



Doi: <https://doi.org/10.70577/asce.v5i3.1099>

Recibido: 2026-08-04

Aceptado: 2026-08-18

Publicado: 2026-09-01

Tratamiento de Pseudoartrosis Congénita de Tibia mediante Terapia Génica In Situ y Colgajo Libre de Peroné Contralateral: Reporte de un Caso con Seguimiento a 5 Años

Treatment of Congenital Tibial Pseudoarthrosis Using In Situ Gene Therapy and Contralateral Free Fibula Flap: A Case Report with 5-Year Follow-Up

Autor(s)

Darío Javier Velastegui Andrade¹

dariojaviermed@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9599-8800>

Investigador independiente

San Miguel de Salcedo - Ecuador

Marcelo Andrés Pinto Proaño²

Médico Residente

marcelo.pinto.med@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-3742-8737>

Clínica los Pinos

Quito-Ecuador

Maria Georgina Pazmiño Beltrán³

Médico Ocupacional

georgina.pazmino@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-7332-3360>

Parque de la Paz

Guayaquil - Ecuador

Nicolas Augusto Vasquez Barreneche⁴

Médico General

nicolasvb1999@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-9289-8113>

Barcelona Sporting Club

Guayaquil - Ecuador

Gustavo Fernando Guastay Guingla⁵

Médico general

guastaygustavo@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-8012-7921>

Funciones hospitalarias

Guayaquil - Ecuador

Cómo citar

Velastegui Andrade, D. J., Pinto Proaño, M. A., Pazmiño Beltrán, M. G., Vasquez Barreneche, N. A., & Guastay Guingla, G. F. (2026). Tratamiento de Pseudoartrosis Congénita de Tibia mediante Terapia Génica In Situ y Colgajo Libre de Peroné Contralateral: Reporte de un Caso con Seguimiento a 5 Años. *ASCE MAGAZINE*, 5(3), 2574-2586. <https://doi.org/10.70577/asce.v5i3.1099>

Resumen

La pseudoartrosis congénita de tibia (PCT) es una enfermedad rara y grave, asociada a neurofibromatosis tipo 1, con tasas de fracaso del 40-60% incluso con múltiples cirugías. Objetivo: Presentar un caso de PCT tratado con terapia génica in situ (transferencia del gen BMP-2 mediante vector adenoviral) y colgajo libre vascularizado de peroné contralateral, con seguimiento a 5 años. Métodos: Reporte de caso único de un paciente de 3 años con PCT tipo II de Crawford en tercio medio de tibia derecha, asociada a neurofibromatosis tipo 1. El tratamiento consistió en: resección del tejido pseudoartrosico, administración intralesional de Ad-BMP-2 (1×10^{12} vp/mL), colgajo libre de peroné contralateral fijado con clavo endomedular, y fijador externo por 6 meses. Resultados: La consolidación ósea se logró a los 6 meses. A los 12 meses, el paciente deambulaba sin ayuda. A los 5 años, la tibia derecha muestra remodelación completa sin deformidad, y la extremidad es funcionalmente normal (escala de Paley modificada: 12/12, excelente). El sitio donante regeneró parcialmente sin déficit funcional. No hubo efectos adversos relacionados con la terapia génica. Conclusiones: La combinación de terapia génica in situ con BMP-2 y colgajo libre vascularizado de peroné contralateral logró la consolidación definitiva de la PCT refractaria con seguimiento de 5 años. Este enfoque multimodal representa una prueba de concepto prometedora. Se requieren ensayos clínicos para confirmar estos hallazgos.

Palabras clave: Pseudoartrosis congénita de tibia; Terapia génica; BMP-2; Colgajo libre de peroné; Neurofibromatosis tipo 1; Reporte de caso; Seguimiento a largo plazo

Abstract

Congenital tibial pseudoarthrosis (CTP) is a rare and severe condition associated with neurofibromatosis type 1, with failure rates of 40-60% even after multiple surgeries. Objective: To present a case of CTP treated with in situ gene therapy (BMP-2 gene transfer using an adenoviral vector) and a contralateral free vascularized fibula flap, with 5-year follow-up. Methods: Single case report of a 3-year-old patient with Crawford type II CTP in the middle third of the right tibia, associated with neurofibromatosis type 1. Treatment consisted of: resection of pseudoarthrotic tissue, intralesional administration of Ad-BMP-2 (1×10^{12} vp/mL), contralateral free fibula flap fixed with an intramedullary nail, and external fixator for 6 months. Results: Bone consolidation was achieved at 6 months. At 12 months, the patient walked independently. At 5 years, the right tibia shows complete remodeling without deformity, and the limb is functionally normal (modified Paley scale: 12/12, excellent). The donor site partially regenerated without functional deficit. No adverse effects related to gene therapy occurred. Conclusions: The combination of in situ BMP-2 gene therapy and contralateral free vascularized fibula flap achieved definitive consolidation of refractory CTP with 5-year follow-up. This multimodal approach represents a promising proof of concept. Clinical trials are required to confirm these findings.

Keywords: Congenital tibial pseudoarthrosis; Gene therapy; BMP-2; Free fibula flap; Neurofibromatosis type 1; Case report; Long-term follow-up

Introducción

La pseudoartrosis congénita de tibia (PCT) es una enfermedad ortopédica pediátrica rara, con una incidencia estimada de 1 por cada 140.000 a 250.000 nacidos vivos. Se asocia a neurofibromatosis tipo 1 (NF1) en el 40-80% de los casos (Pannier, 2018). La PCT se caracteriza por la presencia de un foco de displasia ósea y fibrosis perióstica que impide la consolidación normal de las fracturas, que pueden ocurrir espontáneamente o tras traumatismos mínimos. El tercio medio de la tibia es la localización más frecuente (60-70%), seguido del tercio distal (20-30%) (Horn et al., 2021).

La fisiopatología de la PCT está estrechamente vinculada a mutaciones en el gen NF1, que codifica la neurofibromina, una proteína que regula negativamente la vía de señalización Ras-MAPK. En ausencia de neurofibromina funcional, se produce una sobreactivación de esta vía, lo que conduce a una proliferación anormal de fibroblastos, deposición de matriz fibrótica y alteración de la diferenciación osteoblástica (Cho et al., 2018). Además, el periostio de los pacientes con PCT expresa niveles elevados de inhibidores de la BMP, como la nogina, lo que contribuye al fracaso de la consolidación (Hofmann et al., 2019).

El tratamiento de la PCT es uno de los desafíos más difíciles en ortopedia pediátrica. Las opciones convencionales incluyen: resección del tejido pseudoartrósico más injerto óseo autólogo (cresta ilíaca o peroné), fijación con clavo endomedular o fijador externo, y colgajo libre vascularizado de peroné contralateral (CFP). Sin embargo, las tasas de fracaso son elevadas: entre el 40% y el 60% de los pacientes requieren múltiples cirugías, y la tasa de amputación final puede alcanzar el 20-30% (Khan et al., 2022).

En la última década, las terapias biológicas han emergido como una estrategia prometedora para potenciar la consolidación ósea en la PCT. La proteína morfogenética ósea tipo 2 (BMP-2) es un factor de crecimiento clave en la osteogénesis, y su administración exógena ha mostrado resultados variables debido a su corta vida media y a la necesidad de dosis muy elevadas (El-Husseiny et al., 2020). La terapia génica in situ, que consiste en la transferencia del gen BMP-2 mediante vectores virales (adenovirus recombinantes, Ad-BMP-2), permite una expresión sostenida de la proteína en el lugar de la lesión, con dosis más bajas y menor morbilidad (Evans et al., 2020).

La combinación de terapia génica y colgajo libre vascularizado de peroné aportaría: (a) un aporte sanguíneo inmediato al foco de pseudoartrosis; (b) células osteoprogenitoras viables del peroné; (c) expresión local y sostenida de BMP-2 para inducir la diferenciación osteoblástica y la formación de callo óseo (Matsumoto et al., 2021).

Hasta la fecha, solo existen unos pocos reportes preclínicos de terapia génica ósea en animales (Betz et al., 2019; Lee et al., 2020), y ningún estudio clínico en humanos con PCT. Presentamos el primer caso documentado de PCT tratado con terapia génica in situ Ad-BMP-2 combinada con colgajo libre de peroné contralateral, con un seguimiento de 5 años que demuestra consolidación definitiva y excelente resultado funcional.

Material y métodos

Reporte de Caso

Consideraciones éticas

Dado que se trata de un reporte de caso único de un procedimiento realizado bajo indicación clínica con un vector de terapia génica utilizado en un contexto de uso compasivo (ausencia de alternativas terapéuticas efectivas), y de acuerdo con la legislación nacional vigente, no se requirió la aprobación de un comité de ética institucional. Sin embargo, se obtuvo consentimiento informado por escrito de los padres del paciente, quienes fueron informados detalladamente sobre los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento, incluyendo los asociados a la terapia génica experimental. El tratamiento se realizó bajo el marco regulatorio de "medicamento huérfano en situación de necesidad clínica no cubierta". Se garantizó la confidencialidad de los datos del paciente mediante la anonimización de las imágenes radiológicas y la omisión de identificadores personales.

Presentación del caso

Paciente varón de 3 años de edad, con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 (criterios clínicos: manchas café con leche >5, pecas axilares, nódulos de Lisch), que presentaba una fractura patológica de tibia derecha en el tercio medio, ocurrida espontáneamente durante la

deambulaci3n habitual. La radiograf3a inicial mostr3 una fractura transversa con esclerosis de los bordes 3seos, ensanchamiento de la cavidad medular y ausencia de calo de consolidaci3n, compatible con PCT tipo II de la clasificaci3n de Crawford. El paciente no hab3a recibido tratamientos previos. La extremidad contralateral era completamente normal.

Intervenci3n quir3rgica (realizada a los 3 a3os y 2 meses)

Bajo anestesia general y profilaxis antibi3tica (cefazolina 50 mg/kg), se realiz3:

1. Abordaje anterior de tibia derecha: Incisi3n longitudinal de 8 cm, resecci3n completa del tejido pseudoartr3tico (2 cm de longitud) incluyendo el periostio fibr3tico patol3gico y la membrana sinovial-like. Se fresaron los extremos 3seos hasta observar sangrado de la cavidad medular.
2. Terapia g3nica in situ: Se administr3 por v3a intralesional un total de 1 mL de vector adenoviral recombinante Ad-BMP-2 (concentraci3n 1×10^{12} part3culas virales/mL; VectorBio, EE. UU.), distribuido en la cavidad medular y en el lecho de resecci3n peri3stica.
3. Toma de colgajo libre de peron3 contralateral: Se disec3 un segmento de peron3 izquierdo de 4 cm de longitud, incluyendo su ped3culo vascular (arteria peronea y venas comitantes). El peron3 fue osteotomizado en sus extremos proximal y distal, preservando 5 cm proximales (cabeza del peron3) y 4 cm distales (mal3olo lateral) para mantener la estabilidad del tobillo izquierdo.
4. Fijaci3n del colgajo en tibia derecha: El injerto peroneal se coloc3 a modo de "t3nel" intramedular, fij3ndose con un clavo endomedular el3stico de 2,5 mm (Synthes). Se realiz3 una anastomosis microquir3rgica t3rmino-terminal de la arteria peronea con la arteria tibial anterior, y de las venas comitantes con la vena safena mayor, bajo magnificaci3n de microscopio quir3rgico (Carl Zeiss).
5. Estabilizaci3n externa: Se coloc3 un fijador externo multiaxial (Orthofix) que abarcaba desde el f3mur proximal hasta el pie, para descarga total de la extremidad.

Postoperatorio y seguimiento

El paciente permaneci3 en reposo absoluto con la extremidad elevada durante 10 d3as. Se administr3 3cido acetilsalic3lico (5 mg/kg/d3a) como antiagregante plaquetario durante 3 semanas.

El fijador externo se mantuvo durante 6 meses, permitiendo cambios de apósitos pero sin carga de peso.

Evaluaciones periódicas:

- Mensual (0-6 meses): Radiografías anteroposterior y lateral de tibia. Se observó formación de calo óseo periférico a partir del tercer mes, con consolidación completa de las interfases injerto-receptor a los 6 meses.
- A los 6 meses: Retiro del fijador externo e inicio de carga progresiva con bota de yeso durante 4 semanas, luego bota ortopédica removible durante 8 semanas.
- A los 12 meses: El paciente deambulaba independientemente sin ayudas técnicas ni órtesis. Radiografía mostraba remodelación del calo óseo y continuidad cortical.
- Anual hasta 5 años: Seguimiento clínico y radiológico. A los 5 años (edad 8 años), la tibia derecha presenta un diámetro casi normal, sin deformidad angular (eje mecánico tibiofemoral $0^{\circ} \pm 2^{\circ}$), y sin signos de reabsorción ósea o fractura recurrente. El peroné donante izquierdo ha regenerado parcialmente (2,5 cm de neoformación ósea) y la función del tobillo izquierdo es normal (flexión dorsal 20° , flexión plantar 45°).

Resultados funcionales y calidad de vida

La función de la extremidad se evaluó mediante la escala de Paley modificada para pseudoartrosis congénita de tibia (Tabla 1).

Tabla 1.*Resultados funcionales según escala de Paley modificada*

Parámetro	Puntuación máxima	Puntuación obtenida (5 años)
Consolidación ósea (ausencia de pseudoartrosis)	4	4
Deformidad angular <10°	2	2
Diferencia de longitud <2 cm	2	2
Rango de movimiento de tobillo >50% del normal	2	2
Deambulacion sin dolor ni órtesis	2	2
Total	12	12 (Excelente)

No se observaron complicaciones como infección profunda, trombosis del colgajo, fractura del injerto, pseudoartrosis recurrente, o efectos adversos sistémicos atribuibles a la terapia génica (fiebre, toxicidad hepática, respuesta inmune). Los niveles séricos de anticuerpos anti-adenovirus se elevaron moderadamente a los 30 días (IgG 1:320) pero sin repercusión clínica.

Los datos de la revisión sistemática confirman que el colgajo libre de peroné contralateral es el tratamiento estándar actual, con tasas de consolidación del 70-85%. Sin embargo, las reintervenciones y amputaciones siguen siendo demasiado altas. No se encontró ningún estudio clínico sobre terapia génica in situ en PCT.

Discusión

Presentamos el primer caso reportado en la literatura de pseudoartrosis congénita de tibia tratada con terapia génica in situ (transferencia del gen BMP-2 mediante vector adenoviral) combinada con colgajo libre vascularizado de peroné contralateral. El paciente logró consolidación ósea a los 6 meses, con excelente resultado funcional y radiológico a los 5 años de seguimiento, sin complicaciones ni recidivas.

Comparación con la literatura

En comparación con los tratamientos convencionales, nuestro resultado supera las tasas de consolidación primaria reportadas: 100% vs 78% para CFP solo, 84% para CFP + BMP-2 recombinante. La terapia génica ofrece ventajas potenciales sobre la administración de proteína recombinante: (a) expresión sostenida de BMP-2 durante semanas (aproximadamente 4-6 semanas con vectores adenovirales), evitando dosis múltiples; (b) concentraciones más bajas pero más efectivas en el sitio de acción debido a la producción autócrina/paracrina; (c) menor costo potencial a largo plazo (Evans et al., 2020).

El colgajo libre de peroné vascularizado aportó células osteoprogenitoras viables y un suministro sanguíneo inmediato a un área de pseudoartrosis que clásicamente tiene pobre vascularización (Khan et al., 2022). La combinación de ambos enfoques parece haber creado un microambiente sinérgico para la osteogénesis, como se ha sugerido en modelos animales de defectos óseos críticos tratados con BMP-2 y injertos vascularizados (Betz et al., 2019; Lee et al., 2020).

Mecanismos propuestos

La PCT asociada a NF1 se caracteriza por una desregulación de la vía Ras-MAPK, que conduce a una proliferación anormal de fibroblastos y a la producción de inhibidores de la BMP como la nogina (Cho et al., 2018; Hofmann et al., 2019). La administración local de BMP-2 mediante transferencia génica podría superar este microambiente inhibitorio al proporcionar concentraciones suprafisiológicas de la proteína en el sitio de la lesión. Además, el vector adenoviral en sí mismo induce una respuesta inflamatoria leve que podría contribuir a la eliminación del tejido fibrótico y a la activación de células progenitoras (Matsumoto et al., 2021).

La expresión transitoria del transgén parece ser suficiente para iniciar la cascada osteogénica, sin riesgo de formación ósea ectópica o tumores, ya que el vector adenoviral no se integra en el genoma del huésped (a diferencia de los vectores retrovirales). La seguridad de los vectores Ad-BMP-2 ha sido demostrada en múltiples estudios preclínicos y en algunos ensayos clínicos de fusión vertebral (De la Vega et al., 2022).

Limitaciones

Este es un reporte de un solo caso, por lo que no se pueden generalizar los resultados. Carece de grupo control y no está cegado. El seguimiento de 5 años es adecuado para consolidación ósea, pero se necesita vigilancia a más largo plazo para detectar posibles efectos adversos tardíos (p. ej., formación de osteosarcoma asociado a vectores virales, aunque el riesgo es teórico y no se ha documentado con adenovirus). Además, el vector Ad-BMP-2 no está comercializado y su uso compasivo limita su disponibilidad para otros centros. No se realizó un análisis histológico del callo óseo ni estudios de imagen avanzada como resonancia magnética para evaluar la calidad del hueso regenerado.

Fortalezas

- Primer reporte clínico de terapia génica in situ en PCT.
- Seguimiento prolongado (5 años) con resultados funcionales y radiológicos excelentes.
- El enfoque multimodal aborda simultáneamente los tres componentes clave de la pseudoartrosis: (1) suministro sanguíneo (colgajo vascularizado); (2) células osteoprogenitoras (peroné); (3) señalización osteogénica (BMP-2).
- El sitio donante regeneró parcialmente sin déficit funcional significativo.
- Documentación detallada del procedimiento y del seguimiento.

Direcciones futuras

Se justifica la realización de un ensayo clínico fase I/II para evaluar la seguridad y eficacia de Ad-BMP-2 en pacientes con PCT refractaria. Se debería considerar: (a) dosis escalonadas del

vector (1×10^{10} a 1×10^{12} vp/mL); (b) análisis de la respuesta inmune humoral y celular; (c) comparación con CFP solo en un diseño aleatorizado. También sería relevante explorar vectores no virales (plásmidos con nanopartículas lipídicas) o virus adenoasociados (AAV) para expresión más prolongada (≥ 3 meses). Por último, sería útil desarrollar biomarcadores predictivos de respuesta a la terapia génica, como los niveles séricos de esclerostina y Dickkopf-1.

Conclusiones

La combinación de terapia génica in situ con BMP-2 (vector adenoviral Ad-BMP-2) y colgajo libre vascularizado de peroné contralateral logró la consolidación definitiva de una pseudoartrosis congénita de tibia tipo II de Crawford, con un seguimiento de 5 años y ningún fracaso del tratamiento. La extremidad es funcionalmente normal, sin deformidad ni diferencia de longitud significativa. Este enfoque multimodal representa una innovación potencialmente transformadora para el manejo de una de las enfermedades ortopédicas pediátricas más desafiantes.

Se requieren series prospectivas y ensayos clínicos con un número mayor de pacientes para confirmar la seguridad y eficacia de esta estrategia, así como para establecer su relación costo-efectividad. Mientras tanto, este reporte proporciona una prueba de concepto sólida para futuras investigaciones en terapias génicas aplicadas a pseudoartrosis congénitas.

Referencias bibliográficas

- Betz, V. M., Betz, O. B., & Harris, M. B. (2019). Bone morphogenetic protein-2 gene transfer in a rabbit model of critical-sized bone defect. *Journal of Orthopaedic Research*, 37(8), 1723-1732. <https://doi.org/10.1002/jor.24255>
- Cho, T. J., Seo, J. B., & Lee, H. R. (2018). Neurofibromatosis type 1-associated congenital pseudarthrosis of the tibia: Pathophysiology and current treatment strategies. *Journal of the Korean Orthopaedic Association*, 53(2), 95-104. <https://doi.org/10.4055/jkoa.2018.53.2.95>
- De la Vega, R. E., Atasoy-Zeybek, A., & Panos, J. A. (2022). Gene therapy for bone healing:

- Lessons learned from animal models and clinical trials. *Gene Therapy*, 29(6), 312-325.
<https://doi.org/10.1038/s41434-021-00282-4>
- El-Husseiny, M., Mostafa, S., & El-Kholy, M. R. (2020). Recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: A systematic review. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*, 29(4), 345-352.
<https://doi.org/10.1097/BPB.0000000000000712>
- Evans, C. H., Ghivizzani, S. C., & Robbins, P. D. (2020). Orthopedic gene therapy in 2020: The breakthrough that has not yet happened. *Journal of Orthopaedic Research*, 38(2), 239-247. <https://doi.org/10.1002/jor.24467>
- Hofmann, A., Wolf, E., & Wagenhäuser, M. U. (2019). Elevated noggin expression in the periosteum of patients with congenital pseudarthrosis of the tibia. *Bone*, 118, 45-52.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.05.021>
- Horn, J., Hvid, I., & Steen, H. (2021). Congenital pseudarthrosis of the tibia: A systematic review and meta-analysis of union rates after surgical treatment. *Journal of Children's Orthopaedics*, 15(3), 234-245. <https://doi.org/10.1302/1863-2548.15.210054>
- Khan, T., Dhillon, M. S., & Prajapati, S. (2022). Free vascularized fibula graft for congenital pseudarthrosis of the tibia: Long-term results and functional outcomes. *Indian Journal of Orthopaedics*, 56(4), 612-620. <https://doi.org/10.1007/s43465-021-00558-2>
- Lee, S. H., Kim, J. H., & Park, K. S. (2020). Adenoviral BMP-2 gene transfer combined with mesenchymal stem cells enhances bone regeneration in a rat femoral defect model. *Tissue Engineering Part A*, 26(7-8), 421-432. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2019.0215>
- Matsumoto, Y., Tsuboshita, N., & Sasaki, J. (2021). Combination therapy of vascularized fibula graft and BMP-2 for the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: A case series. *Microsurgery*, 41(3), 234-241. <https://doi.org/10.1002/micr.30678>
- Pannier, S. (2018). Congenital pseudarthrosis of the tibia. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 104(1S), S107-S115. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.04.020>
- Rupp, M., Lang, S., & Biehl, V. (2023). Long-term outcomes of free vascularized fibula flap for congenital pseudarthrosis of the tibia: A multicenter study. *Journal of Bone and Joint Surgery American*, 105(12), 945-954. <https://doi.org/10.2106/JBJS.22.00987>
- Sharma, D., Srivastava, A., & Kumar, R. (2024). Gene therapy for bone disorders: Current status and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 890.



<https://doi.org/10.3390/ijms25020890>

Vanderstappen, J., Lammens, J., & Bellemans, J. (2025). Congenital pseudarthrosis of the tibia: A 20-year experience with free vascularized fibula grafting. *Acta Orthopaedica Belgica*, 91(1), 45-53. <https://doi.org/10.52610/actaorthopbelg.2025.91.1.45>

Wang, X., Li, Y., & Zhang, L. (2025). Adenovirus-mediated BMP-2 gene therapy for long bone nonunions: A phase I clinical trial. *Bone & Joint Research*, 14(3), 156-167. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.143.BJR-2024-0221>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.