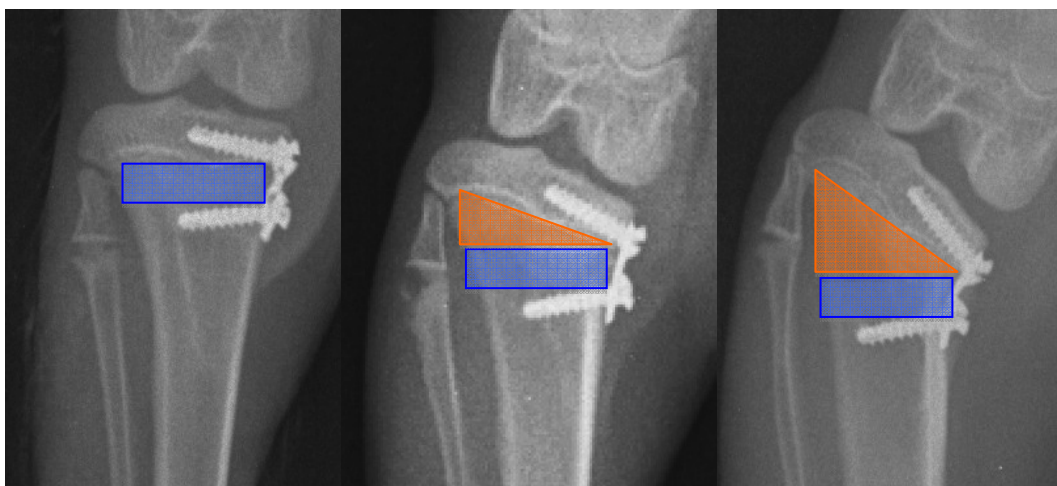


Figura.5.2. Divergencia de los tornillos y traslación de la placa. Se puede observar la divergencia de los tornillos y la formación de nuevo hueso metafisario (triángulo naranja).

Por otro lado, como discutíamos previamente, el sistema de divergencia de los tornillos solo ofrece libertad durante unos grados iniciales de desplazamiento, hasta que el crecimiento provoca que queden en su máxima divergencia y entonces se comporta idénticamente a las grapas.

El efecto observado de la divergencia de los tornillos puede aplicarse también al modelo de una sola grapa. En nuestro estudio ninguno de los casos de hemiepifisiodesis usando dos grapas mostró ensanchamiento de las grapas. En cambio, en todos los casos que se utilizó una sola grapa se observó cierta separación entre los extremos de las patas de la grapa. Este ensanchamiento de la grapa apareció siempre en el periodo inicial, durante el cuál la angulación observada en las tibias con una grapa única era menor o igual al de las tibias con dos grapas.

Este fenómeno observado de la divergencia de las patas con la grapa única, fue ya descrito en la clínica por Courvoisier (Courvoisier et al, 2009), que estudió una serie de niños con deformidad en genu valgo tratados con una sola grapa a nivel de la fisis proximal de la tibia. Courvoisier describió este mismo fenómeno reflejado por el aumento progresivo de la distancia entre ambas zonas distales de las patas de las grapas, sin embargo, en su serie no llegó a producirse en ningún caso la rotura del implante. Desafortunadamente este autor no realizó ningún estudio comparativo con la velocidad de corrección en casos utilizando dos grapas. Por otro lado, el autor desaconseja la utilización de una sola grapa en el fémur, temiendo que pudiera resultar en la rotura de la grapa, debido a que el fémur crece a mayor velocidad que la tibia.

En nuestro estudio hicimos un intento de objetivar el efecto de la divergencia, mediante la medición de las distancias entre los extremos de los tornillos en el momento de la implantación. Se midió la distancia tanto en el momento de implantación como en las radiografías de control semanales. Sin embargo, los resultados resultaron imposibles de interpretar, ya que pequeñas variaciones en la proyección radiológica podían resultar en importantes errores de medición, de manera que la distancia a veces entre diferentes controles disminuía a pesar de haber aumentado la divergencia entre los puntos de los tornillos. De todas maneras, de los resultados obtenidos parece deducirse que no parecía existir una clara relación entre el grado de divergencia y la angulación final.

De todas las observaciones apuntadas por otros investigadores y de nuestros propios resultados podríamos deducir que ambos sistemas; la hemiepifisiodesis con grapas y las placas en ocho, trabajan de manera similar. Las diferencias observadas en la angulación a diferentes intervalos de tiempo, seguramente se deben a múltiples factores: la placa en ocho en fases iniciales somete la fisis a menores fuerzas compresivas (debido a la divergencia de los tornillos) y por tanto produce una menor angulación, pero, una vez el sistema se ha bloqueado aumenta su capacidad de producir angulación. El hecho de que tradicionalmente se haya comparado sistemas que actúan bloqueando la fisis en varios puntos o en uno solo también puede ser un factor contribuyente a las diferencias encontradas. Sin embargo, aunque esto se trate de un estudio comparativo aleatorio y randomizado, no podemos olvidar que ciertos factores escapan a nuestro control como son la velocidad de crecimiento en el momento de realizar la epifisiodesis o la capacidad de crecimiento remanente. De todo ello se deduce la dificultad de obtener una comparación objetiva.

Una de las ventajas de nuestro modelo es que siempre utilizó animales de experimentación de igual edad y sexo con lo que los efectos de algunas de estas variables se minimizaron al máximo, pero esto no evita que aún así existan variaciones interindividuales.

A modo de resumen podríamos decir que probablemente las variaciones en el grado de compresión y el hecho de bloquear el crecimiento de la fisis en uno o múltiples lugares son las diferencias más importantes entre ambos sistemas, y probablemente puedan explicar porque al menos en nuestro estudio la placa en ocho fuera algo más eficiente en producir deformidad que las grapas. La hemiepifisiodesis con grapa única se situaría en una situación intermedia, representando la apertura de las patas observada inicialmente la divergencia de los tornillos en la placa en ocho, sin embargo su aplicabilidad en la clínica resulta limitada por los riesgos de fallo del implante.

5.4. INFLUENCIA DE LA LONGITUD DE LOS TORNILLOS DE LA PLACA EN OCHO SOBRE LA CAPACIDAD DE CREAR DEFORMIDAD

El inventor de la placa en ocho (Stevens, 2006) sugiere que la placa en ocho desde el punto de vista biomecánico a nivel de la fisis se comporta como una banda a tensión, cuyo fulcro se localiza fuera de la fisis y por este motivo no produce compresión en la fisis. Este concepto contrasta con el concepto en Ortopedia del principio de la banda a tensión, el cual implica la aplicación de un sistema de tirante en una zona sometida a distracción, de manera que transforme las fuerzas distractivas convirtiéndolas en fuerzas de compresión.

Estudios histológicos previos demuestran que las fuerzas de compresión por encima de niveles fisiológicos producen una inhibición del crecimiento, mientras que las fuerzas de distracción pueden producir una estimulación aunque el mecanismo de producción es más controvertido (Bonnell et al., 1983; Alberty et al., 1993).

Aunque Stevens considera que la longitud del tornillo es irrelevante en el funcionamiento de la placa en ocho. Nosotros estudiamos la hipótesis de que la longitud del tornillo pudiera jugar un rol en el grado de angulación y en la velocidad de deformidad. Si aceptamos que la placa en ocho está constituida por dos tornillos fijados en un punto (que es la propia placa) pero con capacidad de divergencia entre sus extremos, y que esta divergencia se produciría como consecuencia del propio crecimiento de la fisis. Entonces tendría lógica comparar el modelo de la “placa en ocho” con un sistema formado por dos palancas unidas en un extremo. Cada vez que aumentemos la divergencia en uno de los extremos, se producirá inmediatamente una fuerza de compresión directamente proporcional en el lado opuesto. Aplicando simplemente el principio de brazos de palanca sería esperable que a mayor longitud del brazo de palanca (léase el tornillo) por una cuestión de momentos, mayor va a ser la fuerza de compresión aplicada en el extremo opuesto. Nosotros intentamos demostrar esta hipótesis desde el punto de vista experimental comparando la angulación obtenida y la velocidad de deformidad entre dos modelos de placa en ocho, uno con tornillos de 5mm longitud y otra con tornillos de 9mm de longitud.

Desde un punto de vista radiológico, solo fuimos capaces de encontrar una diferencia de 3,7° entre las “placas en ocho con tornillos largos” y las “placas en ocho con tornillos cortos” a favor de estos últimos, esta diferencia sin embargo no alcanzó el nivel de significación estadística. A pesar de que como se discute más abajo si pudimos apreciar diferencias histológicas. El hecho de no encontrar diferencias va en contra de que la longitud del tornillo tenga una influencia en el grado de angulación, pero estos resultados podría también deberse al intervalo de tiempo estudiado, ya que la comparación se llevó a cabo solo durante seis semanas, y al final de este intervalo las tibias aún seguían angulándose activamente. Así pues, podría ser que al igual que sucedió cuando comparamos las placas en 8 con las grapas, donde no fuimos capaces de apreciar diferencias radiológicas significativas hasta la cuarta semana, que los efectos radiológicos en la diferencia de longitud del tornillo, precisasen de un periodo de seguimiento más largo, para poder apreciar diferencias radiológicas que se correlacionen con los hallazgos histológicos. Otra posible explicación es que las diferencias halladas sean tan pequeñas que no tenga traducción sobre la clínica, o que no sean posibles de evidenciarse con el tamaño muestral utilizado.

Sin embargo, no debemos olvidar de cara a la aplicación clínica que la elección del tamaño del tornillo no debe solo venir determinado por su eficiencia biomecánica para producir angulación, sino que también debemos considerar otros factores que pueden ser tanto o más importantes a la hora de nuestra elección, como son: la resistencia del tornillo a las fuerzas de arrancamiento (que serán mayores cuando más largo sea el tornillo), o la resistencia del material a la fatiga (que esta influenciado por el diámetro y la longitud).

En resumen aunque la longitud y diámetro de los implantes jueguen un papel en el grado de deformidad producida, estos factores no pueden ser los únicos que condicionen nuestra elección. Sin embargo, serían necesarios nuevos estudios que ayuden a determinar cuales son los criterios ideales en la elección de las medidas del tornillo, mientras tanto nuestra elección seguirá siendo aleatoria y no basada en criterios científicos.

5.5. DISCUSIÓN DE LOS HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

El mecanismo de crecimiento longitudinal del hueso en la placa de crecimiento depende de la proliferación de los condrocitos, de la hipertrofia de los condrocitos, de la síntesis de matriz extracelular, y de la apoptosis de los condrocitos y mineralización del cartílago formado (Stokes et al., 2007). Por lo tanto, el crecimiento dependerá de la cantidad de células en zona proliferativa y del grado de hipertrofia celular y cantidad de matriz formada.

Existen dos mecanismos para conseguir deformidad angular mediante crecimiento asimétrico: o bien aplicando compresión en uno de los extremos del hueso o mediante distracción en el lado opuesto.

Estudios experimentales han demostrado que cuando la placa de crecimiento se somete a una distracción gradual incrementa su altura en las zonas proliferativa e hipertrófica sin ir ello asociado a un aumento de la proliferación de condrocitos, sino que es principalmente a expensas de la hipertrofia celular de los condrocitos de la zona hipertrófica (Alberty et al., 1993, Arriola et al., 2001).). Además debido a alteraciones vasculares en la región metafisaria se produce un retardo en la osificación de la zona de transición, lo que se traduce en un aumento de la zona hipertrófica (Arriola et al., 2001). Algunos autores sugieren que para que el crecimiento por distracción tenga lugar, debe producirse una fractura que suele localizarse en la zona de transición entre la zona proliferativa y la hipertrófica y la distracción de esta zona sería la responsable última del crecimiento (Apte y Kenwright, 1994, Alberty et al., 1993). En todos los estudios se observa que a pesar del aumento de la anchura de la placa de crecimiento siempre hay una disminución del número de células proliferando y en conjunto del número de condrocitos. Todo ello aún teniendo en cuenta que al juzgar los resultados obtenidos en el crecimiento por distracción en los animales experimentales, debemos ir con cuidado al extrapolarlos a humanos, porque los estudios de distracción han mostrado una gran variabilidad interespecies y se desconoce la razón (Stokes et al., 2006).

En cambio, la compresión produce el estrechamiento de la fisis y la disminución de la celularidad (Bonnell et al., 1983; Alberty et al., 1993; Farnum et al., 2000; Arriola et al., 2001; Stokes et al., 2002). Además, se observa una alteración de la alineación de las

columnas de condrocitos (Ehrlich et al., 1972; Alberty et al., 1993; Farnum et al., 2000). Los cambios en la placa de crecimiento asociados al grapado están descritos desde hace mucho tiempo (Siffert, 1956, Erhlic y Mankin, 1973; Farnum et al., 2000) y a diferencia del crecimiento en distracción, los resultados de los estudios experimentales de la fisis, en animales sometidos a compresión, han demostrado universalmente una disminución del numero total de condrocitos. La causa de esta disminución parece radicar en un aumento dramático del tiempo de duración del ciclo celular, en otras palabras el ritmo de reemplazamiento de las células que desaparecen por apoptosis es mucho menor.

Algunos autores sugieren que inicialmente al aplicar compresión sobre la fisis, puede haber un ensanchamiento de la fisis (Trueta y Trias, 1961; Erhlich y Mankin, 1973) pero esto podría ser consecuencia de la manipulación del hueso y los tejidos blandos asociados al procedimiento mas que del grapado en si mismo. O este hallazgo, también podría estar relacionado con la cantidad de compresión aplicada que provocaría cambios en la vascularización metafisaria con retraso de la osificación de la fisis con el consiguiente aumento de la altura de la fisis (Farnum et al., 2000). En nuestro estudio no observamos casos de aumento de la altura de la fisis.

En el análisis histológico no encontramos nunca evidencia de engrosamiento de la placa de crecimiento en el lado opuesto al implante, mientras que en todos los casos se podía apreciar una disminución de la altura de la fisis en la zona adyacente a la zona de hemiepifisiodesis, independientemente del dispositivo utilizado. Estos hallazgos son indicativos de la existencia de compresión en la placa de crecimiento y contradicen las afirmaciones de que la placa en ocho, a diferencia de las grapas, no produce compresión sobre la fisis (Ballal et al., 2010; Stevens, 2007).

Aunque estos hallazgos confirman que la placa en ocho produce compresión, también hay evidencia de que los cambios observados en la fisis con la placa en ocho son diferentes a los producidos con las grapas. Esto se puede explicar porque la compresión no es un fenómeno de todo o nada, como fue demostrado por Bonnel en sus experimentos, donde observó que la tasa de crecimiento longitudinal es inversamente proporcional a la fuerza de compresión aplicada (Bonnel et al, 1983), así pues, las diferencias observadas serían el resultado de las diferentes intensidades de las fuerzas de compresión aplicadas sobre la fisis.

Desde un punto de vista morfológico, los cambios fisarios eran evidentes desde la primera semana, pudiendo identificarse un patrón típico para cada tipo de implante utilizado (ver figs.5.3). Los cambios en la histología no eran homogéneos en toda la extensión de la fisis, sino que estaban relacionados directamente con el grado de proximidad al implante.. En las hemiepifisiodesis realizadas con dos grapas se observó en zona A la mayor pérdida de la celularidad y de la altura de la fisis respecto a los otros implantes, además se observaba un patrón típico con un aumento del tamaño de los condrocitos de la zona proliferativa, con una pérdida de la estructura columnar en beneficio de agrupaciones de condrocitos en racimo (ver fig.5.3a). Estos hallazgos estaban en claro contraste con los hallazgos en la misma zona cuando se utiliza la placa en ocho de tornillo corto, donde se apreciaba una morfología de la placa de crecimiento bien preservada, pero, con una importante perdida de la altura de la fisis en comparación con los casos control. En el caso de la placa con tornillo largo los cambios se situaban entremedio de los observados en ambos grupos. Así, en la zona fisaria adyacente al implante (zona A) es donde se observaron los cambios más intensos y específicos mientras que los cambios en la zona central fisaria (zona B) eran menos intensos, y se hacia difícil una diferenciación histológica entre los distintos implantes. Otro de los hallazgos interesantes, fue que la aparición de cambios en la zona fisaria opuesta al implante (zona C) estaba en relación no solo con el implante utilizado, sino también con el tiempo que llevaba el implante colocado. Los cambios hallados eran inespecíficos al tipo de implante, pero lo que variaba era su tiempo de aparición, con una presencia tanto más temprana cuanto más rígido era el implante, así, la detección más temprana de cambios tuvo lugar en el grupo de las grapas, mientras los más tardíos fueron los de la placa en ocho de tornillo corto, que no se hizo evidente hasta las seis semanas.

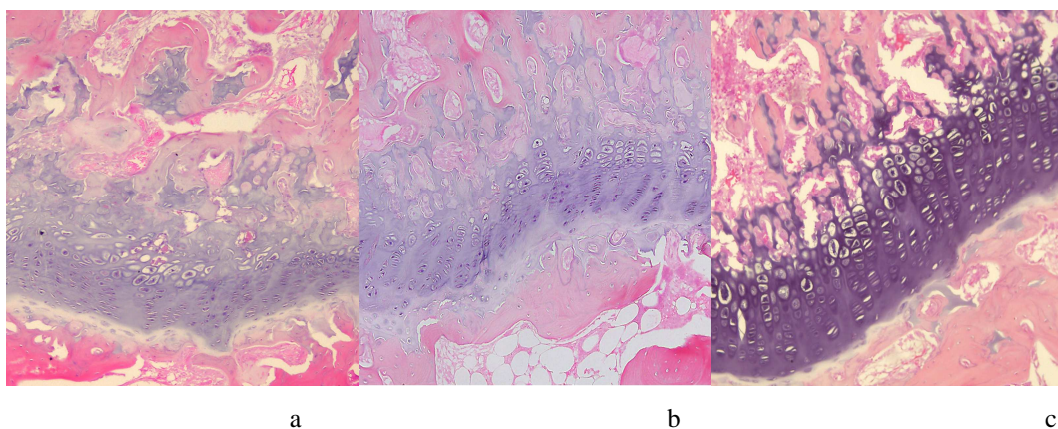


Figura 5.3. Comparativa de la histología. Zona fisaria A en tibias a las 6 semanas: con grapas (a), con placa y tornillos cortos (b) y con placa y tornillos largos (c) (tinción HE, x10 aumentos).

A pesar de la extensa bibliografía acerca de los cambios producidos por las grapas, hay escasa literatura acerca de los cambios histológicos fisarios por la hemiepifisiodesis con placa en ocho. De hecho solo tres artículos mencionan la histología (Mast et al., 2008; Goyeneche et al., 2009; Gottliebsen et al., 2013), concluyendo que no existen diferencias entre las grapas y la placa en ocho.

Las diferencias observadas en nuestros hallazgos contrastan con lo publicado previamente, esta discrepancia puede tener varias explicaciones. En primer lugar, en uno de los estudios la histología se obtuvo a las 8 semanas postoperatorias (Goyeneche et al., 2009), mientras que en el otro estudio (Mast et al., 2008) solo analizó dos muestras sin especificar el intervalo postquirúrgico de obtención de dichas muestras. Nuestros resultados muestran que a las 6 semanas es difícil diferenciar los cambios histológicos entre las grapas y la placa en ocho con tornillos largos, por lo tanto, es posible que el momento elegido para obtener las muestras histológicas por estos autores determinase el que no encontraran diferencias. Además, las diferencias específicas encontradas entre los diferentes implantes en nuestro estudio, se limitaban a la zona fisaria próxima al implante, mientras que los cambios en el área central fisaria eran muy parecidos entre los diferentes implantes y en todos los estudios se tomaron muestras de la zona central de la fisis para el estudio. Finalmente y quizás más importante, en nuestro estudio hemos usado dos grapas, mientras en los dos estudios previos se implantó una grapa y esto, como ya hemos discutido previamente en otras partes de este estudio, podría influir sobre los resultados. Por otro lado en el único estudio, al igual que el nuestro, en el que se implantaron dos grapas, tampoco encontraron diferencias histológicas entre los dos sistemas de hemiepifisiodesis (Gottliebsen et al., 2013). A diferencia de nuestro estudio, Gottliebsen utilizó el cerdo como modelo experimental, elección que conlleva una velocidad de crecimiento fisario más lenta que en el conejo; además, y quizás más importante, no contrastó los resultados histológicos con un estudio radiológico y, según el mismo, la muestra utilizada era insuficiente.

Contrariamente a lo que ocurrió en el estudio radiológico, los resultados histológicos, en cambio, si mostraban diferencias entre muestras cuando se utilizaron diferentes longitudes de los tornillos. La placa con tornillos largos siempre ocasionaba mayor distorsión de la morfología fisaria. La falta de traducción de los resultados histológicos a los radiológicos puede tener relación con los tiempos escogidos, es posible que si el

estudio se hubiera prolongado en el tiempo habríamos observado diferencias en la angulación clínica entre los tornillos largos y cortos, de forma similar a lo que ocurre entre grapas y placa en ocho, donde en estadios iniciales mostraban una angulación similar y solo empezaban a haber diferencias significativas a partir de la 4ª semana.

5.6. VALIDEZ DEL MODELO EXPERIMENTAL

El motivo de la elección del conejo blanco de Nueva Zelanda (NZB) de sexo femenino se hizo en función del tamaño del animal, de las características de la placa de crecimiento y de su velocidad de crecimiento, así como por el hecho de que es un modelo bien conocido y donde existe bibliografía extensa en su utilización como modelo en estudios similares. La elección del sexo estuvo determinada por el mayor crecimiento observado de las hembras durante el brote puberal y el mayor tamaño global que alcanzan.

La muestra se mantuvo homogénea a lo largo de todo el estudio, todos los animales tenían la misma edad, sexo y los pesos siempre fueron similares, además siempre fueron adquiridos del mismo laboratorio. Esta homogeneidad de la muestra estudiada contrasta respecto a otros trabajos previamente publicados (Mast et al., 2008; Goyeneche et al., 2009) donde se utilizaron animales de diferente edad y sexo, y añade mayor validez a los resultados obtenidos.

Los implantes utilizados se adaptaban bien al tamaño de las tibias del conejo y mantenían una proporción entre tamaños similar a los implantes utilizados para hemiepifisiodesis en humanos, tanto para las grapas como para la placa en ocho.

La estructura morfológica e histológica de la placa de crecimiento son similares en el conejo y el humano, aunque obviamente la fisis del conejo tiene un crecimiento mucho más rápido. Además la elección de la fisis proximal de la tibia presentaba claras ventajas ya que su disposición anatómica de forma plana permitía la colocación más fácil de los implantes y disminuía la posibilidad de dañar la fisis y/o la superficie articular. Además, la estructura histológica es similar con una estructura en capas muy análoga a la humana, y con un comportamiento ante las solicitaciones mecánicas muy similar. La velocidad de crecimiento de la placa de crecimiento del conejo es elevada, sobretodo a nivel de la

rodilla (fisis distal del fémur y fisis proximal de la tibia) al igual que en el niño. El crecimiento del fémur y la tibia del conejo NZB están bien documentados, con el brote de crecimiento correspondiente a la adolescencia del niño hacia las 10-12 semanas de vida del conejo, a las 16 semanas el 95% de la longitud de fémur y tibia ya se ha alcanzado, el cierre fisario definitivo de la tibia proximal se produce entre las 22 y 28 semanas con una media de 26 semanas (Masoud et al., 1986). Otros autores han comparado la maduración del esqueleto humano y la del conejo, estableciendo una correlación de las edades esqueléticas entre el humano y el conejo. En dicha correlación, cuarenta días de edad esquelética en el humano corresponderían a un día en el conejo, es decir, la maduración esquelética es cuarenta veces mas rápida en el conejo que en el humano (Heikel, 1960). Sin embargo, otros autores, en publicaciones más recientes han corregido esta correlación a un factor de 20 (Stokes et al., 2006). Esta rápida velocidad de crecimiento en los conejos nos permite valorar y comparar el efecto de los dos sistemas de hemiepifisiodesis en intervalos de tiempo relativamente cortos respecto a los necesarios para observar los mismos efectos en humanos. Es decir, que el periodo utilizado en el estudio en conejos que oscilo entre las 1 y las 6 semanas, equivaldría a un estudio en humanos que oscilaría entre los 5 meses y los 30 meses (aplicando un factor de corrección de 20).

Existe una amplia experiencia documentada acerca del uso del conejo NZB en cirugía experimental. Así, está bien establecida y regulada su estabulación, la alimentación, la manipulación, los métodos anestésicos, el control analgésico, las técnicas quirúrgicas y el manejo de las complicaciones durante el proceso experimental.

Se han realizado estudios experimentales previos de frenado de la placa de crecimiento tanto a nivel del fémur distal (Goyeneche et al., 2009), como de la tibia proximal (Ross et al., 1997; Aykut et al., 2005). Aykut valoró los efectos del grapado fisario en la tibia proximal en conejos NZB de 6 semanas de edad, la elección de la edad de los animales, se justificó porque el crecimiento en este grupo sería comparable en la clínica humana al uso del grapado fisario en los pacientes mas jóvenes.

En otros estudios experimentales similares se han utilizado diferentes modelos animales, principalmente la rata (Ehrlich y Mankin, 1972) pero que en nuestro estudio se descartó porque el pequeño tamaño de las tibias hacía muy difícil encontrar implantes tipo placa en ocho aplicables. También se han utilizado animales de mayor tamaño en estudios del

crecimiento guiado como corderos (Collard y Mathon, 2001) y cerdos domésticos (Karbowski et al., 1989 a y b; Kanellopoulos et al., 2011, Gottliebsen et al., 2013) pero fueron descartados por motivos de manejo y coste.

Para la selección de los implantes se utilizó como criterio principal el conseguir la máxima similitud, tanto en su escala de tamaño como en su mecanismo de funcionamiento, con respecto a los implantes usados en los niños, también se valoraron la morfología, así como en el material de composición.

Las grapas implantadas en el modelo experimental eran de tamaño proporcionalmente similar a las utilizadas en los niños en la clínica humana. Pero las grapas implantadas en los conejos carecían de refuerzos a nivel de los ángulos a diferencia de las grapas de Blount usadas en niños. Sin embargo, esto no demostró ser un problema, probablemente porque las fuerzas ejercida por el crecimiento de origen fisario en el conejo es menor que en el niño y, por lo tanto, el riesgo de rotura de las grapas es menor.

Las placas en ocho utilizadas en el modelo animal respecto a la placa en ocho humana, compartían que ambas son fabricadas en titanio, permiten una divergencia de los tornillos de unos 30° y son proporcionalmente similares cuando se comparan con el tamaño del hueso sobre el que se implantan. Finalmente, en ambos casos se utilizaron tornillos autotarodantes. La diferencia más remarcable fue que los tornillos de la placa en ocho utilizados en humanos son canulados a diferencia de los tornillos implantados en los conejos que por su menor tamaño (1,5 mm de diámetro) no pueden serlo. De todas formas, este hecho no representó un aumento en la dificultad en su implantación, como se puede deducir de los resultados de nuestro estudio.

5.7. VALIDEZ DEL ESTUDIO RADIOLÓGICO

Uno de las posibles debilidades del presente estudio es que una parte importante de los resultados presentados están basados en la observación de datos radiológicos, y que la lectura de estos datos puede verse afectada por los cambios posicionales de la extremidad durante el estudio radiológico. Este factor se agrava con el aumento de la deformidad en

varo de la tibia, ya que a mayor deformidad mayor es la dificultad de conseguir una proyección anteroposterior estricta, al difuminarse los puntos anatómicos de referencia.

Para minimizar el riesgo de mala posición, se estandarizó la técnica de colocación del animal, para minimizar la variación. Otro de los factores de corrección utilizados fue la realización de radiografías de las muestras anatómicas obtenidas tras el sacrificio del animal lo que nos permitió objetivar la posición de colocación. También se utilizó, como factor corrector una serie de parámetros anatómicos en la radiografía (definidos en el apartado de metodología) que nos permitían objetivar que se cumplían unos parámetros mínimos de calidad y que las medidas eran comparables entre casos. Por último, para minimizar el error entre exámenes, en cada animal se obtuvieron radiografías semanales, de manera que para cada individuo y para cada tibia se pudo trazar una curva de evolución en el tiempo, lo que provocaba que cuando se rompía la tendencia nos permitía identificar aquellas mediciones que pudieran inducir a error y repetir las si era necesario. (ver fig.5.4).



Figura 5.4. Validez del estudio radiológico. Aumento progresivo de la deformidad en varo en los controles radiológicos semanales.

Aunque inicialmente se estudio un periodo de tiempo más prolongado al poco de empezar el estudio se decidió limitar la observación a un periodo de 6 semanas, ya que la mayor deformidad observada, se producía durante este periodo inicial. Además, tras este periodo de tiempo, en ocasiones, era imposible diferenciar mediante radiología simple que fisis permanecían abiertas y cuales no. Estas observaciones se correspondieron con los hallazgos histológicos ya que el estudio tisular no demostró la presencia de cierre fisario en ninguna de las tibias estudiadas dentro de las primeras seis semanas.

5.8. VALIDEZ DEL ESTUDIO HISTOLÓGICO

Una de las variables analizadas en el estudio histológico fue la altura o grosor de la placa de crecimiento. La altura fisaria fue también la variable de estudio utilizada en los trabajos sobre los efectos de la hemiepifisiodesis con grapas por Seinsheimer y Sledge en conejos de Nueva Zelanda. Estos autores encontraron que el grosor de la fisis era un índice fiable del ritmo de crecimiento de la fisis (Seinsheimer et al, 1981). Así, un cartílago de crecimiento que crece a un ritmo de 500 μm al día tiene una altura un 43% mayor que un cartílago de crecimiento que crece a un ritmo de 250 μm al día (Seinsheimer y Sledge, 1981). También se ha observado en conejos de Nueva Zelanda que para un ritmo de crecimiento de 561 μm al día a los 30 días de edad, tenía una altura de la fisis de 753 μm ; cuando el ritmo de crecimiento era menor, de 362 μm al día, a los 70 días de edad, la altura de la fisis también disminuía pues era de 591 μm (Thorgren y Hansson, 1981). A la vista de estos estudios, la altura de la fisis puede ser utilizado como indicador del ritmo de crecimiento de la fisis.

La mayoría de autores (Mast et al., 2008; Goyeneche et al., 2009; Gottliebsen et al., 2013) que han utilizado como variable la altura de la fisis, destacan la gran importancia de la metodología utilizada para que los resultados sean fiables. Uno de los puntos de acuerdo es en la necesidad de definir claramente las zonas de medición. La mayoría de autores han utilizado el centro de la fisis (Mast et al., 2008; Goyeneche et al., 2009) para analizar los cambios histológicos, mientras que Gottliebsen en un modelo experimental en cerdo utiliza el centro de la meseta tibial interna (Gottliebsen et al., 2013). En nuestro estudio se utilizaron 3 puntos equidistantes en la fisis, y siempre se utilizó la misma técnica para la determinación de dichos puntos. La utilización de 3 puntos nos permitió realizar una gradación de los cambios observados en la placa de crecimiento en relación con su distancia con la zona de hemiepifisiodesis.

Otros de los factores que se consideraron importantes fueron el número de mediciones realizadas, ya que la fisis es irregular y con grandes variaciones aún en zonas cercanas, mediciones únicas pueden resultar en grandes discrepancias. Finalmente, el otro factor importante es la rutina utilizada para la medición que debe ser objetivable y repetible para diferentes observadores. En nuestro estudio utilizamos la rutina descrita previamente por Alberty (Alberty et al 1993). De tal manera que para la medición de la altura se utilizó la media de tres medidas tomadas en puntos equidistantes para cada punto del estudio,

utilizando siempre la perpendicular a los bordes superiores e inferiores de la fisis.

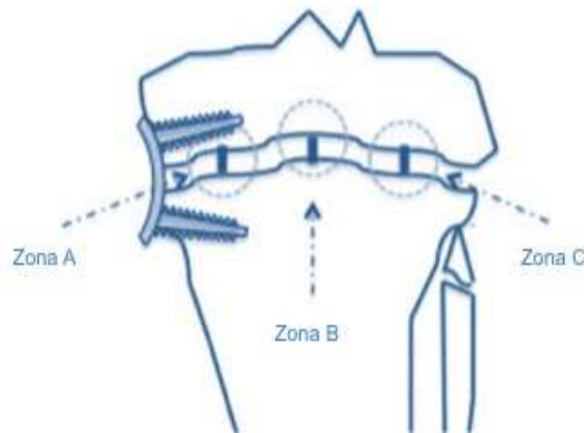


Figura 5.5. Zonas fisarias del estudio histológico.

Para el conteo celular, se utilizó una técnica similar contando solo las células que habían sido seccionadas por la línea trazada para medir la altura de la fisis. Y al igual que en la altura se utilizaron 3 medidas por zona para determinar el número de células por capa estudiada.

Otro de los factores considerados a diferencia de estudios previos fue la cronología de los cambios. Así, la determinación de los cambios histológicos no se limitó a una sola observación en un punto en el tiempo, sino que realizamos observaciones seriadas en el tiempo; a la semana, las dos semanas, las cuatro y las seis semanas. Esto nos permitió no solo definir los cambios ocurridos, sino también relacionarlos con el tiempo transcurrido desde la aplicación de la hemiepifisiodesis y ver como los cambios histológicos variaban en función del tiempo de aplicación de la hemiepifisiodesis.

Para el estudio de la morfología celular se utilizó las tibias control para comparar las diferentes morfologías y se analizó el tamaño, la presencia o ausencia del núcleo y cambios en el citoplasma que pudieran tener relevancia.

5.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Parte de las limitaciones del estudio vienen determinadas por las propias características del animal de experimentación. Por una lado el modelo utilizado, el conejo de Nueva

Zelanda es un cuadrúpedo, sometido por lo tanto a diferentes solicitaciones biomecánicas de las humanas y esto debe considerarse seriamente al extrapolar nuestros resultados. Por otro lado, por razones fácilmente comprensibles, los animales están estabulados en jaulas con una movilidad limitada, lo que también puede determinar que los estreses a los que estén sometidas las fisis de estos conejos sean mucho menores de lo que sucede en situaciones más parecidas a la normalidad.

Aunque la morfología de la fisis del conejo es muy similar a la del humano, no sucede lo mismo con su fisiología. Así, mientras el cierre fisario en el humano ocurre inmediatamente después de la adolescencia, en el conejo permanece en una fase de reposo pero abierta hasta bien avanzada la edad adulta (aproximadamente a las 26 semanas mientras que el brote puberal tiene lugar alrededor de las 12 a 16 semanas).

Otra limitación del presente estudio es que está basado en la producción de una deformidad y no en la corrección de una deformidad existente como ocurre en su uso en los humanos. Sin embargo, el modelo utilizado es un modelo bien definido y que ha sido utilizado repetidamente para el estudio de los problemas de la placa de crecimiento y más concretamente en el estudio de los métodos de hemiepifisiodesis. Por otro lado, el intentar crear un modelo que introduzca primeramente una deformidad y luego proceda a su corrección, introduce una serie de problemas y costes que lo hace poco aconsejable. Por un lado está el aumento del tiempo experimental necesario y por otro el sufrimiento infringido a los animales experimentales al aumentar el número de intervenciones necesarias (creación de una deformidad de un miembro normal y luego su corrección). A todo ello deberemos añadir el coste económico derivado. Adicionalmente, la introducción de una maniobra que produzca deformidad puede resultar en la aparición de nuevas variables, cuyo efecto puede ser difícil de determinar: la alteración del crecimiento fisario por la manipulación perifisaria previo al estudio de corrección, y/o las alteraciones de la circulación epifisaria y metafisaria, que puedan resultar de las manipulaciones previas y cuya duración y efecto es desconocida.

Aunque las grapas utilizadas en este estudio son similares a las utilizadas inicialmente en los trabajos de hemiepifisiodesis en humanos, las grapas usadas en los niños han sido modificadas para darle una mayor resistencia a la divergencia entre las patas de la grapa. En nuestro estudio la deformidad de la grapa especialmente en los casos donde se

utilizaron más de una grapa fue negligible, aun así sigue siendo una variable que debe considerarse al analizar el estudio.

Otra de las limitaciones a considerar, es que parte de este estudio esta basado en la observación de las diferencias de angulación, entre un sistema rígido como la grapa, versus un sistema que presenta cierta capacidad de deformidad debido al movimiento de los tornillos. Si aceptamos que cuando los tornillos alcanzan su máxima divergencia, entonces el sistema se vuelve rígido y es cuando es más rápido en producir la deformidad. Podremos deducir que el grado de deformidad medido con este sistema, dependerá en gran parte del grado de divergencia inicial en la colocación de los tornillos, y como no existía un método de colocar los tornillos a un grado de divergencia fija, esto se convierte en una de las variables que escapa nuestro control.

Finalmente, en el estudio histológico, una de las mayores limitaciones fue la dificultad de conseguir una cuantificación de los cambios observados y habernos basado en variables cualitativas más que cuantitativas. La causa de esta limitación probablemente haya que buscarla en el pequeño tamaño de la muestra y en la gran variación interindividual que existe en la anchura de la fisis, por lo que los resultados obtenidos carecen de la potencia necesaria para demostrar una significación.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

6.1. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos permiten llegar a las siguientes conclusiones:

- Cuando comparamos modelos tradicionales de utilización de hemiepifisiodesis en su disposición convencional, la placa en ocho se mostró más eficiente en producir deformidad que el uso de múltiples grapas.
- El sistema de hemiepifisiodesis utilizado es irrelevante en cuanto a la capacidad de crear deformidad. Sin embargo, existen factores independientes del implante utilizado que parecen tener más relevancia.
- El factor más importante en una hemiepifisiodesis es la extensión del área sobre la que se aplica el arresto fisario. A mayor área bloqueada menor es la capacidad de crear deformidad y más lenta es la aparición de la deformidad.
- Los resultados clínicos e histológicos obtenidos cuestionan que la placa en ocho actúe de manera diferente a otros sistemas de hemiepifisiodesis previamente descritos.
- Los estudios histológicos confirman la existencia de fuerzas de compresión en la placa de crecimiento durante la utilización de la “placa en 8”. Aunque los cambios producidos, al menos inicialmente, son más moderados que los descritos con grapas.
- La diferente longitud de los tornillos en la placa en ocho es irrelevante a la hora de producir deformidad, sin embargo, podría tener cierta importancia desde el punto de vista histológico.

6.2. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

A pesar de las limitaciones ya comentadas de nuestro modelo experimental, creemos que nuestros hallazgos nos permiten la introducción de cambios en los criterios de toma de decisiones de tratamiento con hemiepifisiodesis. Ya que en nuestro modelo experimental la hemiepifisiodesis se realizó siempre sobre placas de crecimiento sanas, deberían quedar excluidas (o deberían previamente comprobarse) cualquier aplicación de los resultados en deformidades angulares secundarias a placas de crecimiento patológicas.

Selección del implante en la hemiepifisiodesis

Uno de los hallazgos más interesantes de la presente tesis es la relación entre la cantidad de placa de crecimiento sometida directamente a compresión por la hemiepifisiodesis y su importancia en el grado y velocidad de corrección.

Durante los últimos años han aparecido nuevos implantes y variaciones técnicas destinadas a aumentar la resistencia mecánica de los implantes. Algunas de estas modificaciones incluyen la utilización de varias placas en ocho sobre una misma fisis, o incluso la aparición de placas modificadas que permiten la colocación de cuatro tornillos (placa Quad[®], Orthofix[®]). De acuerdo con nuestros estudios, estas variantes técnicas o la utilización de estas placas con mayor área de frenado no serían recomendables y, quizás, los esfuerzos deberían ir más dirigidos a aumentar el grosor del tornillo o la resistencia del material si lo que se pretende es disminuir el riesgo de rotura del implante.

Vigencia de la hemiepifisiodesis con grapa

De igual manera, si consideramos que el grado de deformidad conseguido si detenemos la fisis en un solo punto es independiente del implante (grapa o placa en ocho) y tenemos en cuenta el menor coste económico de la grapa respecto a la placa en ocho (importante en el contexto económico-sanitario actual), creemos que el uso de la grapa en las hemiepifisiodesis no es un método a extinguir.

Sin embargo, algunas modificaciones técnicas deberían ser tenidas en cuenta para optimizar su utilización. Primero reducir el uso de las grapas al menor número posible, dependiendo la

decisión en función del tipo de fisis y del crecimiento remanente. Segundo, cambiando su distribución y disposición a lo largo de la fisis, intentando concentrar todas las grapas sobre un área menor, lo cual además de disminuir el área de epifisiodesis temporal, aumentaría la resistencia mecánica del conjunto de implantes a la deformidad y al desanclaje. Probablemente la utilización de nuevos sistemas, como ya han sido presentados en el mercado, que faciliten la implantación de las grapas con mayor precisión y utilizando una menor vía de abordaje puede favorecer la pervivencia de estos implantes.

Pero todas las consideraciones anteriores no deben llevarnos a olvidar que, aunque a un coste algo elevado, la placa en ocho ha introducido considerables ventajas sobre sistemas previos de hemiepifisiodesis. Su sistema de anclaje es francamente superior al de la grapa, ya que el fileteado del tornillo ofrece un aumento muy considerable de la superficie de contacto y una resistencia al arrancamiento muy mejorada. La facilidad de implantación y su limitada vía de abordaje siguen haciendo de este sistema un sistema muy recomendable, aunque estas ventajas deban en ocasiones balancearse contra un precio muy elevado.

Selección de la longitud de los tornillos

A la vista de los resultados, la selección de la longitud de los tornillos de la placa en ocho en cirugía ortopédica pediátrica de las deformidades angulares vendría condicionada por:

- La mayor afectación histológica con el uso de tornillos largos en comparación con los cortos, pero sin objetivar diferencias en los resultados radiológicos.
- La placa en ocho está sometida a fuerzas que pueden originar la extrusión de los tornillos y la migración del implante. El uso de un tornillo de mayor longitud conllevaría un mayor número de espiras y una mayor superficie de contacto con el hueso que soportaría con mayor eficacia las fuerzas a las que se somete a la placa en ocho durante la hemiepifisiodesis y, por lo tanto, disminuiría el riesgo de extrusión.

Estos dos condicionantes son de diferente signo, por un lado la opción de los tornillos cortos para modular el crecimiento sería nuestra primera opción, porque al desestructurar menos la placa de crecimiento pero manteniendo la misma capacidad de corrección, suponen una modulación del crecimiento más fisiológica que con los tornillos largos y, quizás, un menor riesgo de lesión fisaria. Por otro lado, y como ya se ha comentado, los tornillos más cortos

tienen un mayor riesgo de extrusión y podríamos requerir que el paciente tenga que pasar por cirugías extras para reimplantar los implantes.

7. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- Aharinejad S, Marks SC Jr, Böck P, MacKay CA, Larson EK, Tahamtani A, Mason-Savas A, Firbas W. Microvascular pattern in the metaphysis during bone growth. *Anat Rec*. 1995;242:111-22.
- Alberty A, Peltonen J, Ritsilä V. Effects of distraction and compression on proliferation of growth plate chondrocytes: A study in rabbits. *Acta Orthop*. 1993; 64: 449-55.
- Arriola F, Forriol F, Cañadell J. Histomorphometric study of growth plate subjected to different mechanical conditions (compression, tension and neutralization): an experimental study in lambs. *Mechanical growth plate behavior. J Pediatr Orthop B*. 2001;10:334-8.
- Apte S, Kenwright J. Physeal distraction and cell proliferation in the growth plate. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76:837-43.
- Aslani H, Panjavy B, Bashy RH, Tabrizi A, Nazari B. The efficacy and complications of 2-hole 3.5 mm reconstruction plates and 4 mm noncanulated cancellous screws for temporary hemiepiphysiodesis around the knee. *J Pediatr Orthop*. 2014;34:462-6.
- Aykut UD, Yazici M, Kandemir U. The effect of temporary hemiepiphyseal stapling on the growth plate: a radiologic and immunohistochemical study in rabbits. *J Pediatr Orthop*. 2005;25:336-341.
- Ballal MS, Bruce CE, Nayagam S. Correcting Genu varum and genu valgum in children by guided growth: temporary hemiepiphysiodesis using tension band plates. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92:273-276.
- Ballock RT, O'Keefe RJ. The biology of the growth plate. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:715-26.

- Barton J R. On the treatment of the ankylosis by the formation of artificial joints. N Am Med Surg J 1923; 3:279-92.
- Beier F. Cell-cycle control and the cartilage growth plate. J Cell Physiol. 2005;202:108.
- Belchier S. An account of the bones of animals being changed to a red color by aliment only. Phil Trans R Soc 1736;32:287.
- Bick, E: Source Book of Orthopedics. 2nd Ed. Baltimore. Williams&Wilkins, 1948.
- Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach M. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med. 1998;339:599-603.
- Blount WP, Clark GR. Control of bone growth by epiphyseal stapling: a preliminary report. J Bone Joint Surg Am. 1949;31:464-478.
- Blount WP. A mature look at epiphyseal stapling. Clin OrthopR 1971;77:158-163.
- Bonnel F, Peruchon E, Baldet P, Dimeglio A and Rabischon P. Effects of compression on growth plates in the rabbit. Acta Orthopaedica 1983,54:730-733.
- Bonnet. Traité des sections tendoneuses et musculaires 1841.
- Bowen JR, Leahey JL, Zhang ZH, et al. Partial epiphysiodesis at the knee to correct angular deformity. Clin Orthop. 1985;198:184-190
- Bowen CV, Ethridge CP, O'Brien BM, Frykman GK, Gumley GJ. Experimental microvascular growth plate transfers. Part I--Investigation of vascularity. J Bone Joint Surg Br. 1988;70:305-10.
- Bowen JR, Torres RR, Forlin E. Partial epiphysiodesis to address genu varum or genu valgum. J Pediatr Orthop. 1992;12: 359-354.

- Brauwer V, Moens P. Temporary Hemiephysiodesis for idiopathic genu valgus in adolescents: percutaneous transphyseal screws (PETS) versus stapling. *J Pediatr Orthop*. 2008;28: 549-554.
- Brouwer GM, van Tol AW, Bergunk AP,. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2007;56:1204-11.
- Brighton CT. Structure and function of the growth plate. *Clin Orthop Relat Res*. 1978; 136:22-32.
- Brighton CT. Morphology and biochemistry of the growth plate. *Rheum Dis Clin North Am* 1987;1:75-100.
- Broca. Sur quelque points de l'anatomie pathologique du rachitisme. *Bull Soc Anat Paris* 1852; 27:141-167.
- Brockway A, Craig W, Cockell B. Endresult study of sixty-two stapling operations. *J Bone Joint Surg Am* 1954;36:63.
- Burda F1, Szumił J, Korobowicz A, Farooquee R, Patel S, Patel A, Dave A, Szumił M, Solecki M, Klepacz R, Dudka J. Morphology and physiology of the epiphyseal growth plate. *Folia Histochem Cytobiol*. 2009;47:5-16.
- Burghardt RD, Herzenberg JE, Standard SC, Paley D. Temporary hemiepiphyseal arrest using a screw and plate device to treat knee and ankle deformities in children: a preliminary report. *J Child Orthop* 2008; 2:187–197.
- Burghardt RD, Kanellopoulos AD, Herzenberg JE. A technical note on improved instrumentation for Blount staple insertion. *J Child Orthop* 2012; 6:347–350
- Byers B. Cell columns in articular cartilage physes questioned: a review. *Osteo Arthritis and Cartilage* 2006;14:3-12.

- Bylski D, Wall EJ, Rupert M. Growth plate forces in the adolescent human knee: a radiographic and mechanical study of epiphyseal staples. *J Pediatr Orthop*. 2001; 21:817-823.
- Cahuzac JP, Vardon D, Sales de Gauzy J. Development of the clinical tibiofemoral angle in normal adolescents. A study of 427 normal subjects from 10 to 16 years of age. *J Bone Joint Surg Br*. 1995;77:729-32.
- Cañadell J, de Pablos J. Correction of angular deformities by physeal distraction. *Clin Orthop* 1992;283:98-105.
- Carlevaro MF, Cermelli S, Cancedda R, Descalzi Cancedda F. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage neovascularization and chondrocyte differentiation: auto-paracrine role during endochondral bone formation. *J Cell Sci*. 2000;113:59-69.
- Castañeda P, Urquhart B, Sullivan E. Hemiepiphysiodesis for the correction of angular deformity about the knee. *J Pediatr Orthop*. 2008; 28:188-191.
- Cheng J, Chan P, Chiang S, Hui P. Angular and rotational profile of the lower limb in 2630 chinese children. *J Pediatr Orthop* 1991;11:154-61.
- Christensen NO. Growth arrest by stapling. *Acta Orthop Scand* 1973; Suppl: 151.
- Cohen B, Lai WM, Mow VC. A transversely isotropic biphasic model for unconfined compression of growth plate and chondroepiphysis. *J Biomech Eng* 1998;120:491–496.
- Cohen I, Nyska A, Givon U, Chechick A, Rzetelny V, Bogin E. Microscopic alterations in the physis of long bones in response to hind limb immobilization in the rat. *IMAJ* 1999;1:161 –164.
- Collard-Meynaud P, Mathon D. Valgus deformity induced by asymmetrical compression of the growth plate in lambs. *Rev Med Vet*. 2001;152:873-880.

- Cook SD, Lavernia CJ, Burke SW, et al. A biomechanical analysis of the etiology of tibia vara. *J Pediatr Orthop* 1983;3:449-54.
- Courvoisier A, Eid A, Merloz P. Epiphyseal stapling of the proximal tibia for idiopathic genu valgum. *J Child Orthop* 2009;3:217-221.
- De Bastiani G, Aldegheri R, Renzi Bivrio L, Trivella G. Limb lengthening by distraction of the epiphyseal plate. A comparison of two techniques in the rabbit. *J Bone Joint Surg(Br)* 1986;68:545-549.
- Delpech JM. De l'Orthomorphie, 2 volumes. 1828. Paris: Gabon Edición.
- Di Lella, T. y Zicarelli, L. 1969. La produzione della carne nel coniglio di razza bianca di Nuova Zelanda. II -Dati di macellazione a diversa età. *Att. Soc. Ital. Sci. Vet.*, 23:548-552.
- Driscoll MD, Linton J, Sullivan E, Scott A. Medial malleolar screw versus tension-band plate hemiepiphysiodesis for ankle valgus in the skeletally immature. *J Pediatr Orthop*. 2014 ;34:441-446.
- Dobson J . Robert Nesbitt. Pioneers of osteogeny. *J Bone Joint Surg* 1948; 30:551-555.
- Doyle BS, Volk AG, Smith CF. Infantile Blount disease: long term follow up of surgically treated patients at skeletal maturity. *J Pediatr Orthop* 1996; 16:469-476.
- Duhamel HL Sur une racine qui a la propriété de teindre en rouge les os des animaux vivants. *Mem Acad Roy Sci* 1739;52:1-13.
- Duhamel HL Première mémoire. *Mem Acad Roy Sci* 1741;54:98.
- Duhamel HL Troisième mémoire. Sur le développement et la croissance des os des animaux. *Mem Acad Roy Sci* 1742;55:354-370.
- Duhamel HL Quatrième mémoire sur les os. *Mem Acad Roy Sci* 1743;56:87.

- Duhamel HL Cinquieme memoire sur les os. Mem Acad Roy Sci 1743;56:111- 145.
- Eastwood D.M., Sanghrajka A P. Guided growth, recent advances in a deep rooted concept. J Bone Joint Surg (Br) 2011;93:12-18.
- Ehrlich MG, Mankin HJ, Treadwell B. Biochemical and physiological events during closure of the stapled distal femoral epiphyseal plate in rats. J Bone Joint Surg Am. 1972;54:309-322.
- Ellis VH. A method of correcting metatarsus primus varus; preliminary report. J Bone Joint Surg Br. 1951;33:415-417.
- Farnum CE, Wilsman NJ. Effects of Distraction and Compression on Growth Plate Function. In: Buckwalter JA, Ehrlich MG, Sandell LJ, Trippel, SB, editors. Skeletal Growth and Development. AAOS; Rosemont: 1998a. p. 517-530.
- Farnum CE, Nixon A, Lee A, et al. Quantitative three-dimensional analysis of chondrocytic kinetic responses to short-term stapling of the rat proximal tibial growth plate. Cells Tissues Organs. 2000;167:247-258.
- Farnum CE, Wilsman NJ. Converting a differentiation cascade into longitudinal growth: stereology and analysis of transgenic animals as tools for understanding growth plate function. Curr Opin Orthop. 2001;12:428-33.
- Farnum CE, Lee R, O'Hara K, et al. Volume increase in growth plate chondrocytes during hypertrophy: the contribution of organic osmolytes. Bone. 2002; 30:574-581.
- Ferrick MR, Birch JG, Albright M. Correction of non-Blount's angular knee deformity by permanent hemiepiphyseodesis. J Pediatr Orthop. 2004; 24:397- 402.
- Fraser RK, Dickens DR, Cole WG. Medial Physeal Stapling for primary and secondary genu valgum in late childhood and adolescence J Bone Joint Surg Br. 1995;77.733-735.

- Frost HM. A chondral modeling theory. *Calcif Tissue Int* 1979;28:181-200.
- Gelbke H. The influence of pressure and tension on growing bone on growing bone in experiments with animals. *J Bone Joint Surg Am* 1951;33:947-54.
- Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med*. 1999;5:623-628.
- Gerber HP, Ferrara N. Angiogenesis and bone growth. *Trends Cardiovasc Med*. 2000;10:223-228.
- Goldman V, Green D. Advances in growth plate modulation for lower extremity malalignment (knock knees and bow legs). *Curr Opin Pediatr* 2010; 22:47-53.
- Gottliebsen M, Rahbek O, Poulsen HD, Møller-Madsen B. Similar growth plate morphology in stapling and tension band plating hemiepiphysiodesis: a porcine experimental histomorphometric study. *J Orthop Res*. 2013; 31:574-579.
- Goyeneche RA, Primomo CE, Lambert N, Miscione H. Correction of Bone angular deformities: experimental analysis of staples versus 8-plate. *J. Pediatr Orthop* 2009;29:736-740
- Green WB. Genu varum and genu valgum in children. In: Schafer M, ed. *AAOS Instructional Course Lectures*, Vol. 43. Rosemont IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons 1994:151.
- Grill F, Bensahel H, Canadell J, Dungal P, Matasovic T, Vizkelety T. The Pavlik harness in the treatment of congenital dislocating hip: report on a multicenter study of the European Paediatric Orthopaedic Society. *J Pediatr Orthop*. 1988 Jan-;8:1-8.
- Haas S. Retardation of bone growth by a wire loop. *J Bone Joint Surg. Am* 1945;27:25-36.

- Haas S. Mechanical retardation of bone growth. *J Bone Joint Surg Am* 1948;30:506-512.
- Hansson L. Daily growth in length of diaphysis measured by oxytetracycline in rabbit normally and after medullary plugging. *Acta Orthop Scand* 1967. Suppl 101:1
- Heath CH, Staheli LT. Normal limits of the knee angle in white children: genu varum and genu valgum. *J Pediatr Orthop* 1993; 13:259–262.
- Heikel HV. On ossification and growth of certain bones of the rabbit; with a comparison of the skeletal age in the rabbit and in man. *Acta Orthop Scand*. 1960; 29:171-184.
- Henderson JH, Carter DR. Mechanical induction in limb morphogenesis: the role of growth-generated strains and pressures. *Bone* 2002;31:645-653.
- Hernandez JA, Serrano S, Mariñoso ML, Aubia J, Lloreta J, Marrugat J, Diez A. Bone growth and modeling changes induced by periosteal stripping in the rat. *Clin Orthop* 1995; 320: 211-219.
- Hert J. Growth of the epiphyseal plate in circumference. *Acta Anat* 1972;82:420-436.
- Herwig J, Schmidt H, Matthiab HH, Kleemann H, Buddecke E. Biomechanical events during stapling of the proximal tibial epiphyseal plate in pigs. *Clin Orthop Relat Res* 1987;218:283-289.
- Howlett CR, Dickson M, Sheridan AK. The fine structure of the proximal growth plate of the avian tibia: vascular supply. *J Anat*. 1984;139:115-132.
- Howorth B. Knock knees: with special reference to the stapling operation. *Clin Orthop Relat Res* 1971;77:233-246.
- Howship J. Formation of bone. *Med-Chir Trans* 1815 6:263-295.

- Hukkanen M, Konttinen YT, Rees RG, Santavirta S, Terenghi G, Polak JM. Distribution of nerve endings and sensory neuropeptides in rat synovium, meniscus and bone. *Int J Tissue React* 1992;15:1-10.
- Hueter C Anatomic studies of extremity joints of new born and adults. *Arch Pathol Anat* 1862; 61,25:572-599.
- Hunter J. Experiments and observations on the growth of bones, from papers of the late Mr. Hunter. In Palmer JF(ed): *The Works of John Hunter with Notes*, vol 4. London, Longmann Rees, Orme, Brown, Green and Longman;1835, p 315.
- Hunziker EB, Schenk RK, Cruz-Orive LM. Quantitation of chondrocyte performance in growth-plate cartilage during longitudinal bone growth. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69:162–173.
- Hunziker EB, Schenk RK. Physiological mechanisms adopted by chondrocytes in regulating longitudinal bone growth in rats. *J Physiol* 1989;414:55–71.
- Iannotti JP. Growth plate: physiology and pathology. *Orthop Clin North America* 1990;21:1-17.
- Ilizarov, G. The principles of the Ilizarov method. *Bull Hosp Jt Dis* 1988;48:1-11.
- Inan M, Chan G, Bowen JR. Correction of angular deformities of the knee by percutaneous hemiepiphysiodesis. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 456:164–169.
- Jee WSS. The skeletal tissues. En: Weiss L, editor. *Cell and tissue biology*. Baltimore, Urban&Schwarzenberg, 1988;213-253.
- Jelinek EM, Bittersohl B, Martiny F, Scharfstädt A, Krauspe R, Westhoff B. The 8-plate versus physeal stapling for temporary hemiepiphysiodesis correcting genu valgum and genu varum: a retrospective analysis of thirty five patients. *Int Orthop*. 2011;36:599-605.

- Johnson R, Lyford J. The use of the Haynes skeletal-fixation apparatus in definitive orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg*, 1944; 36: 475-482.
- Karbowski A, Camps L, Matthiass HH. Metaphyseal aspects of stapling. An experimental study in pigs. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1989; 108:195-202.
- Karbowski A, Camps L, Matthiass HH. Histopathological features of unilateral stapling in animal experiments. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1989; 108:353-358.
- Kanellopoulos AD, Mavrogenis AF, Dovris D, Vlasits K, Burghart R, Soucacos PN, Papagelopoulos PJ, Herzenberg JE. Temporary hemiepiphysiodesis with blount staples and eight-plates in pigs. *Orthopedics*. 2011;11-34.
- Keetley, C. A new method of treating oblique fractures of the femur without shortening. *Lancet* 1893;18:361.
- Kember NF, Sissons HA. Quantitative histology of the human growth plate. *J Bone Joint Surg Br* 1976;58:426-35.
- Kenwright J, Spriggins AJ, Cunningham JL. Response of the growth plate to distraction close to skeletal maturity: is fracture necessary? *Clin Orthop* 1990; 250:61-72.
- Khoury JG, Tavares JO, McConnell S, et al. Results of screw epiphysiodesis for the treatment of limb length discrepancy and angular deformity. *J PediatrOrthop* 2007; 27:623–628.
- Kirschner M. Ueber Nagelextension. *Beiträge zur Klinischen Chirurgie* 1909;64:266-279.
- Klatt J1, Stevens PM. Guided growth for fixed knee flexion deformity. *J Pediatr Orthop* 2008;28:626-631.

- Kling TF, Hersinger RN. Angular and torsional deformities of the lower limbs in children. *Clin Orthop* 1983;176:136-147.
- Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 2003; 423:332-336
- Lambotte, M. Nouveau fixateur pour la suture osseuse, et suture sous-cutanée des os. *Journal de Chirurgie et Annales de la Societe Belge de Chirurgie* 1902;10:91-100.
- Langenskiöld A. Tibia vara (osteochondrosis deformans tibiae): a survey of 23 cases. *Acta Chir Scand*. 1952;103:1-22.
- Langenskiöld A. Tibia vara. *J Pediatr Orthop*. 1994;14:141-142.
- Larsen WJ. Human Embriology. New York. Crurchill. Livingstone 1993.
- Lin, Tung-Yi; Kao, Hsuan-Kai; Li, Wei-Chun; Yang, Wen-E; Chang, Chia-Hsieh. Guided growth by a stainless-steel tubular plate. *J Pediatr Orthop B*. 2013 ;22:306-10.
- Lister J. On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery. *Br Med J*. 1867;2:246-248.
- Little DG, Nigo L, Aiona MD. Deficiencies of current methods for the timing of epiphysiodesis. *J Pediatr Orthop*. 1996;16:173–179.
- Lykissas MG, Jain VV, Manickam V, Nathan S, Eismann EA, McCarthy JJ. Guided growth for the treatment of limb length discrepancy: a comparative study of the three most commonly used surgical techniques. *J Pediatr Orthop B*. 2013; 22:311-317.

- Lleonart E., Campo J.L., Valls R., Castello J.A., Costa P., Pontes NI. Tratado de cunicultura. Vol. 1. Real Escuela Oficial y Superior de Avicultura. Barcelona. 1980.
- Macewen W. Antiseptic Osteotomy in Genu Valgum and Anterior Tibial Curves: With a Few Remarks on the Pathology of Knock-Knee. Br Med J 1879; 2:607-609.
- Maquet P. The biomechanics of the knee and surgical possibilities of healing osteoarthritic knee joints. Clinical Orthopaedics and related research 1980;146: 102-110.
- Marino R. Growth plate biology: new insights. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011;18:9-13.
- Masoud I, Shapiro F, Kent R, Moses A. A longitudinal study of the growth of the New Zealand White rabbit. Cumulative and biweekly incremental growth rates for body length, body weight, femoral length, and tibial length. J Orthop Res 1986; 4:221-231.
- Mast N, Brown NA, Brown C, Stevens PM. Validation of a genu valgum model in a rabbit hind limb. J Pediatr Orthop. 2008; 28:375-380.
- McCarthy JJ, Noonan KJ, Nemke B, Markel M. Guided growth of the proximal femur: a pilot study in the lamb model. J Pediatr Orthop. 2010;30:690-4.
- Mehta MH. Growth as a corrective force in the early treatment of progressive infantile scoliosis. J Bone Joint Surg [Br] 2005;87:1237-47.
- Melrose J, Smith SM, Smith MM, Little CB. The use of Histochoice for histological examination of articular and growth plate cartilages, intervertebral disc and meniscus. Biotech Histochem. 2008;83:47-53.

- Metaizeau JP, Wong-Chung J, Bertrand H, et al. Percutaneous Epiphysiodesis using transphyseal screws (PETS). *J. Pediatr Orthop.* 1998;18:363-369.
- Mielke CH, Stevens PM. Hemiepiphyseal stapling for knee deformities in children younger than 10 years: a preliminary report. *J Pediatr Orthop.* 1996;16:423-429.
- Minina E, Kreschell C, Naski MC, Ornitz DM, Vortkamp A. Interaction of fgf, ihh/pthlh, and bmp signaling integrates chondrocyte proliferation and hypertrophic differentiation. *Developmental Cell.* 2002;3:119-29.
- Monticelli G, Spinelli R. Distraction epiphysiolysis as a method of limb lengthening I. Experimental study. *Clin Orthop* 1981a;154:254-261.
- Monticelli G, Spinelli R. Distraction epiphysiolysis as a method of limb lengthening I. Clinical applications. *Clin Orthop* 1981b;154:274-85.
- Morscher E. Strength and morphology of growth cartilage under hormonal influence of puberty. Animal experiments and clinical study on the etiology of local growth disorders during puberty. *Reconstr Surg Traumatol.* 1968;10:3-104.
- Morton DB y Griffiths P. Veterinary Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment *Record* 1985; 116: 431-436
- Muller H. Ueber die entwicklung der knochensubstanz nebst bemerkungen uber den bau rachitischer knochen. *Zeit f Wissen Zool* 1858; 9:149-233.
- Mycoskie P. Complications of osteotomies about the knee in children. *Orthopaedics R* 1981;4:1005-1015.
- Nesbitt R *Human Osteogeny*. London: T. Wood. 1736.

- Niehoff A, Kersting UG, Zaucke F, Morlock MM, Brüggemann GP. Adaptation of mechanical, morphological, and biochemical properties of the rat growth plate to dose-dependent voluntary exercise. Bone. 2004;35:899-908.
- Nietosvarra Y. The femoral sulcus in children. *J Bone Joint Surg (Br)* 1994;76:8079.
- Noonan KJ, Farnum CE, Leiferman EM, Lampl M, Markel MD, Wilsman NJ. Growing pains: are they due to increased growth during recumbency as documented in a lamb model? *J Pediatr Orthop* 2004;24:726-31.
- Nouth F, Kuo LA. Percutaneous epiphysiodesis using transphyseal screws(PETS): prospective case study and review. *J Pediatr Orthop* 2004;24:721-5.
- Novais E, Stevens PM. Hypophosphatemic rickets: the role of hemiepiphysiodesis. *J Pediatr Orthop*. 2006;26:238-244.
- Ogilvie JW, King K. Epiphysiodesis: two-year clinical results using a new technique. J Pediatr Orthop. 1990;10:809-11.
- Ohashi N, Robling AG, Burr DB, Turner CH. The effects of dynamic axial loading on the rat growth plate. *J Bone Miner Res* 2002;17:284-92.
- Ornitz DM, Marie PJ. Fgf signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes and Development*. 2002;16:1446-1465.
- Paley D. Radiographic assessment of lower limb deformities. In: *Principles of deformity correction*. 1st ed. Berlin, Germany: Springer; 2002. pp. 31-60.
- Park SS, Gordon JE, Luhmann S, et al. Outcome of hemiepiphysial stapling for late-onset tibia vara. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87:2259-2266.

- Parkhill, C. Further observations regarding the use of the bone-clamp in ununited fractures, fractures with malunion, and recent fractures with a tendency to displacement. *Ann Surg* 1898;27:553-570.
- Pauwels F . *Biomechanics of the Locomotor Apparatus*. 1st ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag. 1980
- Phemister DB. Operative arrestment of longitudinal growth of bones in the treatment of deformities. *J Bone Joint Surg* 1933;15:1-15.
- Pistevos G, Duckworth S. The correction of genu valgum by epiphysial stapling. *J Bone Joint Surg Br* 1977;59:72-76.
- Ponseti IV, Campos J. Observations on pathogenesis and treatment of congenital clubfoot. *Clin Orthop* 1972;84:50-60.
- Porter RW. The effect of tension across a growing epiphysis. *J Bone Joint Surg Br*. 1978;60:252-255.
- Pritchett JW. Longitudinal growth and growth plate activity in the lower extremity. *Clin Orthop Rel Res* 275:274-279.
- Quacci D, Dell'Orbo C, Pazzaglia UE. Morphological aspects of rat metaphyseal cartilage pericellular matrix. *J Anat* 1990;171:193-205.
- Raab P, Wild A, Seller K, et al. Correction of length discrepancies and angular deformities of the leg by Blount's epiphyseal stapling. *Eur J Pediatr* 2001;160:668-674.
- Reich A, Jaffe N, Tong A, et al. Weight loading young chicks inhibits bone elongation and promotes growth plate ossification and vascularization. *J Appl Physiol*. 2005;98:2381-2389.
- Ring PA. Experimental bone lengthening by epiphyseal distraction. *Br J Surg* 1958;46:169-73.

- Roach HI. Osteogenic differentiation of hypertrophic chondrocyte involves asymmetric cells divisions and apoptosis. *J Cell Biol* 1992;11:49-51
- Robertson WW. Newest knowledge of the growth plate. *Clin Orthop* 1990;253:2708.
- Ross T, Zionts L. Comparison of different methods used to inhibit physeal growth in a rabbit model. *Clin Orthop* 1997;340 236-243.
- Sabharwal S, Zhao C, Edgar M. Lower limb alignment in children: reference values based on a full length standing radiograph. *J Pediatr Orthop*. 2008;28:740-746.
- Salenius P, Vankka E. The development of the tibiofemoral angle in children. *J Bone Joint Surg Am*. 1975;57:259-261.
- Sanders JO, D'Ástous J, Fitzgerald M, et al. Derotational Casting for Progressive Infantile Scoliosis. *J Pediatr Orthop* 2009; 29: 581-587.
- Schoenecker PL, Johnston R, Rich MM, Capelli AM. Elevation of the medial plateau of the tibia in treatment of Blount disease. *J Bone Joint Surg* 1992; 74:351-358.
- Schroerlucke S, Bertrand S, Clapp J, et al. Failure of Orthofix eight plate for the treatment of Blount disease. *J Pediatr Orthop*. 2009;29:57-60.
- Seiberg M, Green R, Green D. Epiphysiodesis in juvenile hallux abducto valgus. A preliminary retrospective study. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1994;84:225-36.
- Seinsheimer F 3rd, Sledge C. Parameters of longitudinal growth rate in rabbit epiphyseal growth plates. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63: 627-630.
- Sergerie K, Lacoursiere MO, Levesque M, Villemure I. Mechanical properties of the porcine growth plate and its three zones from unconfined compression tests. *J Biomech* 2009;42:510–6.

- Serrat MA. Environmental temperature impact on bone and cartilage growth. *Compr Physiol* 2014;4:621-655.
- Sharma L, Song J, Felson DT, et al. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA* 2001; 286:188–195.
- Shapiro F. Developmental patterns in lower-extremity length discrepancies. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64:639-51.
- Shapiro F, Forriol F. El cartílago de crecimiento: biología y biomecánica del desarrollo. *Rev Orto Traumatol* 2005;49:55-67.
- Shin SJ, Cho TJ, Park MS, Bae JY, Yoo WJ, Chung CY, Choi IH. Angular deformity correction by asymmetrical physeal suppression in growing children: stapling versus percutaneous transphyseal screw. *J Pediatr Orthop* 2010; 30:588-93.
- Schouten J, SvdO FA, Valkenburg HA. A 12 year follow up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51:932-937.
- Siffert RS. The effect of staples and longitudinal wires on epiphyseal growth; an experiment study. *J Bone Joint Surg Am*. 1956;38: 1077-1088.
- Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. Precocious puberty. A report of 96 cases. *Am J Dis Child*. 1968;115:309-21.
- Simon MR, Papierski P. Effects of experimental bipedalism on the growth of the femur and tibia in normal and hypophysectomized rats. *Acta Anat (Basel)*. 1982;114:321-9.
- Skawina A, Litwin JA, Gorczyca J, Miodonski AJ. The vascular system of human fetal long bones: a scanning electron microscope study of corrosion casts. *J Anat*. 1994;185:369-76.

- Slawski DP, Schnoecker PL, Rich MM. Peroneal nerve injury as a complication of pediatric tibial osteotomies. A review of 255 osteotomies. *J Pediatr Orthop* 1994; 14:166-172.
- Sledge CB, Noble J. Experimental limb lengthening by epiphyseal distraction. *Clin Orthop* 1976; 136:111-119.
- Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*. 1994;331:1056-1061.
- Steel H, Sandrow R, Sullivan P. Complications of tibial osteotomy in children for genu valgum or varum. *J Bone Joint SurgR* 1971;53:1629-1635.
- Stevens PM, Maguire M, Dales M, et al. Physeal stapling for idiopathic genu valgum. *J Pediatr Orthop*. 1999;19:645-649.
- Stevens PM, MacWilliams B, Mohr RA. Gait analysis of stapling for genu valgum. *J Pediatr Orthop*. 2004;24:70-74.
- Stevens PM y Justin D . Bone alignment implant and method of use. U.S.,7811312 B2 (Cl. 606/280, 623/13.14, 623/13.12), 12 Oct 2010. *Appl* 310,720, 4 Dic 2002.
- Stevens PM. Guided growth: 1933 to the present. *Strat Traum Recon*. 2006; 1:29-35.
- Stevens PM. Guided growth for angular correction: a preliminary series using a tension band plate. *J Pediatr Orthop* 2007; 27:253–259.
- Stevens PM, Klatt JB. Guided growth for pathological physes. Radiographic improvement during realignment. *J Pediatr Orthop* 2008; 28:632–639.
- Stevens PM, Kennedy JM, Hung M. Guided growth for ankle valgus. *J Pediatr Orthop*. 2011;31:878-83.

- Stevens PM, Anderson LA, Gililland JM, Novais E. Guided growth of the trochanteric apophysis combined with soft tissue release for Legg-Calve-Perthes disease. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2014;9:37-43.
- Stitgen A, Garrels K, Kobayashi H, Vanderby R, McCarthy JJ, Noonan KJ. Biomechanical comparison between 2 guided-growth constructs. *J Pediatr Orthop.* 2012 ;32:206-209.
- Stokes IA, Mente PL, Iatridis JC, Farnum CE, Aronsson DD. Enlargement of growth plate chondrocytes modulated by sustained mechanical loading. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:1842-8.
- Stokes IA, Aronsson DD, Dimock AN, Cortright V, Beck S. Endochondral growth in growth plates of three species at two anatomical locations modulated by mechanical compression and tension. *J Orthop Res* 2006;24:1327–34.
- Stokes IA, Clark KC, Farnum CE, Aronsson DD. Alterations in the growth plate associated with growth modulation by sustained compression or distraction. *Bone* 2007;41:197–205.
- Symmons D, Mathers C, Pflieger B. Global Burden of Osteoarthritis in the Year 2000. World Health Organization, Geneva. 2003.
http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_osteoarthritis.pdf.
- Tanamas S, Hanna FS, Cicuttini FM, et al. Does knee malalignment increase the risk of development and progression of knee osteoarthritis? A systematic review. *Arthritis Rheum* 2009; 61:459-467.
- Taylor JF, Warrell E, Evans RA. The response of the rat tibial growth plates to distal periosteal division. *J Anat* 1987;151:221-31.

- Teitelbaum JD. Molecular defects of Bone Development. En: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Second Edition. Favus MJ. ed. New York: Raven Press, 1993; 10-14.
- Thorngren KG, Hansson L. Cell production of different growth plates in the rabbit. *Acta Anat* 1981;110:121-7.
- Tomes J, De Morgan C. Observations on the structure and development of bone. *Phil Trans Roy Soc Lond* 1853; 143:109-139.
- Trueta J, Morgan JD. The vascular contribution to osteogenesis. I. Studies by the injection method. *J Bone Joint Surg Br* 1960;42:97-109.
- Trueta J, Trías A. The vascular contribution to osteogenesis. IV. The effect of pressure upon the epiphyseal cartilage of the rabbit. *J Bone Joint Surg*, 1961;43:800-813.
- Van der Eerden BC, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev* 2003;24:782–801.
- Vásquez R, Martínez R, Manrique C, Rodríguez Y. Evaluación genética del comportamiento productivo y reproductivo en núcleos de conejos de las razas Nueva Zelanda y Chinchilla. *Revista Corpoica – Ciencia y Tecnología Agropecuaria* 2007; 8:69-74.
- Villemure I, Cloutier L, Matyas JR, Duncan NA. Non-uniform strain distribution within rat cartilaginous growth plate under uniaxial compression. *J Biomech* 2007;40:149–56.
- Villemure I, Stokes I. Growth plate and mechanobiology. A Survey of present understanding. *J Biomech* 2009; 42:1793-1803.
- Virchow R Cellular Pathology, translated by F. Chance. London: John Churchill. 1860.

- Volkman R. Chirurgische Erfahrungen über Knochenverbiegungen und Knochenwachstum. Arch f Path Anat Physiol u Klin Med 1862; 24:512-541.
- Vortkamp A, Pathi S, Peretti GM, Caruso EM, Zaleske DJ, Tabin CJ. Recapitulation of signals regulating embryonic bone formation during postnatal growth and in fracture repair. Mech Dev 1998;71:65–76.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet 2012;380:2136-96.
- Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Curwen JO, Hennequin LF, Thomas AP, Stokes ES, Curry B, Richmond GH, Wadsworth PF. ZD4190: an orally active inhibitor of vascular endothelial growth factor signaling with broad spectrum antitumor efficacy. Cancer Res. 2000;60:970-5.
- Weise M, De-Levi S, Barnes K, Gafni RI, Abad V, Baron J. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. Proc Natl Acad Sci 2001; 98:6871-6.
- Wertheimer SJ. Role of epiphysiodesis in the management of deformities of the foot and ankle. J Foot Surg. 1990;29:459-62.
- Wiemann JM, Tryon C, Szalay EA. Physeal stapling versus 8-plate hemiepiphysiodesis for guided correction of angular deformity about the knee. J Pediatr Orthop 2009; 29:481–485.
- Wilsman NJ, Farnum CE, Leiferman EM, Fry M, Barreto C. Differential growth by growth plates as a function of multiple parameters of chondrocytic kinetics. J Orthop Res. 1996;14:927-936.
- Wilson-MacDonald J, Houghton GR, Bradley J, Morscher E. The relationship between periosteal division and compression or distraction of the growth plate: an experimental study in the rabbit. J Bone Joint Surg [Br] 1990; 72:303-308.

- Wirth T, Syed Ali MM, Rauer C, Süss D, Griss P, Syed Ali S. The blood supply of the growth plate and the epiphysis:a comparative scanning electron microscopy and histological experimental study in growing sheep. *Calcif Tissue Int*2002;70:3129.
- Wolff J. Das Gesetz der Transformation der Knochen. Berlin, August Hirschwald, 1892.
- Yank NH, Nayeb-Hashemi H, Canvan PK, Varizi A. Effects of frontal plane tibiofemoral angle on the stress and strain at the knee cartilage during the stance phsase of gate. *J Orthop Res.* 2010; 28: 1539-1547.
- Zuerge RC, Kempken TG, Blount WP. Epiphyseal stapling for angular deformity at the knee. *J Bone Joint Surg Am* 1979;61:320-329.

ANEXO I. ÍNDICE DE FIGURAS

1. INTRODUCCIÓN

LAS DEFORMIDADES ANGULARES DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES EN LA EDAD PEDIÁTRICA. GENERALIDADES

Figura 1.1. Valgo y varo.....	36	Figura 1.13. Primera representación del uso de una muleta.....	54
Figura 1.2. Evolución del ángulo femorotibial durante el crecimiento 1.....	37	Figura 1.14. Hipócrates.....	55
Figura 1.3. Evolución del ángulo femorotibial durante el crecimiento 2.....	38	Figura 1.15. Andry.....	56
Figura 1.4. Planos anatómicos.....	39	Figura 1.16. Representatividad del Árbol de Andry.....	56
Figura 1.5. Crecimiento y eje mecánico de las EEII.....	41	Figura 1.17. Primeras osteotomías. John Rhea Barton.....	57
Figura 1.6. Enfermedad de Blount.....	44	Figura 1.18. John Lister y la antisepsia.....	58
Figura 1.7. Valoración clínica deformidades angulares.....	45	Figura 1.19. Macewen y el tratamiento de las deformidades angulares.....	59
Figura 1.8. Valoración radiológica deformidades angulares 1.....	47	Figura 1.20. Fijación externa y deformidad angular 1.....	60
Figura 1.9. Valoración radiológica deformidades angulares 2.....	48	Figura 1.21. Fijación externa y deformidad angular 2.....	60
Figura 1.10. Genu varo.....	50	Figura 1.22. Osteotomía 1.....	64
Figura 1.11. Genu varo y artrosis.....	51	Figura 1.23. Osteotomía 2.....	65
Figura 1.12. Genu valgo, artrosis y artroplastia de rodilla.....	53	Figura 1.24. Fijación externa y deformidad angular 3.....	66

LA HEMIEPIFISIODESIS

Figura 1.25. Ambroise Paré.....	68	Figura 1.39. Crecimiento guiado del pie zambo.....	80
Figura 1.26. John Hunter.....	69	Figura 1.40. Crecimiento guiado de la escoliosis.....	80
Figura 1.27. Johannes Peter Müller.....	70	Figura 1.41. Crecimiento guiado de la displasia de cadera.....	81
Figura 1.28. Delpech y la "Orthomorphie".....	71	Figura 1.42. Crecimiento guiado de las dismetrías.....	82
Figura 1.29. Richard Volkmann.....	72	Figura 1.43. Hemiepifisiodesis anterior de rodilla.....	83
Figura 1.30. Técnica de Pheister.....	72	Figura 1.44. Hemiepifisiodesis del tobillo.....	83
Figura 1.31. Primera epifisiodesis temporal.....	73	Figura 1.45. Hemiepifisiodesis del pie.....	84
Figura 1.32. Estudios de Gelbke.....	74	Figura 1.46. Crecimiento guiado en el Perthes.....	85
Figura 1.33. Blount y el grapado fisario.....	75	Figura 1.47. Hemiepifisiodesis definitiva 1.....	86
Figura 1.34. Impulsor del uso de los tornillos transfisarios.....	76	Figura 1.48. Hemiepifisiodesis definitiva 2.....	86
Figura 1.35. Impulsor de la distracción fisaria.....	77	Figura 1.49. Sistema de Bowen.....	87
Figura 1.36. Inventor de la placa en ocho.....	77		
Figura 1.37. Desarrollo de la placa en ocho 1.....	78		
Figura 1.38. Desarrollo de la placa en ocho 2.....	78		

Figura 1.50. Hemiepifisiodesis temporal extrafisaria.....	88	Figura 1.65. Implantación placa en ocho 1.....	103
Figura 1.51. Hemiepifisiodesis temporal transfisaria.....	89	Figura 1.66. Implantación placa en ocho 2.....	103
Figura 1.52. Hipercorrección en la hemiepifisiodesis temporal.....	90	Figura 1.67. Implantación placa en ocho 3.....	103
Figura 1.53. Hipocorrección en la hemiepifisiodesis temporal.....	91	Figura 1.68. Implantación placa en ocho 4.....	103
Figura 1.54. Mecanismo de acción de las grapas.....	92	Figura 1.69. Hemiepifisiodesis con placa en ocho en el genu valgo.....	104
Figura 1.55. Hemiepifisiodesis rodilla con grapas.....	93	Figura 1.70. Divergencia de los tornillos..	105
Figura 1.56. Hemiepifisiodesis con grapas en el genu valgo.....	94	Figura 1.71. Hemiepifisiodesis tibia proximal con placa en ocho.....	106
Figura 1.57. Deformación de la grapa.....	96	Figura 1.72. Rotura de tornillo en la placa en ocho.....	107
Figura 1.58. Rotura de la grapa.....	96	Figura 1.73. Migración de la placa en ocho.....	108
Figura 1.59. Extrusión de la grapa.....	97	Figura 1.74. Placa Peanut.....	109
Figura 1.60. Aspectos anatómicos y mala posición de la grapa.....	98	Figura 1.75. Placa con bisagra.....	110
Figura 1.61. Mejoras técnicas del hemigrapado fisario.....	99	Figura 1.76. Placa Quad.....	110
Figura 1.62. Mecanismo de acción de la placa en ocho.....	100	Figura 1.77. Pediplates.....	111
Figura 1.63. Diagramas comparativos del mecanismo de acción de las grapas y la placa en ocho.....	101	Figura 1.78. I-plate.....	111
Figura 1.64. Implantes disponibles del sistema de placa en ocho.....	102	Figura 1.79. Placa de tercio de caña.....	112
		Figura 1.80. Hemiepifisiodesis con tornillos transfisarios 1.....	113
		Figura 1.81. Hemiepifisiodesis con tornillos transfisarios 2.....	114

LA FISIS Y EL CRECIMIENTO DEL HUESO

Figura 1.82. Osificación endocondral.....	118	Figura 1.89. Zona hipertrófica 2.....	128
Figura 1.83. Hueso largo en crecimiento...	119	Figura 1.90. Esponjosa primaria.....	129
Figura 1.84. Placa de crecimiento.....	121	Figura 1.91. Esponjosa secundaria.....	129
Figura 1.85. Zonas placa de crecimiento...	122	Figura 1.92. Surco de Ranvier y anillo de Lacroix.....	130
Figura 1.86. Zona de reserva.....	124	Figura 1.93 Vascularización de la placa de crecimiento.....	132
Figura 1.87. Zona proliferativa.....	125		
Figura 1.88. Zona hipertrófica 1.....	127		

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CRECIMIENTO FISARIO

Figura 1.94. Teoría del remodelado de Frost.....	139	Figura 1.97. Modelo experimental de Stokes.....	143
Figura 1.95. Modelo experimental de Bonnel.....	142	Figura 1.98. Sistema regulatorio PTHrP- Ihh.....	149
Figura 1.96. Modelo experimental de Bylski.....	142		

3. MATERIAL Y MÉTODOS

MODELO EXPERIMENTAL. CONEJO BLANCO DE NUEVA ZELANDA

Figura 3.1. Recepción y cuarentena.....	159	Figura 3.7. Huesos pata posterior derecha del conejo.....	166
Figura 3.2. Alojamiento 1.....	160	Figura 3.8. Músculos pata posterior derecha del conejo.....	167
Figura 3.3. Alojamiento 2.....	161	Figura 3.9. Localización anatómica fisis del conejo.....	168
Figura 3.4. Dieta.....	162		
Figura 3.5. Técnicas de manipulación 1....	163		
Figura 3.6. Técnicas de manipulación 2....	164		
Figura 3.10. RX comparativas rodilla humana vs modelo animal.....	170		

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO EXPERIMENTAL

Figura 3.11. Pesaje del animal.....	171	Figura 3.23. Placa y grapa.....	181
Figura 3.12. Colchón térmico.....	172	Figura 3.24. Grapa Blount vs experimental.....	182
Figura 3.13. Campo quirúrgico bilateral estéril.....	173	Figura 3.25. Placa en ocho clínica vs experimental.....	182
Figura 3.14. Intervención quirúrgica: abordaje y colocación del implante.....	174	Figura 3.26. Instrumental quirúrgico genérico.....	183
Figura 3.15. Intervención quirúrgica: implantes colocados.....	175	Figura 3.27. Instrumental quirúrgico específico 1.....	184
Figura 3.16. Intervención quirúrgica: cuidados herida quirúrgica.....	176	Figura 3.28. Instrumental quirúrgico específico 2.....	184
Figura 3.17. Despertar anestésico.....	176	Figura 3.29. Material fungible 1.....	185
Figura 3.18. Administración endovenosa de fármaco.....	177	Figura 3.30. Material fungible 2.....	185
Figura 3.19. Extracción de los implantes..	178	Figura 3.31. Ketamina.....	187
Figura 3.20. Radiografías de las piezas anatómicas.....	179	Figura 3.32. Xilacina.....	188
Figura 3.21. Tornillos largos vs tornillos cortos.....	180	Figura 3.33. Cefazolina.....	188
Figura 3.22. Grapa única vs dos grapas....	180	Figura 3.34. Meloxicam.....	189
		Figura 3.35. Pentobarbital.....	190

ESTUDIO RADIOLÓGICO

Figura 3.36. Equipo de radiología.....	191	Figura 3.42. Ángulo epifiso-diafisario...	198
Figura 3.37. Chasis y unidad lectora.....	192	Figura 3.43. Situación correcta implantes	
Figura 3.38. Toma de radiografías 1.....	194	1.....	199
Figura 3.39. Validez de las proyecciones		Figura 3.44. Situación correcta implantes	
radiológicas 1.....	195	2.....	200
Figura 3.40. Toma de radiografías 2.....	196	Figura 3.45. Situación correcta implantes	
Figura 3.41. Validez de las proyecciones		3.....	200
radiológicas 2.....	197		

ESTUDIO HISTOLÓGICO

Figura 3.46. Microscopio y cámara digital		Figura 3.51. Protocolo de tinción.....	206
1.....	201	Figura 3.52. Áreas de estudio histológico 1.....	207
Figura 3.47. Microscopio y cámara digital		Figura 3.53. Áreas de estudio histológico 2.....	207
2.....	202	Figura 3.54. Altura de la placa de	
Figura 3.48. Procesamiento de las muestras		crecimiento.....	208
1.....	204	Figura 3.55. Celularidad de la placa de	
Figura 3.49. Procesamiento de las muestras		crecimiento.....	209
2.....	205	Figura 3.56. Morfología de la placa de	
Figura 3.50. Procesamiento de las muestras		crecimiento.....	210
3.....	205		

4. RESULTADOS

MANUSCRITO I

Figure 4.1. Tibias from a rabbit in group I.....	219
Figure 4.2. Rabbit's tibias from group II.....	220
Figure 4.3. Graphic showing the median deviation at the measured time intervals of the different hemiepiphyseal methods tested.....	222

MANUSCRITO II

Figure 4.4. The original 8-plate and the device used in the rabbits.....	230
Figure 4.5. The measurement of the articular line-diaphyseal angle (ALDA).....	232
Figure 4.6. Histological sections of the proximal tibial growth plate of a 12-week-old rabbit.....	236

MANUSCRITO III

Figure 4.7. Comparison between the devices.....	244
Figure 4.8. The ALDA.....	245
Figure 4.9. Diagram showing the growth plate areas studied.....	246
Figure 4.10. Normal growth plate histology and after hemiepiphyseal with staples.....	250
Figure 4.11. Short screws VS long screws: the histology.....	251
Figure 4.12. Physeal zone A.....	252

5. DISCUSIÓN

Figura 5.1. Teoría de los aros.....	268
Figura 5.2. Divergencia de los tornillos y traslación de la placa.....	270
Figura 5.3. Comparativa de la histología.....	277
Figura 5.4. Validez del estudio radiológico.....	282
Figura 5.5. Zonas fisarias del estudio histológico.....	284

ANEXO II. ÍNDICE DE TABLAS

1. INTRODUCCIÓN

Tabla 1.1. Etiología del genu varo.....	42
Tabla 1.2. Etiología del genu valgo.....	43
Tabla 1.3. Comparativa sistemas de corrección.....	67
Tabla 1.4. Comparativa hemiepifisiodesis temporal vs definitiva.....	90
Tabla 1.5. Comparativa de los sistemas de hemiepifisiodesis temporal.....	115
Tabla 1.6. Factores reguladores de la placa de crecimiento.....	137

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Tabla 3.1. Clasificación taxonómica del conejo blanco Nueva Zelanda.....	157
Tabla 3.2. Características equipo radiología.....	191
Tabla 3.3. Especificaciones microscopio BX-41.....	202
Tabla 3.4. Especificaciones cámara DP-71.....	203

4. RESULTADOS

MANUSCRITO I

Table 4.1. Variations in the ALDA in Group I.....	219
Table 4.2. Variations in the ALDA in Group II.....	220

MANUSCRITO II

Table 4.3. Varus deformity with the '8-plate' and the staples.....	234
Table 4.4. Varus variations between the two '8-plate' configurations.....	234

MANUSCRITO III

Table 4.5. Articular line-diaphyseal angle (ALDA) values at sacrifice.....	247
Table 4.6. Measurements of growth plate height.....	248
Table 4.7. Physeal cell counting.....	249

ANEXO III. PUBLICACIONES, COMUNICACIONES Y PONENCIAS DERIVADAS DE LA INVESTIGACIÓN

HEMIEPIPHYSIODESIS: TENSION BAND PLATE VERSUS STAPLES. AN EXPERIMENTAL STUDY. D. Raluy, I. Sanpera, R. Ramos, S. Tejada, J. Sanpera. 11 European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology Congress (EFORT). Madrid, 2 al 5 de junio del 2010.

DOES SIZE REALLY MATTER? D. Raluy, I. Sanpera, S. Tejada, R. Ramos. 11 European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology Congress (EFORT). Madrid, 2 al 5 de junio del 2010.

EL TAMAÑO SÍ IMPORTA. ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS MONTAJES DE PLACA EN OCHO. D. Raluy. IV Congreso de la Sociedad Española de Ortopedia Pediátrica (SEOP). Gran Canaria, 25 y 26 de junio del 2010.

COMPARATIVA ENTRE LA PLACA EN OCHO Y LAS GRAPAS EN SU USO PARA HEMIEPIFISIODESIS. D. Raluy. IV Congreso de la Sociedad Española de Ortopedia Pediátrica (SEOP). Gran Canaria, 25 y 26 de junio del 2010.

THE IMPORTANCE OF THE SCREW LENGHT IN THE GUIDED GROWTH METHOD. I. Sanpera, D. Raluy, S. Tejada, G. Frontera. 35th Annual European Paediatric Orthopaedic Society Congress (EPOS). Basel, 6 al 9 de abril del 2011.

METHODS OF HEMIEPIPHYSIODESIS: COMPARISION BETWEEN STAPLES AND GUIDED GROWTH. D. Raluy, I. Sanpera, S. Tejada, G. Frontera. 35th Annual European Paediatric Orthopaedic Society Congress (EPOS). Basel, 6 al 9 de abril del 2011.

CAMBIOS HISTOLÓGICOS TRAS LA PLACA EN OCHO. D. Raluy, I. Sanpera, R. Ramos, S. Tejada, G. Frontera. V Congreso de la Sociedad Española de Ortopedia Pediátrica (SEOP). Coruña, 16 al 18 de junio del 2011.

CRECIMIENTO GUIADO IMPORTANCIA DE UN SOLO ANCLAJE. I. Sanpera, D. Raluy, G. Frontera, S. Tejada, R. Ramos. V Congreso de la Sociedad Española de Ortopedia Pediátrica (SEOP). Coruña, 16 al 18 de junio del 2011.

GUIDED GROWTH: THE IMPORTANCE OF A SINGLE TETHER. AN EXPERIMENTAL STUDY. I. Sanpera, D. Raluy-Collado, G. Frontera-Juan, S. Tejada-Gavela, R. Ramos-Asensio. J Pediatr Orthop 2012;32:815–820.

SCREW LENGTH IN THE GUIDED GROWTH METHOD. D. Raluy-Collado, I. Sanpera, G. Frontera-Juan, R. Ramos-Asensio, S. Tejada-Gavela. Arch Orthop Trauma Surg. 2012;132:1711-1715.

HISTOLOGICAL DIFFERENCES BETWEEN VARIOUS METHODS OF HEMIEPIPHYSIODESIS. IS GUIDED GROWTH REALLY DIFFERENT? I. Sanpera, D. Raluy-Collado, G. Frontera-Juan, R. Ramos-Asensio, S. Tejada-Gavela, J. Sanpera-Iglesias. J Pediatr Orthop 2015; 24:308-314.

“El objetivo principal de la ciencia no es abrir la puerta a una sabiduría infinita, sino poner límites a los errores infinitos”

Galileo

