

Efecto biológico de la hipertermia hídrica controlada sobre hueso sano de conejos

Gastélum RHH,* Rico MG,** Renán-León S,*** Vega I,**** Villegas H,***** Delgado E,*
Linares M,* Díaz B,***** Lecona H,***** Contreras ME,***** Neri R,*****
Solís L*****

Instituto Nacional de Rehabilitación

RESUMEN. La hipertermia hídrica se ha utilizado para tratamientos de diversas formas de cáncer, en hueso aún no se ha determinado cuál es su efecto; se realizó este estudio prospectivo para demostrar los cambios estructurales y metabólicos y los efectos en la consolidación de hueso expuesto a hipertermia hídrica. Se utilizaron 30 conejos de raza New-Zealand. Con peso entre 2.8 y 3.2 kg divididos en 9 grupos y 3 subgrupos, se realizó osteotomía en el tercio medio del fémur derecho; este segmento fue expuesto a hipertermia a 15, 20 y 25 grados centígrados, durante 50, 60 y 70 minutos, gammagrafía ósea cada cuatro semanas y radiográficas cada semana hasta la semana 13. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de post-hoc y test de Tukey, encontrando diferencias en las concentraciones de elementos químicos a temperaturas superiores a 60 grados durante 20 minutos con significancia estadística, retardo en la consolidación y evidencia de actividad metabólica. Se concluye que con la exposición a temperaturas de 60 grados durante 20 minutos se presentaron alteraciones morfológicas en potasio, magnesio, azufre y fósforo y

ABSTRACT. Fluid hyperthermia has been used to treat various types of cancers, but its effects on bone have not been determined. The purpose of this prospective study was to show the structural and metabolic changes of bone exposed to fluid hyperthermia and the effects of the latter on bone healing. Thirty New Zealand rabbits were used, weighting 2.8-3.2 kg; they were divided into 9 groups and 3 subgroups. An osteotomy was performed in the mid third of the right femur and this segment was exposed to hyperthermia at 15, 20 and 25 degrees centigrade for 50, 60 and 70 minutes. A bone scan was performed every 4 weeks and X-rays were taken every week up to week 13. The post-hoc Tukey test was used for the statistical analysis. Differences were found in the concentration of chemicals at temperatures above 60 degrees for 20 minutes with statistical significance; bone healing was delayed and there was evidence of metabolic activity. We conclude that exposure to temperatures above 60 degrees for 20 minutes resulted in morphologic alterations in potassium, magnesium, sulfur and phosphorus, and delayed

Nivel de evidencia: III

* Médico adscrito al Servicio de Tumores Óseos, INR.

** Jefe de Servicio de Tumores Óseos, INR.

*** Jefe de la División de Enseñanza, INR.

**** Jefe del Servicio de Medicina Nuclear, INR.

***** Jefe del Servicio de Morfología, INR.

***** Médico adscrito Hospital Naval Militar.

***** M.V.Z. Jefe de Bioterio, INR.

***** M.V.Z. Adscrita al Servicio de Bioterio, INR.

***** Adscritos al Servicio de Morfología.

Dirección para correspondencia:

Dr. RHH Gastélum

INR, Servicio de Tumores Óseos. Av. México-Xochimilco Num. 289,

Col. Arenal de Guadalupe, Tlalpan, México, D.F.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actaortopedica>

retardo en la consolidación ósea. Estos resultados son usados como parámetros para el tratamiento con hipertermia hídrica controlada en tumores óseos.

Palabras clave: hipertermia inducida, callo óseo, osteotomía, animales.

bone healing. These results are used as parameters for the treatment of bone tumors with fluid hyperthermia.

Key words: induced hyperthermia, bony callus, osteotomy, animals.

Introducción

Los pacientes con neoplasia ósea maligna o benigna agresiva requieren de tratamientos radicales, los cuales, en muchas ocasiones, terminan en amputaciones y discapacidad del enfermo o requieren de la colocación de prótesis o injertos de alto costo, aunado además al efecto psicológico que la enfermedad implica.

Actualmente existen avances considerables en el tratamiento de los tumores. Hoy por hoy, es una prioridad la conservación de segmentos corporales.¹ Los efectos benéficos de la hipertermia sobre los tumores malignos fueron descritos desde Hipócrates; en 1886, fue descrita la regresión de tumores de tejidos blandos después de la inducción de fiebre en pacientes con erisipela.² En 1935, Warren describió una serie de pacientes con tumor metastático tratados con hipertermia sistémica a través de radiación o inmersión en agua caliente, presentando una mejoría en síntomas y regresión de la lesión.³ Cavalieri y su grupo reportaron que 22 pacientes con tumor maligno en extremidades, tratados con hipertermia en perfusión, obtuvieron una mejoría en cuatro de siete pacientes con melanoma.

Existen también reportes en la literatura de pacientes que presentan regresión de lesiones tumorales cuando presentan fiebre ante procesos infecciosos.⁴ Por su parte, Crile¹ describió en su artículo resultados del tratamiento de melanomas y sarcomas localizados en el pie sumergido en agua caliente a temperaturas de 43 °C por 55 minutos, observando disminución de tumor y lo que es más importante, la conservación de la extremidad. Kim⁵ reportó que 78% tenía curación definitiva de melanomas tratados con hipertermia localizada y demostró el aumento de la sensibilidad de la célula cancerosa a radioterapia. En estudios de nivel celular a 46 tumores tanto de animales como humanos, se les aplicó calor por 30 minutos, observando mayor sensibilidad y labilidad en las células tumorales que las células normales para la terapia coadyuvante.⁶ En 1979, se estableció la temperatura a la cual las diferentes células cancerosas son lábiles, siendo ésta a 42 °C. Se reconoce que las temperaturas mayores de 45 °C tienen consecuencias fatales para el sistema termorregulador y celular en general, siendo mayormente neurológicos, por lo que no es recomendable el uso de hipertermia sistémica.⁵

Existen numerosos estudios sobre la utilización de calor para el tratamiento de los tumores. Actualmente se define

a la hipertermia como una forma de tratamiento que utiliza calor a temperaturas mayores de 42 °C. Se conocen dos formas de aplicar el calor: la externa produciendo el calentamiento con microondas, radiofrecuencia, ultrasonido, manta térmica radiación o aplicación de rayo láser local y la interna a base de aplicación de sustancias que contienen pirógenos induciendo hipertermia en el paciente. El problema ha sido el control del grado de temperatura que se induce.⁷ Se ha sugerido actualmente el uso de fibra óptica, RMN, ultrasonido y cristales semiconductores y tomografía computada ultrasónica, entre otras modalidades como terapias únicas o coadyuvantes para tratar el cáncer.^{8,9}

Los cambios observados en la célula tratada con calor son: afección del poder de reparación del ADN, desnaturalización de las proteínas y la membrana celular, inducción de la apoptosis e inhibición de la angiogénesis, cambios que contribuyen al efecto antitumoral.¹⁰ Los estudios realizados sobre hipertermia hídrica están dirigidos a tratamiento de tumores localizados. Actualmente sólo existe un estudio realizado en Jerusalén y está dirigido a los cambios celulares presentes en la célula ósea.¹¹

Por ello, se han formulado las siguientes interrogantes: ¿cuáles son los cambios en la ultraestructura del hueso y su efecto en consolidación y la actividad metabólica posterior a la aplicación de hipertermia directa durante tiempos y grados predeterminados? ¿Puede el tiempo de exposición de la hipertermia hídrica controlada influir en la disminución de la celularidad normal? ¿Cuál será el tiempo exacto, si entre 50, 60 y 70 °C, para producir muerte celular en el tejido óseo? ¿Se logrará la consolidación posterior a la aplicación de hipertermia o influirá en el retardo de la misma?

Se supuso que, al someter a hipertermia hídrica controlada el tejido óseo de los conejos, la muerte celular podría ser diferenciada de acuerdo con los grados de temperatura con un límite mínimo de 50 °C para la muerte celular y un máximo de 70 °C para permitir la consolidación ósea posterior a su aplicación y a la osteotomía. El objetivo es demostrar que la aplicación de H₂O a temperaturas mayores de 42 °C produce muerte de la célula a nivel óseo y determinar el grado de afección en su estructura y composición química y los efectos en la consolidación del mismo. También se propuso definir el grado de calor a los 50, 60 ó 70 °C exacto para la aplicación de la hipertermia hídrica controlada, que puede producir la muerte celular, además de observar la capacidad del hueso para producir consolidación ósea después de aplicar la hipertermia a los tiempos de 15, 20 y 25 mi-

nutos, observar el tiempo de consolidación en el fémur tratado y en caso de presentarse la consolidación, determinar el tiempo en comparación con un control sano. Finalmente, se pretendió demostrar por medio de gammagrama ósea la actividad metabólica de la consolidación y evidenciar los cambios en la concentración de Ca, Na, Mg, P, Cl, S, K, F en el hueso mediante microscopía electrónica de barrido ambiental.

Material y métodos

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo y experimental básico en donde se utilizaron 30 conejos de la raza Nueva Zelandia, blancos, de peso de 2.800 a 3.200 kg, machos (peso indicado, misma raza), libres de pirógenos y proporcionados por el mismo laboratorio. Todos se dividieron en 3 grupos de tres conejos cada uno más tres controles (*Tabla 1*).

Todos fueron alimentados con la dieta especial *rabbit diet* y aislados a una temperatura de 18 a 50 °C de humedad pre- y postquirúrgica. La cirugía se realizó en el quirófano de cirugía experimental del Bioterio del CNR. Bajo anestesia endovenosa, asepsia y antisepsia, abordaje lateral directo, realizando desinserción solamente necesaria musculotendinosa, osteotomía en el tercio medio de fémur con sierra Gigli, se extrajo la muestras de aproximadamente 1 cm. Se aplicó hipertermia hídrica extracorpórea con solución salina a 0.9%, y temperatura a 50, 60 y 70 °C durante 15, 20 y 25 minutos para cada grupo. A los controles sólo se les realizó

osteotomía sin hipertermia y fueron estabilizados con clavo endomedular de 3 ó 4 mm de diámetro (*Figura 1*).

Las muestras fueron enviadas a microscopía de barrido. A los conejos se les administraron analgésicos, antibióticos y cuidados por veterinario.

El estudio radiográfico se realizó cada semana en proyecciones anteroposterior y lateral. La evaluación final fue efectuada por un observador independiente y ciego, basándose en las etapas clásicas descritas por Hunter.

El estudio gammagráfico se realizó cada cuatro semanas utilizando un radiofármaco difosfonato a dosis de 3 mCi por dosis, con una gammacámara tipo ADAC Forte Philips, donde se tomaron imágenes comparativas a un mismo nivel del fémur medidas en píxeles y proyectando la diferencia de porcentajes de captación del radiofármaco.

El estudio de ultraestructura se realizó con un microscopio de barrido ambiental (ESEM XL-30 Phillips) equipado con un sistema dispersivo de Rx (EDX). La muestra fue fijada en glutaraldehído a 2.5%, lavada con amortiguador en cuatro tiempos de cinco minutos y agua desionizada, colocando la muestra en la cámara al vacío y sin recubrimientos para la observación de 10 puntos de periostio y endosito revisando la concentración de Na, Mg, P, K, S, Ca, Cl y Fe en las muestras posthipertermia inmediata y *post mortem* (*Figura 2*).

Para el análisis estadístico de los resultados, se utilizó el paquete SPSS 10.0 para Windows. Las diferencias entre las medias de la concentración de elementos y captación gammagráfica se contrastaron a través de ANOVA (análisis de varianza) con prueba post-hoc de Tukey para comparar cada uno de los grupos entre sí, incluyendo los conejos del grupo control.

Resultados

Elementos químicos:

En la *tabla 2* se resumen los resultados promedios referentes a la concentración de elementos químicos en endostio posterior a hipertermia hídrica controlada y en la *tabla 3* se resumen los promedios de los mismos elementos pero en periostio.

Tabla 1. Formación de grupos.			
	50 °C	60 °C	70 °C
15 min.	3	3	3
20 min.	3	3	3
25 min.	3	3	3
Controles			
1			
2			
3			

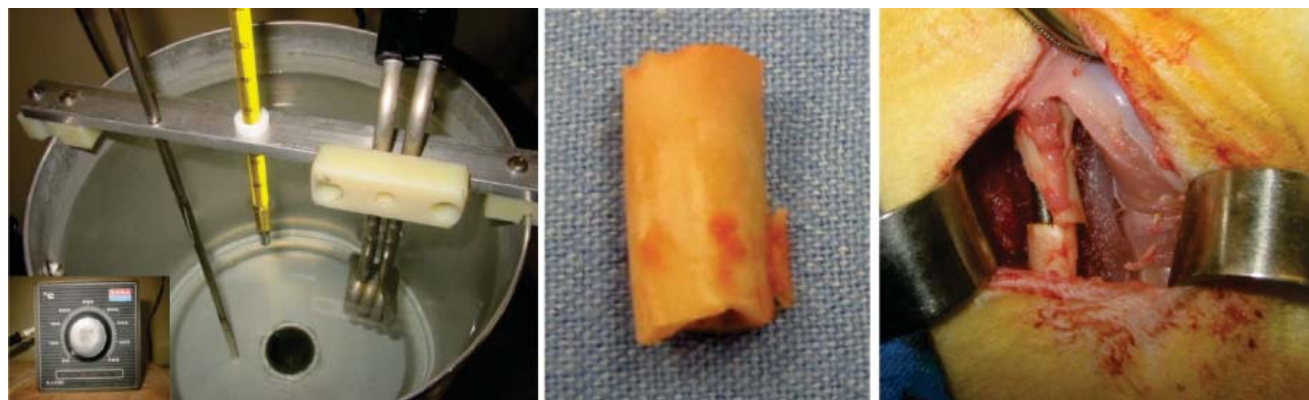


Figura 1. Abordaje para osteotomía; se muestra equipo de hipertermia e injerto.

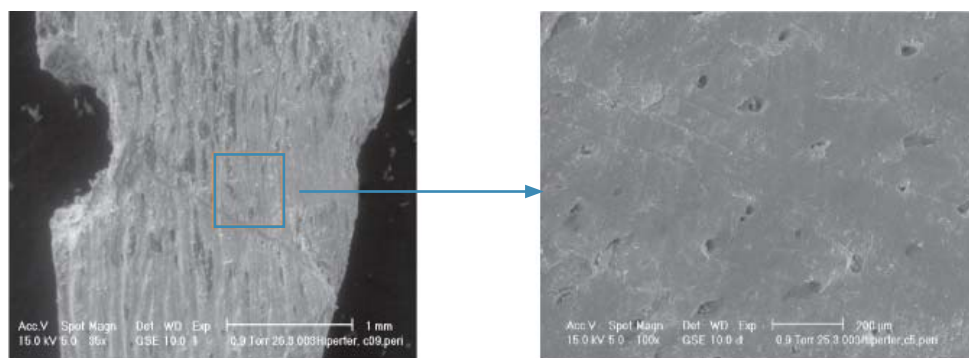


Figura 2.

Muestras post hipertermia *post mortem*.

Tabla 2. Concentración de elementos en endostio post hipertermia.

Grupo	Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca	Fe
50 °C x 15'	.39867	1.63473	16.73867	.20800	8.1333E-02	.18040	34.36400	.11467
50 °C x 20'	.54133	.41000	17.10400	.20533	5.8000E-02	.21133	31.84267	.10520
50 °C x 25'	.43200	.46733	16.01200	.17960	9.0667E-02	.20267	34.06467	.12000
60 °C x 15'	1.20800	.32800	15.85867	.25200	7.7067E-02	.21240	34.67400	.11333
60 °C x 20'	.34400	.37800	16.24580	.26467	6.5333E-02	.19667	35.38440	.12133
60 °C x 25'	.50200	.48147	16.84133	.25200	8.4000E-02	.18853	33.71200	.10400
70 °C x 15'	.28733	.38200	16.13133	.20140	9.4000E-02	.26867	33.02600	.11067
70 °C x 20'	.49200	.14333	13.00867	.37933	6.8000E-02	.18133	31.15800	.12267
70 °C x 25'	.35133	.49533	16.10333	.24867	7.6000E-02	.21667	35.00200	.12067
Controles	.33267	.38067	15.67000	.28667	8.4667E-02	.19467	34.84800	.11067

Tabla 3. Concentración de elementos en periostio post hipertermia.

Grupo	Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca	Fe
50 °C x 15'	.37867	.3140	16.87933	.22800	8.4000E-02	.20333	32.70467	.11667
50 °C x 20'	12.32267	.2880	16.69133	.20733	6.0667E-02	.22133	32.63800	.10667
50 °C x 25'	.21733	.4153	15.08733	.25800	9.8667E-02	.25067	34.71600	.11000
60 °C x 15'	.62400	.5273	16.41200	.25133	7.8667E-02	.12667	33.40267	.11667
60 °C x 20'	.63400	.3013	15.08600	.26367	6.4000E-02	.20867	31.47333	.11933
60 °C x 25'	.64667	.2580	15.80467	.28533	7.1733E-02	.20200	33.18067	.10833
70 °C x 15'	.32133	.2520	16.21600	.28467	.13133	.21400	32.70200	.11133
70 °C x 20'	.70867	.2547	16.43467	.22200	9.0733E-02	.28933	34.42607	.12133
70 °C x 25'	.27000	.3893	13.82467	1.68000	9.6000E-02	.28200	32.02400	.11133
Controles	.27867	.2380	26.12867	.32067	5.8667E-02	.17867	31.66400	7.3333E-02

Tabla 4. Concentración de elementos en endostio *post mortem*.

Grupo	Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca	Fe
50 °C x 15'	.1620	.28000	13.274	.41467	6.4000E-02	.21800	35.08067	.14800
50 °C x 20'	.2527	.34733	13.888	.75200	6.8000E-02	.24000	35.64600	.11800
50 °C x 25'	.1660	.30600	11.217	.66333	7.2000E-02	.26733	35.11200	.12067
60 °C x 15'	2.4267	.27133	11.527	.53933	8.0000E-02	.22907	36.51933	.21533
60 °C x 20'	.2260	.63267	12.298	.78600	4.2667E-02	.15000	28.73467	.13733
60 °C x 25'	.2800	.51467	14.522	.34733	.11067	.17267	36.25733	.13200
70 °C x 15'	.2420	.27267	12.081	.28333	6.2667E-02	.19200	29.09800	.11467
70 °C x 20'	.2173	.46133	15.428	.57400	6.2000E-02	.20933	37.40467	.16400
70 °C x 25'	.2087	.27000	12.195	.27200	5.9333E-02	.21267	30.84733	.11933
Controles	.2420	.34000	14.026	.45200	7.0000E-02	.46067	33.03400	.12800

Tabla 5. Concentración de elementos en periostio *post mortem*.

Grupos	Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca	Fe
50 °C x 15'	.37733	.4107	14.45133	.30467	7.4667E-02	.21400	35.48593	.10733
50 °C x 20'	.29533	.2640	13.35867	.40200	7.8000E-02	.22200	33.83467	.13467
50 °C x 25'	.38400	.6060	12.14000	.42867	4.1333E-02	.15400	24.37467	1.0000E-01
	.21200	3.5320	14.72000	.54067	.12800	.21627	34.88867	.12200
60 °C x 15'	.31000	.5020	14.68800	.40000	9.6667E-02	.22007	35.24267	.15600
60 °C x 20'	3.47467	.5120	15.56733	.33400	.11933	.14987	31.45533	.11533
60 °C x 25'	.34667	.3573	13.19467	.27267	9.0000E-02	.21667	29.94533	.13933
	.31800	.4800	14.42467	.61267	6.9333E-02	.18933	35.60733	.15667
70 °C x 15'	.36733	.3793	13.70467	.21333	5.0667E-02	.18733	31.21533	9.3733E-02
Controles	.33200	.2873	14.34400	.27867	8.4667E-02	.39667	32.89200	7.8000E-02

Tabla 6. Diferencias de concentración de elementos en endostio *post mortem*.

Grupos	Promedio	DE	P respecto al grupo control*
50 °C x 15'	0.2180	0.041	0.017
50 °C x 20'	0.2400	0.071	0.036
50 °C x 25'	0.2673	0.084	0.091
60 °C x 15'	0.2290	0.098	0.025
60 °C x 20'	0.1500	0.005	0.001
60 °C x 25'	0.1726	0.076	0.003
70 °C x 15'	0.1920	0.018	0.006
70 °C x 20'	0.2093	0.016	0.012
70 °C x 25'	0.2126	0.106	0.014
Control*	0.4606	0.128	

Tabla 7. Diferencias de concentración de elementos en periostio *post mortem*.

Grupos	Promedio	DE	P respecto al grupo control*
50 °C x 15'	0.2140	0.052	0.021
50 °C x 20'	0.2220	0.041	0.030
50 °C x 25'	0.1540	0.049	0.001
60 °C x 15'	0.2162	0.067	0.023
60 °C x 20'	0.2200	0.009	0.027
60 °C x 25'	0.1498	0.087	0.001
70 °C x 15'	0.2166	0.049	0.023
70 °C x 20'	0.1893	0.061	0.007
70 °C x 25'	0.1873	0.046	0.006
Control*	0.3966	0.089	

Diferencias de concentración de elementos en endostio: posthipertermia

En el estudio posthipertermia el análisis de varianza reveló diferencias significativas en las concentraciones de P y S en endostio.

De acuerdo con los datos de la *tabla 2*, con relación al fósforo, el nivel promedio más bajo se observa en el grupo de 70 °C x 20 minutos (13.0 ± 2.6), que difiere significativamente con las concentraciones promedio de los grupos: 50 °C

x 15 minutos (p = 0.023), 50 °C x 20 minutos (p = 0.010) y 60 °C x 25 minutos (p = 0.018), cuyas concentraciones medias estuvieron por arriba de 16.8, mientras que en los controles se registró un promedio de 15.6 ± 0.86 unidades de fósforo.

Respecto al azufre, el grupo de 70 °C x 20 minutos obtuvo el promedio más elevado con 0.3783 ± 0.064 unidades y fue diferente a las concentraciones promedio de los tres primeros grupos de 50 °C de temperatura (p = 0.015 respecto a los 15 minutos, 0.013 respecto al del grupo de 20 minutos y 0.003 respecto al de 25 minutos), los cuales tuvieron promedio de azufre por debajo de 0.1796 unidades. En comparación con los grupos de 60 °C, las diferencias no fueron significativas ni con los grupos de 50 °C ni con los de 70 °C; empero, el de 70 °C x 20 minutos fue diferente al de 70 °C x 15 minutos (p = 0.01), inclusive el nivel de azufre posthipertermia se registró en 0.2866 ± 0.069 unidades en los conejos controles.

En estos casos, Mg, K y Fe tuvieron concentraciones promedio significativamente diferentes entre los grupos.

Los niveles de magnesio perióstico posthipertermia fueron excesivamente elevados en el grupo de 60 °C x 15 minutos y después del grupo de 60 °C x 25 minutos; hacia el resto de los de 70 °C, todos los promedios de magnesio fueron más bajos, especialmente a 70 °C x 15 minutos y de 70 °C x 20 minutos. De manera que siendo de 0.5227 ± 0.04, el promedio de magnesio en el grupo sometido a 60 °C x 15 minutos, las diferencias fueron con p = 0.024 con el grupo de 60 °C x 25 minutos, p = 0.020 respecto al grupo de 70 °C x 15 minutos, p = 0.022 con el de 70 °C x 20 minutos y de 0.013 en relación con los conejos controles cuyo promedio de magnesio se mantuvo en 0.2380 ± 0.10 unidades.

En cuanto al potasio perióstico posthipertermia, en el grupo de conejos sometidos a 60 °C x 15 minutos se registró el promedio más bajo con 0.1266 ± 0.056 unidades seguido del grupo control con 0.1786 ± 0.009 unidades. En los demás grupos de temperaturas y tiempos de exposición, los promedios fueron mayores a 0.2020 unidades, siendo las más elevadas las medias correspondientes a los grupos de 70 °C x 20 minutos y 70 °C x 25 minutos cuyas «p» con respecto al grupo de 60 °C x 15 minutos fueron 0.028 y 0.040, respectivamente.

Finalmente, respecto al hierro, este elemento se mantuvo a niveles más bajos en el grupo control (0.073 ± 0.009

unidades promedio) y sólo los conejos del grupo de 70°C x 20 minutos tuvieron promedios (0.1213 ± 0.024 unidades) significativamente más altos que los controles ($p = 0.05$).

En las *tablas 4 y 5* se resumen los elementos químicos en endostio y periostio pero de la fase *post mortem*.

Diferencias de concentración de elementos en endostio *post mortem*

En el análisis *post mortem* de endostio únicamente se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de K. En los controles, se registró el mayor promedio de potasio (0.4606 ± 0.128 unidades), el cual fue muy diferente al de todos los grupos. En la *tabla 5*, se puede observar que los promedios bajos se ubicaron en los grupos de 60°C, los intermedios en los de 70°C y los altos en los de 50°C de temperatura (*Tabla 6*).

Diferencias de concentración de elementos en periostio *post mortem*

En el análisis de periostio *post mortem* se manifestaron promedios diferenciales significativos en K y S. Referente al potasio perióstico se obtuvieron diferencias muy similares a las del endostio de la *tabla 5*. En este caso, los controles también mantuvieron la media más alta (0.3966 ± 0.89 unidades) y muy diferente a todos los demás grupos, tal como se puede observar en la *tabla 7*.

Por último, el grupo de 70°C x 20 minutos reveló concentraciones de azufre perióstico *post mortem* muy elevados (0.6126 ± 0.22 unidades), los cuales se diferenciaron del grupo control y de los grupos de 70°C x 15 minutos y 70°C x 25 minutos (*Tabla 8*).

Tabla 8. Concentraciones de azufre perióstico *post mortem*.

Grupos	Promedio	DE	P respecto al grupo 70 x 20*
50 °C x 15'	0.3046	0.031	
50 °C x 20'	0.4020	0.177	
50 °C x 25'	0.4286	0.051	
60 °C x 15'	0.5406	0.107	0.059
60 °C x 20'	0.4000	0.115	
60 °C x 25'	0.3340	0.031	
70 °C x 15'	0.2726	0.029	0.045
70 °C x 20'*	0.6126	0.220	
70 °C x 25'	0.2133	0.023	0.012
Controles	0.2786	0.152	0.051

Gammagrafías (*Figura 3*)

No se obtuvieron resultados diferentes entre los grupos experimentales, tanto en la primera gammagrafía ($p = 0.721$), la segunda ($p = 0.630$) y en la tercera ($p = 0.604$); no obstante, entre una gammagrafía a otra sí se verificaron cambios importantes, así, nótese que el promedio de la primera fue de 1,211.76, la segunda de 473.8 y la tercera de 523.9 ($p = 0.0001$) (*Tabla 9*).

Consolidación

En la primera evaluación, 29 de los 30 conejos estaban en estadio 0 de consolidación y sólo un conejo perteneciente al grupo control estaba en estadio 1. A la segunda semana, 10 de los 30 continuaban en estadio 0, de los cuales cinco pertenecían a los grupos de 50°C x 15 minutos hasta los 60°C x 20 minutos; los otros cinco conejos eran de los grupos de 60°C x 25 minutos hasta los 70°C x 25 minutos. Los tres conejos controles estaban entre grado 1 y 2.

Hacia la tercera semana sólo quedaban cinco conejos en grado 0 de consolidación, uno del grupo de 60° x 20' y los cuatro restantes del grupo de 70°C con 15, 20 y 25 minutos de exposición. De la quinta semana en adelante, los tres conejos controles habían pasado al estadio 3 de consolidación. Cuatro del total de conejos permanecían en estadio 0 y los cuatro eran del grupo sometido a 70°C en sus tres niveles de tiempo de exposición.

En la semana trece de evolución, 70% (21 de los especímenes) estaban en el estadio 4. De 30% restante (9 conejos), sólo 3.3% (1 conejo) estaba en grado 2 y pertenecía al grupo de 60°C x 20 minutos de exposición, mientras que 13.3% (4 conejos) del grupo de 70°C continuaron en estadio 0 (*Figura 4*).

Discusión

El objetivo principal de este estudio fue demostrar cuál era el efecto de la hipertermia hídrica a diferentes grados y tiempos. En este estudio, se presentaron inicialmente cambios a nivel de endostio posthipertermia en los elementos fósforo y azufre. Los niveles más bajos se identificaron en el grupo de 70° x 20 minutos, que presentó diferencia significativa en relación con los demás grupos y con respecto a los controles.⁷

Con relación al azufre, el mismo grupo tuvo un promedio más elevado, el cual fue diferente a los otros grupos, presentando un significancia estadística incluso en relación con los conejos controles.¹⁰

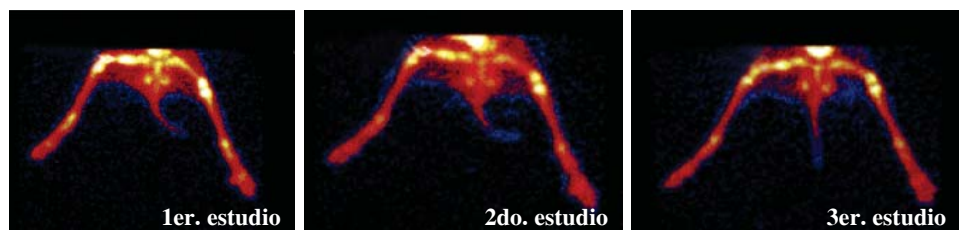


Figura 3.

Gammagrafías con difosfato.

Tabla 9. Gammagrafía.

		n	Media	Desviación típica
GAM1	50 °C x 15'	3	1,283.3333	338.0256
	50 °C x 20'	3	1,215.0000	214.6509
	50 °C x 25'	3	2,247.3333	2,913.5494
	60 °C x 15'	3	1,541.0000	804.7465
	60 °C x 20'	3	1,053.6667	330.3700
	60 °C x 25'	3	751.3333	223.5002
	70 °C x 15'	3	1,226.6667	86.3848
	70 °C x 20'	3	1,451.3333	656.9721
	70 °C x 25'	3	767.0000	462.7299
	Controles	3	591.0000	240.9793
Total	30	1,212.7667	956.3805	
GAM2	50 °C x 15'	3	475.3333	253.1133
	50 °C x 20'	3	676.0000	232.8583
	50 °C x 25'	3	336.3333	258.0161
	60 °C x 15'	3	453.3333	214.9636
	60 °C x 20'	3	512.0000	91.1482
	60 °C x 25'	3	493.3333	132.0202
	70 °C x 15'	3	425.6667	126.0807
	70 °C x 20'	3	592.6667	306.2635
	70 °C x 25'	3	368.0000	110.9369
	Controles	3	405.3333	140.7918
Total	30	473.8000	193.0139	
GAM3	50 °C x 15'	3	346.0000	56.0446
	50 °C x 20'	3	407.0000	163.0092
	50 °C x 25'	3	355.6667	56.8712
	60 °C x 15'	3	358.0000	38.4318
	60 °C x 20'	3	329.3333	122.3288
	60 °C x 25'	3	316.6667	17.4738
	70 °C x 15'	3	449.6667	107.4818
	70 °C x 20'	3	380.3333	175.8475
	70 °C x 25'	3	811.6667	1,126.4108
	Controles	3	1,485.0000	1,889.8685
Total	30	523.9333	682.5132	

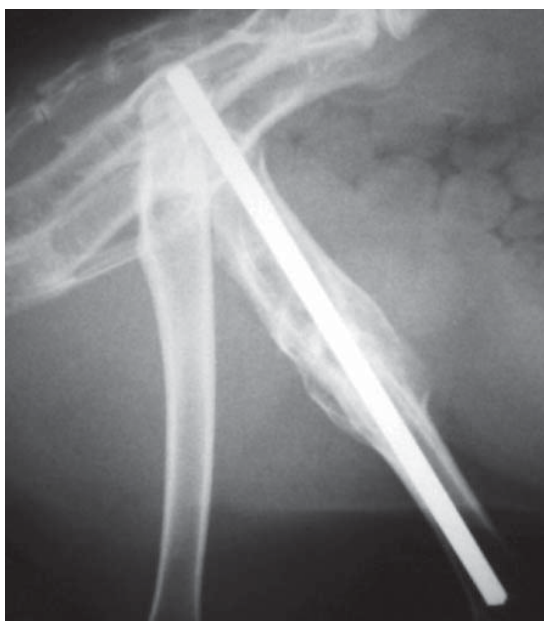


Figura 4. Radiografía que muestra consolidación.

La concentración de los elementos en periostio posthipertermia marcó diferencia en relación con el magnesio, potasio y hierro. El magnesio presentó una elevación importante y significativa en el grupo de 60 °C x 15 minutos que marcó la diferencia en relación con los demás grupos que presentaron disminución de acuerdo con los diferentes grados y tiempos expuestos. En cuanto al potasio, el grupo de 60 °C x 15 minutos presentó la cifra más baja y los niveles más elevados fueron los del grupo de 70 °C x 20 minutos, marcando una diferencia estadística significativa. Finalmente, el hierro también marcó una diferencia significativa, pero éste en el grupo control donde se registraron los resultados más bajos.¹⁰

En el estudio *post mortem* de los ocho elementos, únicamente se demostró elevación significativa en el potasio endóxico detectados en los conejos control, lo que marco una diferencia significativa en relación con los diferentes grupos del mismo elemento.^{7,10}

En el estudio *post mortem* a nivel del periostio se presentaron variaciones en el potasio y el azufre, siendo muy semejantes para el potasio, donde los controles presentaron la incidencia más elevada, muy diferente a todos los demás grupos. Por último, el grupo de 70 °C x 20 minutos reveló concentraciones de azufre más elevados que se diferenciaron en el grupo control y en los demás grupos, representando diferencia estadística.⁷

En relación con los resultados de las gammagrafías, éstos no mostraron diferencia significativa entre los conejos de la primera serie realizada, en la segunda ni en la tercera; pero al realizar una correlación entre las tres series sí se demostró una diferencia marcada entre estos resultados, obteniéndose un importante porcentaje de captación en la primera (1,211.76), disminución importante en la segunda (473.8) y una ligera elevación en la tercera (523.9), exhibiendo una diferencia significativa de $p = 0.0001$, interpretada como una supervivencia activa del segmento tratado.^{7,8}

En relación con las evaluaciones radiográficas, los resultados evidencian que los conejos tratados con hipertermia alcanzan su consolidación en promedio a la semana 5-6 hasta, los tiempos de 15 minutos a 60° y a partir de este momento inician cambios que limitan la buena consolidación de los mismos, encontrando en los grupos de 70 °C un retardo en la consolidación y con diagnóstico de no unión.⁸

Podemos coincidir directamente con nuestra hipótesis que existen cambios significativos en la estructura del hueso expuesto a mayores temperaturas de 60 °C por más de 20 minutos, que el hueso se mantiene activo y que se retarda la consolidación a partir de estas mediciones e indirectamente, que se debe considerar el método de estabilización de los segmentos tratados para obtener mejores resultados en relación con la consolidación, ya que se identifica que, ante los cambios estructurales a mayores tiempos y grados, la no unión es más evidente pudiendo inducir falla de cualquier osteosíntesis utilizada.^{11,12,13}

Esta investigación es de nivel básico en modelo animal, que nos presenta una variable ya definida y determinada de cuáles son las temperaturas que se pueden manejar en el humano, esto dependerá del tipo de tumor, tamaño y ubicación del mismo en la economía corporal.^{1,2}

Conclusión

Basados en los datos obtenidos se demuestra que:

La hipertermia hídrica controlada afecta la estructura ósea modificando la concentración de los elementos químicos inorgánicos, así como el tiempo de consolidación a las temperaturas mayores de 60° durante 20 minutos.

Permite que el hueso se mantenga metabólicamente activo logrando de esta manera la integración del mismo cumpliendo con la finalidad de mantener los segmentos tratados.

Ésta es una primer fase del modelo experimental en donde se demostró la labilidad de la célula ósea sana, la segunda fase consiste en la producción de tumor óseo en modelo animal para demostrar la sensibilidad a los cambios térmicos de la célula tumoral y así marcar la diferencia en el manejo de los tiempos y grados de exposición del hueso enfermo para obtener mejor resultado en el tratamiento de esta enfermedad y finalmente lograr mantener la integridad corporal de nuestro paciente.

Bibliografía

1. Crile G: Selective destruction of cancers often exposure to heal. *An Surg.* 1962; 156: 404-7.
2. Bush W: Uebwr den einfluss welchen heftigere ery sipeln zuwelen auf organisierte neubildungen amiben. Nerhani natura. *Preusi Rhein Westphal.* 1966; 23: 28-30.
3. Warren SL: Preliminary study of the effect of artificial fever upon hopelees. Tumor cases. *Am J Roentgenol.* 1935; 32: 75-87.
4. Cavaliere R: Selective heat sensitivity of cancer cells. *Cancer.* 1967; 20: 1351-81.
5. Kim JH: Clinical and biological studies of localized hyperthermia. *Cancer Research.* 1979; 39: 2258-61.
6. Bender E: Untersuchungen zur termo sensibilitat von tumor-und normalzellen *in vitro.* *Acta Biol Med Ger.* 1966; 7: 527-43.
7. Atkinson R: Assessment of current hyperthermic technology. *Cancer Research.* 1979; 39: 2313-24.
8. Christensen D: Thermal dosimetry and temperature measurements. *Cancer Research.* 1979; 39: 2325-7.
9. Nakano H, et al: Hipertermia aislada regional perfusoria para el tratamiento de osteosarcomas en extremidades inferiores. *Am J Surg.* 1999; 178(1): 27-32.
10. Gutiérrez MJ: Sistema de hipertermia hídrica controlada con mapeo para oncología ósea. *Acta Oncológica.* 1999; 38(1): 863-74.
11. Liebergall M, Simkim S: Effect of moderate bone hyperthermia on cell viability and mechanical function. *Clin Ortop.* 1998; 49: 242-8.
12. Manabe J, et al: Pasteurizad autologous bone graft in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop.* 2004; (419): 258-66.
13. Quina-Yu F, et al: Bone tumors of the extremities or pelvis treated by microwave-induced hyperthermia. *Clinical Ort and Related Research.* 200; 406: 165-75.