

11245
85



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
INSTITUTO DE ORTOPEDIA

“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL LIOFILIZADO
DE FIBRINA (TISSUCOL) EN EL TRATAMIENTO
DE ESPONDILOLISTESIS DEGENERATIVA”



Centro Nacional
De
Rehabilitación

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ORTOPEDIA
Y TRAUMATOLOGIA

P R E S E N T A:
DR. OTHÓN HERNÁNDEZ TORRESCANO

DIRECTOR TITULAR DE TESIS :
DR. ALEJANDRO REYES SANCHES



MÉXICO, D.F.

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

[Handwritten signature]

DR. LUIS GUILLERMO IBARRA
Director General
Centro Nacional de Rehabilitación

[Handwritten signature]

DR. JUAN ANTONIO MADRIGAL VILLANUEVA
Director General Adjunto
Instituto de Ortopedia

[Handwritten signature]

DR. ANTONIO LEON PEREZ
Subdirector de Enseñanza e Investigación
Instituto de Ortopedia

[Handwritten signature]

DR. SAUL RENAN LEON HERNANDEZ
Jefe de la División de Enseñanza
Instituto de Ortopedia

[Handwritten signature]

DR. LUIS GOMEZ VELAZQUEZ
Jefe de Enseñanza Médica
Instituto de Ortopedia

[Handwritten signature]

DR. JOSE MANUEL AGUILERA ZEPEDA
Profesor Titular del Curso
Instituto de Ortopedia

[Handwritten signature]

DR. ALEJANDRO REYES SANCHEZ
Director Titular de Tesis
Instituto de Ortopedia



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE SERVICIOS DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ORTOPEDIA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE ORTOPEDIA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A Nuestros Pacientes,

*Por estar siempre presentes y quienes nos impulsan a continuar luchando por
mejorar su salud,
Función y calidad de vida.*

A Nuestros Maestros,

*Quienes me han impulsado a desarrollar una aproximación científica
Para resolver problemas y
Crean en mi la necesidad del aprendizaje continuo*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A Mi Familia,

*Quienes me proveen de la inspiración, el apoyo y la paciencia
Necesaria
Para hacer que estos sueños
Se vuelvan realidad*

INDICE:

Introducción -----	1
Objetivos e Hipótesis -----	6
Material y Métodos -----	7
Resultados -----	13
Discusión -----	16
Conclusiones -----	18
Referencias -----	19

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL LIOFILIZADO DE FIBRINA (TISSUCOL) EN EL TRATAMIENTO DE ESPONDILOLISTESIS DEGENERATIVA”.

INTRODUCCIÓN.

El hueso es uno de los tejidos más transplantados del cuerpo. Una de las cualidades del hueso es la capacidad de formarse, reabsorberse y remodelarse, dependiendo de las condiciones biomecánicas a las que es expuesto (1). Tanto autoinjertos como aloinjertos son usados en el trasplante óseo. Sin embargo ambos tienen serias desventajas, las cuales van desde el incremento de la morbilidad asociada a la obtención del autoinjerto hasta la posibilidad de transmisión de enfermedades con el uso de aloinjertos (3). El autoinjerto óseo, usualmente obtenido de la cresta iliaca de los pacientes, posee esta característica y ha llegado a ser el estándar de oro para la promoción de la fusión vertebral (2).

Sin embargo hay complicaciones frecuentes en el sitio donador de las cuales estamos conscientes, entre las más importantes documentadas ha sido las infecciones y el dolor crónico en el sitio donador, resistente al tratamiento, pero que en muchas ocasiones tenemos que enfrentarlas (6). Por lo que deben llevarse a cabo estudios clínicos de investigación que conduzcan al descubrimiento de un material sintético que evite estos problemas, asociados con los procedimientos del autoinjerto, que tenga las propiedades óseas de ser osteogénico, osteoconductor y osteoinductor, que es altamente requerido para ayudar en los procesos de fusión vertebral en la cirugía de columna. El liofilizado de fibrina (Tissucol), ha demostrado que induce fusión posterolateral e intervertebral en la columna, en modelos animales y humanos sin complicaciones asociadas (5).

El problema en la presente tesis fue saber si el liofilizado de fibrina cuando es usado para inducir uno o dos niveles de fusión de las vértebras lumbares, en el tratamiento de condiciones lumbares del humano de carácter degenerativas, incrementa la tasa de fusión exitosa, disminuye el tiempo de curación y mejora los resultados clínicos, comparado con la aplicación de cresta iliaca como autoinjerto en el lado contralateral de la fusión, y de esta manera disminuir sus complicaciones asociadas.

La fusión en la columna vertebral es un procedimiento quirúrgico usado para manejar una gran variedad de alteraciones, tales como espondilolistesis, escoliosis, estenosis, hernia de disco y enfermedad degenerativa del disco(1). La fusión lumbar, se reporta como el segundo procedimiento más común de la columna lumbar, con 25 fusiones lumbares realizadas, por cada 100 000 personas en los Estados Unidos, Entre 1988 y 1990, más de 62 000 fusiones lumbares fueron realizadas anualmente en los Estados Unidos con una tasa de falla del 20 al 40%(2).

Actualmente la fusión de la columna vertebral, requiere obtener tejido óseo para autoinjerto de la pelvis, el cual ha sido considerado como estándar de oro para el tratamiento de déficit óseos e inducción de fusión ósea(3). Los componentes requeridos para inducir la consolidación ósea o curar las fracturas son provistos naturalmente por injerto óseo autólogo. Estos componentes básicos son factores de crecimiento osteoinductivos y elementos osteoconductivos, como la hidroxapatita y la matriz colágena, y las células madres osteogénicas presentes en los componentes de la medula ósea(4). Las complicaciones en el sitio donador de cresta iliaca y su morbilidad han sido reportadas en un rango de 8 a 25%(2). Estas complicaciones documentadas incluyen dolor, lesión nerviosa y arterial, perforación peritoneal, inestabilidad de la articulación sacro iliaca, herniación del contenido abdominal a través del defecto iliaco(5). Además el volumen óseo obtenido del sitio donador frecuentemente es insuficiente. El aloinjerto como una alternativa de sustitución del injerto autólogo, es menos recomendable debido a las reacciones inmunológicas, su potencial capacidad de transmisión de enfermedades, infecciones y a su inferioridad biológica(4).

Para resolver éste problema con los aloinjertos y los autoinjertos, los investigadores han intentado desarrollar un injerto sintético que minimice el curso natural de los requeridos para la curación de las fracturas. Asimismo, en un intento por minimizar estos riesgos, algunas compañías farmacéuticas han realizado un esfuerzo para reclutar calificados cirujanos con experiencia en la realización del procedimiento del tratamiento y en el manejo, cuidado y rehabilitación de los pacientes (5).

Las proteínas morfogénéticas (BMP, siglas en inglés) son grupo de proteínas familiarizadas, identificadas originalmente por su presencia de extractos óseos inductivos de hueso desmineralizado. Recientemente han sido sintetizadas por técnica recombinante, usando células de ovario de hámsters (6). Seis miembros de la familia de proteínas morfogénéticas han sido caracterizadas por medio de clonación molecular (BMP-2 a la BMP-7), ésta última conocida como proteína osteogénica tipo 1 (OP1)(2). Cada una de éstas sustancias, han mostrado inducir la formación ósea en varias especies usando modelos de defectos segmentarios. Se han reportado con éxito, estudios de inducción osteogénica con las proteínas morfogénéticas en especie de bajo nivel filogénético; tales como ratas(7), conejos(8), borregos(9), cabras(10), perros(11), bovinos y en el primate macaco rhesus(2).

Estas proteínas morfogénéticas son parte de una súper familia del factor de crecimiento transformante beta (tgf-b). Ellas tienen la capacidad biológica de inducir la diferenciación de células mesenquimatosas peri vasculares en cartílago, el cual es reemplazado por hueso a través de un proceso de osificación endocondral. El componente predominante de las BMP tiene un peso molecular de 17,500 kd, éste tiene el comportamiento fisiológico de atravesar las membranas de acuerdo a las leyes de difusión para las moléculas pequeñas. Las proteínas osteogénicas tales como BMP, se han convertido por lo tanto en una atractiva alternativa para injerto óseo(2).

Con el propósito de funcionar como vehículo de las proteínas morfogénéticas, se han asociado a ésta, con éxito relativo, diversos materiales, como la coralina, hidroxiapatita, diferentes formulaciones de ácido polilactil-coglicólico, ácido poliláctico, fosfato de calcio bifásico y otras matrices biodegradables, tratando de que posean características osteoconductoras y buscando en todo momento, que éstos materiales representen un medio sintético; que pueda estar al alcance en su aplicación clínica y que no represente riesgos de morbilidad para los pacientes, ya sea por su obtención u origen(4).

El liofilizado de fibrina (Tissucol) tiene varias aplicaciones clínicas en el campo quirúrgico, se ha utilizado en anastomosis nerviosas, cirugía hepática, cirugía pancreática, fijación de osteosíntesis, tratamiento de la rotura del tendón de Aquiles, injertos libres de piel, pleurodesis en el neumotorax, lesiones quirúrgicas, cirugía maxilofacial, tratamiento endoscópico en várices esofágicas, úlceras gastroduodenales, prótesis de cadera y fusiones vertebrales en un segmento(5)

Estudios preclínicos hechos en animales y humanos han demostrado que en general, el liofilizado de fibrina (Tissucol) induce osificación endocondral y la sucesión de eventos ocurre cuando el liofilizado de fibrina (Tissucol) es implantado en el sitio óseo, desencadena una acumulación de elementos precursores osteogénicos y condrogénicos, formas de cartílago maduras, la vascularización ocurrida procede a la formación de hueso y el resultado final es la restauración ósea y hueso maduro en el sitio del defecto óseo(4)

Se sabe que los métodos usados para lograr la fusión en la columna vertebral, incluyen técnicas posteriores (Apófisis transversas, carillas articulares y laminas) y las anteriores (fusión vertebral inter somática. Aunque la fusión posterolateral de las Apófisis transversas, es la más común de los tipos de fusión realizadas en la columna lumbar, la tasa de no unión reportada se encuentra dentro del rango del 5 al 65% para un solo nivel de fusión a los nueve meses. Las ventajas para la artrodesis intersomática anterior radican en que incluye la estabilización de las columnas anterior (la mitad anterior del cuerpo vertebral), y media (la mitad posterior del cuerpo vertebral), no así en la artrodesis posterolateral, donde sólo se estabiliza la columna posterior, También la fusión intersomática anterior, puede dirigirse directamente al problema degenerativo del sitio intervertebral y eliminar el dolor(2).

Este estudio ha sido diseñado, basado en los principios de tratamiento estándar para lograr la fusión posterolateral de la columna vertebral de la región lumbar, lo cual representa un bien establecido procedimiento quirúrgico, largamente usado en la cirugía de columna en los 20 últimos años (8).

En 1976 el Dr. Wiltse por primera vez demostró que ésta estabilización es biomecánicamente óptima. La cual desde entonces ha sido ampliamente aceptada en la cirugía de columna en todo el mundo, Muchos cirujanos sin embargo, continúan quejándose de tasas de fusión insuficientes en casos de espondilolistesis lumbares no instrumentadas. Debido a la introducción de la fijación posterolateral, la tasa de éxito de estos procedimientos se ha incrementado significativamente (5). Sin embargo se requiere siempre de colocación de injerto óseo autólogo en forma abundante para optimizar el grado y calidad de fusión ósea, por lo que cualquier técnica que disminuya la cantidad de injerto óseo necesario será de gran utilidad. Nuestra técnica de fijación posterolateral mediante tornillos transpédiculares y placas INO, agregando liofilizado de fibrina (Tissucol) al injerto óseo autólogo, pensamos que produciría una óptima fusión.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Sustentados en estos antecedentes el objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del liofilizado de fibrina (Tissucol) usado en procedimientos de fusión espinal para el tratamiento de la espondilolosis degenerativa, valorada por examen físico y neurológico y documentación de eventos adversos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Paralelamente se propuso evaluar la actividad generadora de hueso del liofilizado de fibrina (Tissucol) in situ por mediciones radiológicas con injerto de hueso autólogo en el mismo sujeto, evaluar el uso general de este producto y comprobar la facilidad de ejecución de pruebas clínicas de larga escala utilizando este liofilizado de fibrina (Tissucol) en esta y otras aplicaciones en columna.

HIPÓTESIS.

La hipótesis de trabajo fue que en la artrodesis posterolateral de col. Lumbar la colocación del liofilizado de fibrina (Tissucol) combinado con injerto óseo autólogo formará una mejor y más rápida fusión vertebral que la sola aplicación de injerto óseo autólogo en el lado contralateral.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo y de intervención deliberada, tipo ensayo clínico autocontrolado. Para lo cual se incluyeron 9 pacientes (5 del sexo femenino y 4 masculino) con un promedio de 43.7 ± 13.6 años de edad (rango de 25 a 58 años) y que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: sujetos radiológicamente documentados con espondilolistesis degenerativa por definición con desplazamiento de la vértebra superior, o estenosis del conducto lumbar que requirieron descompresión, cuya etiología fue degeneración de los discos vertebrales y las facetas articulares; con dolor de espalda intratable que no respondía a tratamientos conservadores y que en opinión del investigador requerían fusión espinal; dolor predominantemente asociado a la espalda y que no tuviera involucro neurológico significativo; con un desplazamiento no mayor del 25% grado I, o grado II 50% utilizando la clasificación de Meyerding; con uno o dos niveles de compromiso a nivel de L3-L4, L4-L5 ó L5-S1; de 18 años, ó menos de 65, al momento de dar su consentimiento para participar en el estudio; y que estuvieron de acuerdo a cumplir el plan de estudio y firmaron consentimiento informado.

Fueron excluidos aquellos que, cumpliendo con los anteriores criterios de inclusión, tuvieron: un diagnóstico agregado de otro desorden de la columna vertebral; una estenosis de la columna que requiriera de un procedimiento de Laminectomía total; un procedimiento previo de fusión, disectomía o Laminectomía a nivel de L3-L4, L4-L5 O L5-S1; administración de drogas que pudieran interferir con el metabolismo óseo dentro de las dos semanas previas a la fecha programada de la fusión de la columna vertebral (por ejemplo: esteroides, metrotexate), o una condición que requiriera medicación quirúrgica que también interfiriera con la fusión (esteroides, AINES, metrotexate); infección activa o latente cerca de la región quirúrgica de la columna; infección sistémica activa; historia de enfermedad autoinmune (como I.F.S, Dermatomiositis, etc); historia de hipersensibilidad a proteínas farmacéuticas (anticuerpos monoclonales y gamaglobulinas); tratamiento con terapia investigacional 28 días previos a la cirugía o si tal tratamiento estaba programado dentro de las 16 semanas que siguieron a la colocación del implante de liofilizado de fibrina (Tissucol); estimulación eléctrica de

crecimiento óseo, aloinjertos, o sustitutos de hueso como parte del tratamiento; historia de desórdenes metabólicos o endocrinos que afectaran la osteogénesis, por ejemplo (enfermedad de paget, Osteodistrofia renal, Ehlers Danlos, Osteogénesis imperfecta); diagnóstico conocido de Diabetes Mellitus que requieran de tratamiento con medicamentos; terapia de radiación previa en el sitio a ser fusionado; insuficiente masa ósea que contraindicara la cirugía, por ejemplo (osteopenia severa, osteoporosis); así mismo fueron excluidos aquellos pacientes que esperaban no retornar para las siguientes visitas requeridas para su seguimiento.

Los participantes en el estudio debían ser diagnosticados con lumbalgia y con síntomas neurológicos debidos a espondilolistesis degenerativa grado II o estenosis del canal medular que requirieran descompresión y permitieran la colocación del implante, basado en que existía consentimiento informado en el cual se especificaron los riesgos esperados con la participación en el estudio como: aquellos asociados con el procedimiento quirúrgico requerido, en la fusión vertebral al colocar el liofilizado de fibrina (Tissucol); los usuales y esperados riesgos quirúrgicos, incluyendo complicaciones postanestésicas y postquirúrgicas; reacción sistémica o local a algunos de los componentes del liofilizado de fibrina (Tissucol); excesivo crecimiento óseo; poca formación ósea; empeoramiento de la fusión en el área de la columna tratada; incremento del dolor; complicaciones relacionadas con el uso de la fijación de la columna, incluyendo atrapamiento o compresión de raíces nerviosas espinales y de la médula espinal, debida a una mala posición del implante, migración o movimiento del implante, osteoporosis localizada debida a la rigidez del implante, sensibilidad o reacción alérgica al implante.

El centro donde se realizó la investigación fue instruido en el uso del liofilizado de fibrina (Tissucol). Un representante de la compañía farmacéutica acompañó el primer tratamiento de estudio en el centro de investigación y en los subsecuentes estudios. Además las técnicas de esterilización y la verificación de los procedimientos para la preparación del implante fueron hechas de acuerdo a los estándares de la industria médica, para asegurar la esterilidad del producto.

Cubiertas todas las anteriores consideraciones, los pacientes fueron reclutados a través de la consulta externa del servicio de cirugía de Col. Vertebral del Centro Nacional de Rehabilitación. Tanto masculinos como femeninos fueron seleccionados para participar. Todos los sujetos fueron informados sobre complicaciones intraoperatorias y postoperatorias y también se les informó que los eventos que pudieran ocurrir le serían reportados durante el curso del estudio clínico, y que una evaluación adicional podría ser requerida.

Cada implante está constituido por una ampolla de Tissucol, y una ampolla de Aprotinina a 37 grados centígrados las cuales se mezclan, además contiene una ampolla de cloruro de calcio, y una ampolla de trombina, las cuales se mezclan, si se requiere de un fraguado rápido (1 a 3 segundos) se utiliza la solución de trombina de 500 U/ml, y para un fraguado lento (45 a 90 segundos) se utiliza la de 4 U/ml, una vez disueltos los componentes (5 a 10 minutos) cargarlos en las jeringas para su aplicación. Los datos para su preparación están incluidos en el protocolo clínico proporcionado por Baxter.

La colocación del implante se realiza de la siguiente manera: Abrir la envoltura que corresponde al número del sujeto en estudio, utilizar el abordaje estándar posterolateral a través de la línea media de la columna lumbar, para exponer el área que será fusionada, obtener un paquete del implante y prepararlo de acuerdo a las instrucciones incluidas en el protocolo, en que se incluye la mezcla con injerto óseo autólogo, previamente tomado del paciente, bajo meticulosa hemostasia, colocar la mezcla entre las vértebras en el lado de la columna que fue involucrado aleatoriamente para el sujeto, colocar injerto óseo autólogo en la misma o mayor cantidad en el lado contralateral, si hay necesidad de colocar algún drenaje, será colocado lejos del implante, se cierran partes blandas.

El implante en investigación sólo lo usarán los investigadores. Un investigador no podrá sustituir el uso del implante de investigación en otra persona no autorizada. Los investigadores deberán asegurar que el implante sea conservado y asegurado en alguna área con acceso para aquellos individuos autorizados.

Todos los implantes no utilizados deberán ser regresados al patrocinador al término de la investigación clínica o cuando el patrocinador lo requiera.

Un procedimiento exitoso debe promover una rápida fusión ósea, llevando a una reducción del dolor, acelerando la recuperación. Para ser clínicamente exitoso, el implante de liofilizado de fibrina (Tissucol) debe por lo tanto, tener por lo menos la misma velocidad de fusión y curación del autoinjerto.

Debido a que actualmente hay pocos datos confiables sobre la velocidad de fusión de autoinjertos en combinación con los implantes de liofilizado de fibrina, en la fusión posterior de los cuerpos vertebrales de la columna lumbar, el fracaso del implante de liofilizado de fibrina debió ser comprobado con las tasas de fusión normal de la fusión posterior de los cuerpos vertebrales de la región lumbar, tratados con el uso de autoinjerto, el cual típicamente representa puentes de tejido calcificado en cerca de nueve meses.

El procedimiento quirúrgico consistió en: profilaxis antibiótica con Augmentin 3x1, 1 gr IV durante 2 días; anestesia general; exposición de la columna Lumbar a través de abordaje posterior estándar a través de la línea media de la columna lumbar; exposición del segmento afectado ya identificado previamente; toma de injerto óseo autólogo de la cresta iliaca; colocación de la mezcla de hueso autólogo con liofilizado de fibrina (Tissucol) en un lado; colocación injerto óseo en el lado contralateral; cierre por plano. De manera complementaria se realizó tratamiento de rehabilitación con: movilización en el segundo día postoperatorio; faja por tres meses y retiro gradual de la faja posteriormente y suspensión de movimientos de flexión por lo menos nueve meses.

Fueron consideradas variables independientes la artrodesis de columna lumbar con el liofilizado de fibrina (Tissucol); nivel de la lesión (agrupada en 1= L4 a S1, 2 = L4 a L5 y 3 = L5 a S1), la edad y sexo de los pacientes.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

11

La evaluación de resultados se realizó por tres parámetros: rehabilitación económica y funcional pre y postquirúrgica, evaluados de acuerdo al sistema de clasificación del Prolo que mide:

ESTADO ECONÓMICO	
E1:	COMPLETAMENTE INVALIDO
E2:	OCUPACIONES NO REMUNERABLES, INCLUYENDO LABORES DEL HOGAR Y DE RETIRO
E3:	CAPACIDAD PARA TRABAJAR, PERO NO EN SU OCUPACIÓN PREVIA
E4:	TRABAJE EN SU OCUPACIÓN PREVIA DE MANERA PARCIAL
E5:	CAPACIDAD PARA TRABAJAR EN SU OCUPACIÓN PREVIA SIN NINGUNA RESTRICCIÓN
ESTADO FUNCIONAL	
F1:	TOTAL INCAPACIDAD (O PEOR QUE ANTES DE LA OPERACIÓN)
F2:	NIVEL MEDIO A MODERADO DE DOLOR BAJO DE ESPALDA O CIÁTICA (DOLOR IGUAL QUE ANTES DE LA OPERACIÓN, PERO CAPAZ DE REALIZAR ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA)
F3:	BAJO NIVEL DE DOLOR Y CAPACIDAD DE REALIZAR TODAS LAS ACTIVIDADES EXCEPTO DEPORTES
F4:	NO HAY DOLOR, UNA O MÁS RECURRENCIAS DE DOLOR BAJO DE ESPALDA O CIÁTICA
F5:	COMPLETA RECUPERACIÓN, NO HAY RECURRENCIAS, HACE DEPORTE

Fig. 1. Escala de Prolo.

Evaluación radiológica pre y postquirúrgica con rayos X convencionales (Antero posterior y lateral); material óseo vivo alrededor del implante, tan bueno como un puente ininterrumpido de plataforma vertebral a plataforma vertebral, sin signos de no fusión; rayos X dinámicos (Flexión y Extensión) sin movimiento segmentario y, especialmente, el tiempo en semanas y el grado de fusión de los cuerpos vertebrales de la columna lumbar.

La fusión fue considerada como punto final de eficacia primaria de este estudio clínico, la cual se determinó por la modalidad de imágenes, definiéndose como éxito la presencia de una fusión sólida a un determinado tiempo posteriores al tratamiento. Basados en nuestra experiencia con fusión posterolateral de los cuerpos vertebrales de la región lumbar, el proceso de curación puede ser obtenido en los nueve meses posteriores a la cirugía, cuando solo se utiliza injerto óseo de cresta iliaca.

Se realizó historia clínica médica completa a los pacientes al ingreso al protocolo de estudio y se registraron los resultados en hojas de evolución de su expediente. Las mediciones radiográficas y las valoraciones clínicas se efectuaron al inicio de la cirugía, durante la cirugía y a las 6 semanas, 3, 6, 9 y 12 meses. De igual manera en las mismas notas, se registraron el uso de medicación concomitante y los eventos adversos.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 10.0 para Windows a través de pruebas no paramétricas incluyendo T de Wilcoxon para comparar muestras relacionadas misma que fue aplicada para comparar antes contra después las puntuaciones de la escala económica y funcional de Prolo, así como el tiempo de fusión del lado tratado contra el control; el coeficiente Rho de Spearman fue aplicado para correlacionar edad con puntuaciones en escala de Prolo y con el tiempo de fusión de ambos lados; Kruskal – Wallis se usó para comparar los promedios de tiempo de fusión según la agrupación en tres niveles de la lesión vertebral (1= L4-S1, 2 = L4-L5 y 3 = L5 – S1); finalmente, U de Mann – Whitney se aplicó para contrastar el tiempo de fusión entre lado tratado y control de los pacientes < 40 años, por un lado, y en los > 40 años por otro. En todas las situaciones las pruebas se consideraron significativas cuando la probabilidad de error alfa fue < 0.05.

RESULTADOS.

El promedio de edad de los 9 pacientes (5 femeninos y 4 masculinos) fue de 43.7 ± 13.6 , con un intervalo de 25 a 58 años. Respecto al nivel de la lesión los pacientes se distribuyeron : 2 en L4 a S1; 2 L4 a L5 y los 5 restantes de L5 a S1. En la **tabla 1** se anotan las puntuaciones antes vs después de la Escala de Prolo, la diferencia fue significativa a favor de aumento en la escala económica después de la intervención (Wilcoxon $Z = - 2.73$, $p = 0.006$); en la Escala Funcional de Prolo la diferencia de antes vs después también fue altamente significativa (Wilcoxon $Z = - 2.73$, $p = 0.006$) como se puede observar en la tabla.

Tabla 1
Puntuación en Escala de Prolo

Número	Económica		Funcional	
	Antes	Después	Antes	Después
1	4	5	2	5
2	4	5	2	5
3	3	5	3	5
4	3	5	3	5
5	3	5	3	5
6	3	5	2	5
7	4	5	2	5
8	3	4	2	4
9	4	5	2	5

En cuanto a la variable central, cabe subrayar que el 100 % de los casos fusionaron exitosamente y que el tiempo de fusión del lado tratado fue significativamente menor, con un promedio de 32.4 ± 1.9 semanas, que el del lado control con $35.7 + 1.2$ semanas (Wilcoxon $Z = - 2.76$, $p = 0.006$). Véase datos en la tabla 2.

Tabla 2.
Tiempo de Fusión en Semanas

	Lado Tratado	Lado Control
1	32	36
2	34	36
3	30	34
4	32	36
5	30	34
6	32	36
7	32	36
8	36	38
9	34	36

El nivel de la lesión, el lado izquierdo o derecho y el sexo de los pacientes no estableció diferencia significativa alguna en las variables de desenlace, tanto en la Escala de Prolo como en el tiempo de fusión. Dos de las variables de desenlace estuvieron correlacionadas de manera importante: la escala funcional de Prolo final y el tiempo de fusión, tanto para el lado tratado (ρ de Spearman = - 0.686, $p = 0.041$) como para el lado control ($\rho = - 0.655$, $p = 0.056$). Por otra parte, la edad estuvo fuertemente correlacionada con las principales variables de desenlace (tiempo de fusión de ambos lados y escala funcional de Prolo) que, como se dijo antes, estuvieron a su vez correlacionadas. El coeficiente ρ de correlación entre edad y Prolo Funcional fue de - 0.825 ($p = 0.006$), entre edad y tiempo de fusión del lado tratado fue de 0.953 ($p = 0.0001$) y entre edad y tiempo de fusión del lado control fue de 0.840 ($p = 0.005$).

Al estratificar los casos por subgrupos de edad (se tomó 40 años como punto de corte, bajo el criterio de que la calidad ósea empieza a declinar después de esta edad), se encontró que en el subgrupo ≤ 40 años el tiempo de fusión del lado tratado fue de 30.6 semanas en promedio contra 34.6 del lado control ($p = 0.08$), en cambio en el subgrupo > 40 años de edad el tiempo de fusión del lado tratado fue de 33.3 semanas en promedio contra 36.3 del lado control ($p = 0.024$). Por otra parte, la diferencia en el tiempo promedio de fusión fue significativamente diferente entre los ≤ 40 y los > 40 tanto del lado tratado como del control. Ver tabla 3.

Tabla 3
Tiempo de Fusión (semanas) y Edad según lado tratado y control

Lado	≤ 40 años (n = 3)	> 40 años (n = 6)	P
Tratado	30.6	33.3	0.04
Control	34.6	36.3	0.03
P*	0.08	0.024	

- U de Mann - Whitney

DISCUSIÓN.

En principio debe destacarse el hecho de que en este estudio se logró una fusión exitosa en el 100 % de los casos; cabe mencionar que la muestra de pacientes en nuestro estudio es pequeña. Ello no obstante que con la fusión posterolateral, en la literatura se consigna una tasa de no unión a los nueve meses en un rango de 5 al 65 % para un solo nivel de fusión en columna lumbar y que, en general, la tasa de fallas en las fusiones lumbares oscilen entre el 20 a 40 % (2).

Respecto a lo anterior y conociendo los resultados del estudio clásico del Dr. Wiltse quien por primera vez demostró que ésta estabilización es biomecánicamente óptima. Aquí demostramos que debido a la introducción de la fijación posterolateral, la tasa de éxito de estos procedimientos se ha incrementado significativamente. Sin embargo, como señalamos en la introducción del estudio, se requiere siempre de colocación de injerto óseo autólogo en forma abundante para optimizar el grado y calidad de fusión ósea, por lo que cualquier técnica que disminuya la cantidad de injerto óseo necesario será de gran utilidad (1).

De acuerdo con nuestra hipótesis supusimos que la técnica de fijación posterolateral mediante tornillos transpediculares y placas INO, agregando liofilizado de fibrina (Tissuocol) al injerto óseo autólogo, produciría una óptima fusión y en menor tiempo que el reportado habitualmente de 36 semanas: bajo la estimación de que la desviación estándar de las muestras reportadas en la literatura no puede andar más allá de 1.0 a 2.0 semanas, el promedio de 32.4 ± 1.9 semanas de tiempo de fusión que obtuvimos con Tissuocol es significativamente diferente al de la literatura con una $p = 0.001$, inclusive. En cambio, el promedio de 35.7 ± 1.2 semanas del lado control de nuestros pacientes no se diferencia significativamente del citado en la literatura ($p = 0.59$) (5,14).

Por otra parte hemos demostrado que si bien la edad de los pacientes es una covariable importante y esperable, puesto que cabe esperar lógicamente que a menor edad mayor poder de regeneración ósea; sin embargo, el análisis estratificado con el punto de corte de ≤ 40 años

y > 40 años nos indica que Tissucol acelera la fusión tanto en los pacientes del primer subgrupo como en los del segundo.

No obstante, se pudo observar que el liofilizado fue mucho mejor en los pacientes > 40 años, quizá porque en estos el poder de regeneración ósea es menor y por ello fue más notable la diferencia entre el lado en el que se usó el Tissucol y el lado control. Este dato estaría en consonancia con el mecanismos de inducción ósea del liofilizado de fibrina ya que éste: "induce osificación endocondral y la sucesión de eventos ocurre cuando el liofilizado de fibrina (Tissucol) es implantado en el sitio óseo, desencadena una acumulación de elementos precursores osteogénicos y condrogénicos, formas de cartilago maduras, la vascularización ocurrida procede a la formación de hueso y el resultado final es la restauración ósea y hueso maduro en el sitio del defecto óseo" (4)

Sin embargo, no podemos descartar que en el subgrupo de ≤ 40 años sencillamente se esté cometiendo el error beta por el pequeño tamaño de la muestra ya que la p (0.08) quedó prácticamente cerca del *borderline*, para una diferencia significativa.

A un año promedio de seguimiento también podemos sostener que se han evitado las complicaciones en el sitio donador de cresta iliaca que, como hemos visto, han sido reportadas en un rango de 8 a 25% (2, 5). Se ha evitado además el riesgo de tomar un volumen óseo del sitio donador insuficiente y, lo menos recomendable, tener que recurrir al aloinjerto como una alternativa de substitución del injerto autólogo, debido a las reacciones inmunológicas, su potencial capacidad de transmisión de enfermedades, infecciones y a su inferioridad biológica(4).

Finalmente, poco sentido tendría enfatizar la eficacia biomédica y clínica de la fusión posterolateral y del Tissucol conjuntos, sino se lograra al mismo tiempo una adecuada rehabilitación económica y funcional del paciente; por fortuna, la valoración en la escala de Prolo deja claro que 8 de los 9 pacientes alcanzaron el máximo nivel (5 puntos) de rehabilitación tanto económica como funcional de la escala y sólo 1 paciente alcanzó el nivel 4

pero, a ello hay que agregar, que se trató del paciente de mayor de edad (58 años) y que empezó en el nivel 2 de la escala funcional de Prolo. Por otra parte, llama la atención que la correlación entre el tiempo de fusión del lado tratado con Tissucol y los puntajes en la escala funcional de Prolo final haya sido relativamente alto ($\rho = -0.686$; constante 8.0706, $p = 0.001$ y coeficiente B para tiempo de fusión final del lado tratado -0.118 , $p = 0.04$), el análisis de regresión simple predice que a una fusión a 36 semanas tendrá una puntuación de 4.4 en la escala funcional de Prolo y que, en cambio, una fusión a 32.4 semanas tendrá una puntuación funcional de Prolo de 4.8, es decir entonces que a menor tiempo de fusión mayor será la puntuación final en la escala funcional de Prolo.

CONCLUSIONES.

Basados en los datos obtenidos en este estudio, se acepta la hipótesis propuesta y se concluye que la artrodesis posterolateral de la columna lumbar, en espondilolistesis degenerativa; la aplicación del liofilizado de fibrina (Tissucol) combinado con injerto óseo autólogo, incrementa la tasa de fusión vertebral exitosa, disminuye el tiempo de curación, mejorando los resultados clínicos y de esta manera disminuye las complicaciones asociadas, comparado con la aplicación de crestailiaca como autoinjerto en el lado contralateral de la fusión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- (1) Lukasz J, Curylo, MD et al. Augmentation of Spinal Arthrodesis with Autologus Bone Marrow in a rabbit posterolateral Spine Fusion Model. Spine. Vol. 24.no 5, pp 434-39. 1999.
- (2) Turner JA, Ersek M, Herron L, et al. Patient outcomes after lumbar Spinal Fusions, JAMA. 1992; 268; pp 907-11.
- (3) Brian P. Hecht, MD Jeffrey S. Fischgrund, MD et al. The Use of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2 (rhBMP-2) to Promote Spinal Fusion in a Nonhuman Primate Anterior Interbody Fusion Model.
- (4) Tajima N, Kuwahara S, Hirakawa S, Matsumoto K, Bone grafts Using Fibrin Glue for posterolateral Spinal Fusion and Total Hip Replacement With Central Migration Vol 4, pp 29-36, 1994.
- (5) Stoltze D, Harms J, The Use of Fibrin Adhesive in the Surgical Treatment of Spinal Lesions. Vol 4, pp 113-28, 1994.
- (6) Joseph M. Lane MD, Alan W, Yasko, Md. Et al. Bone Marrow and Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2 in Osseus Repair. Clical Ort. And Related Research, NO. 361, PP 216-27, 1999.
- (7) Kurz LT, Garfin SR, Booth RE, Harvesting Autogenous ilisc Bone: Review of complications and Techniques, Spine 1989, pp 1324-31.
- (8) Wisneski RJ, Surgical Treatment: The Role of Fusion in Lumabr Disc Disease. Semin Spine Surg 1989; 1, pp 60-67
- (9) Lee SC, Shea M, Battle MA, et al. Healing of LARGE Segmental Defectsin Rat Femurs is Aided by rhMBP-2 in PLGA matriz. J biomed Mater Res 1994; 28: pp 1149-56.

- (10) Schimandale Jh, Boden SD, Hutton WC. Experimental Spinal Fusion with Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2. Spine 1995; 20, pp 1326-37.
- (11) Kirker-Head CA, Gerhart Tn, et al. Long Term Healing of Bone Using Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2. Clin Orthop 1995; 318, pp 222-30.
- (12) Bolesta MJ, Welch RD, et al. Healing of Anterior Interbody Fusions With Recombinant Human Bone Morphogenetic protein 2. Proceeding of the 12 Annual Meeting of the North American Spine Society, New York, NY, October pp 22-25, 1997.
- (13) Cook SD, Dalton JE, Tan EH, ET AL. In Vivo Evaluation of Recombinant Human Osteogenic Protein (RhOP-1) Implants as a Bone Graft Substitute for Spinal Fusions. Spine 1994; 19, pp 1117-24.
- (14) Stephen Nulley, Steven R. Cummings, Diseño de la Investigación clínica, ediciones Doyma, S.A. 1993. Pp 153-236.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN